

Anemia ferropriva na gestação: controvérsias na suplementação do ferro

Iron deficiency anemia in pregnancy: controversies in iron supplementation

Maria Teresa C. F. Modotti¹, Cauê C. Modotti², Mônica Y. Marcelino³, Taís B. de Oliva⁴, Daniel S. Dias⁵, Flávia N. B. Dias⁵, Natália Pavoni Rodrigues², Waldir P. Modotti^{5,6*}

RESUMO

O período gestacional está associado a uma série de alterações fisiológicas e anatômicas, tais como mudanças no sistema hematológico, respiratório e cardiovascular. Além das alterações funcionais, a anemia por deficiência de ferro (anemia ferropriva) destaca-se como uma das complicações mais comuns de uma gravidez e dependendo da gravidade, pode acarretar prejuízo para mãe e/ou feto. A administração de ferro para as gestantes, com ou sem diagnóstico prévio de anemia, é uma prática comum na área de obstetrícia. Embora não existam evidências concretas a respeito dos benefícios da suplementação profilática de ferro para as gestantes, esta conduta apresenta-se como um procedimento adequado, visto que reduz a prevalência de anemia ferropriva na gestante e após o parto. Entretanto, há uma série de relatos na literatura que descrevem os aspectos deletérios da reposição indiscriminada de ferro durante a gestação. Neste contexto, pretende-se com essa revisão da literatura apresentar os principais aspectos das alterações hematológicas decorrentes da gravidez, em especial a anemia por deficiência de ferro, mostrar as vantagens e desvantagens da suplementação com ferro, bem como orientar o obstetra em realizar um diagnóstico mais preciso de anemia ferropriva durante a gestação e propor uma alternativa coerente de reposição de ferro para as gestantes, minimizando os riscos indesejáveis do excesso ou deficiência dessa suplementação.

Palavras chaves: Anemia Ferropriva. Gestação. Ferro. Diagnóstico. Ferro na Dieta.

ABSTRACT

The gestational period is associated with a series of physiological and anatomical modifications, such as changes in the hematological, respiratory and cardiovascular system. In addition to functional modifications, anemia due to iron deficiency stands out as one of the most common complications of pregnancy and depending on severity can cause harm to mother and/or fetus. The administration of iron for pregnant

- 1- Biomédica. Instituto de Atendimento Médico Hospitalar – IAM – Assis – SP
- 2- Discente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
- 3- Doutoranda. Biociências e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Araraquara– SP
- 4- Discente. Universidade de Londrina – Londrina – PR
- 5- Docente. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Botucatu – SP
- 6- Diretor Clínico. Instituto de Atendimento Médico Hospitalar – IAM – Assis - SP

Correspondencia
Waldir Pereira Modotti
Instituto de Atendimento Médico Hospitalar – IAM
Assis - SP

Artigo recebido em 12/02/2014
Aprovado para publicação em 25/11/2014

women, with or without a previous diagnosis of anemia, is a common practice in obstetrics. Although there's no evidence about the benefits of prophylactic iron supplementation for pregnant women, this approach appears as an appropriate procedure, since it reduces the prevalence of iron deficiency anemia during pregnancy and after childbirth. However, there are reports in the literature that describe the harmful aspects of indiscriminate use of iron during pregnancy. Thus, this literature review intend to present the main aspects of hematological changes that takes place during pregnancy, particularly iron deficiency anemia, to show advantages and disadvantages of iron supplementation, and to guide the obstetrician to perform a more accurate diagnosis of iron deficiency anemia during pregnancy. This literature also intend to propose a consistent alternative of iron supplementation for pregnant women, minimizing the undesirable risks of excess or deficiency of this supplementation.

Key words: Iron Deficiency Anemia;. Pregnancy. Iron. Diagnosis. Iron, Dietary.

Introdução

O período gestacional está associado a uma série de alterações fisiológicas e anatômicas, tais como mudanças no sistema hematológico, respiratório e cardiovascular. Essas modificações se iniciam desde a nidicação e se desenvolvem por toda a gestação até o término da lactação. Provavelmente, em nenhuma outra fase do ciclo vital exista maior mudança no funcionamento e na forma do corpo humano em tão curto espaço de tempo.¹⁻⁵

Além das alterações funcionais, a anemia por deficiência de ferro (anemia ferropriva) destaca-se como uma das complicações mais comuns de uma gravidez e dependendo da gravidade, pode acarretar prejuízo para mãe e/ou feto.⁶⁻¹¹ Segundo estimativas, 56% das gestantes em países em desenvolvimento são anêmicas, enquanto nos países industrializados essa média diminui para 18%.¹⁰

A anemia está diretamente relacionada aos mecanismos de expansão do volume sanguíneo e plasmático que aumentam em torno de 50% durante a gestação. Além disso, observa-se um aumento das necessidades de ferro para o desenvolvimento do feto, da placenta e cordão umbilical, e para as perdas sanguíneas decorrentes do parto e puerpério.^{9,12,13}

A administração de ferro para as gestantes, com ou sem diagnóstico prévio de anemia, é uma prática comum na área de obstetrícia.^{12,14,15,16} Embora não existam evidências concretas a respeito dos benefícios da suplementação profilática de ferro para as gestantes, esta conduta apresenta-se como um procedimento adequado, visto que reduz a prevalência de anemia ferropriva na gestante e após o parto. Além disso, provavelmente, diminui a prevalência da anemia ferropriva em crianças durante a infância.^{7,17,18}

No entanto, há uma série de relatos na literatura que descrevem os aspectos negativos da reposição indiscriminada de ferro durante a gestação. Dentre os efeitos deletérios, destacam-se a elevação da agregação plaquetária com risco de trombose, o desenvolvimento de hipertensão e infartos placentários, com conseqüente crescimento intrauterino retardado do feto, e a elevação do stress oxidativo e aumento dos radicais livres que promovem injúrias à membrana celular.^{13,14,16,19,20}

Neste contexto, pretende-se com essa revisão da literatura apresentar os principais aspectos das alterações hematológicas decorrentes da gravidez, em especial a anemia por deficiência de ferro, mostrar as vantagens e desvantagens da suplementação com ferro, bem como orientar o obstetra em realizar um diagnóstico mais preciso de anemia ferropriva durante a gestação e propor uma alternativa coerente de reposição de ferro para as gestantes, minimizando os riscos indesejáveis do excesso ou deficiência dessa suplementação.

Alterações hematológicas da gravidez normal - fisiologia

As alterações fisiológicas, bioquímicas e anatômicas durante a gestação decorrem de mecanismos hormonais e mecânicos, que incluem adaptações relacionadas ao ajustamento contínuo do volume sanguíneo ao tamanho do leito vascular, de maneira que, em todo o momento, uma adequada e abundante corrente sanguínea esteja disponível no ventrículo esquerdo.^{1,3,4}

Fisiologicamente, uma das adaptações mais importantes durante a gestação é o aumento do volume do líquido extracelular, tanto intersticial como plasmático. Em relação ao volume plasmático, ocor-

re um aumento em média de 35% do volume total, sendo que, aproximadamente 45% é decorrente do aumento de plasma e 33% de eritrócitos.^{1,3,21}

Em condições normais, o principal mecanismo responsável pela expansão da volemia é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este processo se inicia durante o 1º trimestre da gestação, expande-se mais rapidamente no 2º trimestre e depois mais lentamente no 3º trimestre, até estabilizar-se durante as últimas semanas.¹²

O aumento da volemia tem por finalidade atender as demandas do útero com o sistema vascular hipertrofiado, proteger a mãe contra os efeitos adversos da perda de sangue associado ao parto e proteger o feto das consequências do comprometimento do retorno venoso.^{12,22} Em decorrência dessa elevação mais acentuada do plasma do que dos eritrócitos, ocorrem alterações no hematócrito e no metabolismo do ferro. Entretanto, apesar do aumento da eritropoiese na gestação normal, observa-se uma redução progressiva na concentração de hemoglobina (Hb), glóbulos vermelhos e hematócrito.^{1,22,23}

As alterações metabólicas e nutricionais relacionadas ao ferro envolvem modificações no aparelho digestivo, que tem como objetivo básico aumentar a absorção e garantir o fornecimento adequado ao feto. Uma das adaptações verificada após 20ª semana é o aumento de 33% da massa eritróide.^{12,24} Nesta fase, observa-se uma hiperplasia eritróide moderada na medula óssea e ligeiro aumento de reticulócitos no sangue periférico e no plasma materno. Além disso, ocorre um aumento de duas a três vezes na concentração de eritropoetina.^{2,3,25}

Essa elevação na demanda de ferro, devido à formação de glóbulos vermelhos da mãe, do feto e da placenta, faz com que a necessidade diária do ferro aumente um miligrama (mg), sendo que na segunda metade da gestação pode atingir uma média de 6 a 7 mg de ferro por dia. Com o propósito de solucionar essa deficiência, o organismo materno absorve uma maior quantidade de ferro na dieta e mobiliza seus estoques.^{1,23}

Necessidades de ferro

No organismo, o ferro constitui um elemento fundamental da hemoglobina e mioglobina e está envolvido em muitas funções importantes, tais como: transporte e distribuição de oxigênio, transferência de elétrons, hidroxilação, catalização da oxigenação

e proliferação celular. A deficiência do ferro afeta o metabolismo energético, provocando fadiga e diminuição da capacidade física, mental e cognitiva.^{13,26,27,28} Para o recém-nato, além das funções já descritas, o ferro exerce um papel muito importante no desenvolvimento do sistema nervoso central, visto que é um constituinte de muitas enzimas envolvidas em diversas reações metabólicas do cérebro.^{20,28}

As reservas de ferro variam entre os sexos e a idade. O conteúdo total de ferro em adultos, do sexo masculino, é em torno de 4.000 mg, enquanto nas mulheres adultas normais varia de 2 a 2,500 mg.¹²

Para gestantes, a necessidade de ferro durante todo o período gestacional é de 1.000 mg. Deste total, 300 mg são transferidos ativamente para o feto e placenta, 200 mg são perdidos através de várias vias de excreção normal e 500 mg são consumidos na segunda metade da gestação. Nesse período, a gestante utiliza mais ferro, em torno de 6 a 7 mg por dia.^{12,20} Entretanto, a quantidade de ferro absorvido na dieta, juntamente com o ferro mobilizado das reservas, geralmente é insuficiente para atender à demanda imposta pela gravidez.²⁵

Graves and Barnes (2001)²⁹ estimaram que as perdas de ferro não recuperável durante a gestação é de 680 mg ou 2,4 mg/dia e que os 450 mg da expansão da massa eritrocitária são mais que suficientes para compensar a perda de 150 mg de ferro durante o parto. No entanto, se a gestante for capaz de absorver 3,5 mg/dia durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, poderá terminar o parto com saldo positivo de ferro. Neste contexto, os autores concluíram que a gestação estimula a absorção de ferro e que gestantes com uma alimentação equilibrada irão encontrar um aumento na absorção, sem necessidade de suplementação.

Anemia

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2013)³⁰ define a anemia como um estado caracterizado pela diminuição dos níveis de hemoglobina segundo a idade, o sexo e a altitude, para indivíduos normovolêmicos. Os limites mínimos permitidos, ao nível do mar, são de 14g/dL para homens, 12g/dL para mulheres e 11g/dL para crianças e grávidas. Para as gestantes especificamente considera-se anemia leve quando as taxas de Hb variam de 9,5 a 10,9g/dL, moderada de 7,6 a 9,4 g/dL e grave de valores de Hb < 7,5g/dL.^{12,31,32}

Apesar de parecer simples, definir anemia na gestação é complexo e multifatorial, uma vez que é necessário verificar as circunstâncias fisiológicas especiais de cada uma das fases da gestação, fatores genéticos, nutricionais e individuais de cada mulher.^{29,32}

Sabe-se a deficiência de ferro na gestação constitui um fator de risco para o parto pré-maturo e para o baixo peso do recém-nato. Apesar disso, as consequências da anemia sobre o binômio mãe-feto não estão bem esclarecidas.^{6,20,33} Rocha et al. (2005)³⁴ realizaram um estudo transversal com 168 gestantes e não verificaram uma relação entre o estado nutricional de ferro das gestantes e o peso do bebê ao nascimento. Outro estudo mostra que em mães anêmicas sem reposição de ferro há uma redução da idade gestacional e maior taxa de partos pré-termo, entretanto não foi observada relação entre carência de ferro não tratada e menor peso ao nascer.³⁵

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001)³⁶ relata que os efeitos da carência de ferro não são evidentes, desde que os níveis hemáticos de hemoglobina não sejam inferiores a 7 g/dL. Fundamentada nesta informação, há uma série de questionamentos em relação à reposição indiscriminada de ferro durante a gestação e se o aumento de sua concentração no organismo seria mais deletério do que uma depleção moderada.^{6,11,20,22,26}

Assim como a anemia, as elevadas taxas de hemoglobina também devem ser consideradas durante o período gestacional, visto que podem afetar o suprimento de nutrientes e oxigênio para o feto, com prejuízo nas trocas materno-fetais, e consequentemente acarretar prejuízos para a saúde desse binômio.^{37,38} Gaillard et al. (2014)³⁹, concluíram que os níveis de hemoglobina são influenciados por fatores de risco relacionados ao estilo de vida e região sócio-demográfica, e que as altas concentrações de Hb estão associadas a complicações, tais como: aumento da pressão arterial durante toda a gestação, alterações no fluxo da artéria uterina, restrições no crescimento da circunferência do crânio, comprimento e peso do feto, a partir do terceiro trimestre, bem como efeitos adversos no nascimento.

Buscando-se ainda avaliar as consequências das alterações nos níveis de Hb durante a gravidez, Welten et al. (2014)³⁸ realizaram um estudo prospectivo de base populacional em 5002 mulheres e crianças na cidade de Roterdã (Holanda). Os autores tinham por objetivo avaliar se as variações nos níveis de hemo-

globina durante a gravidez poderiam estar associadas com os fatores de risco de doenças cardio-metabólicas, que incluem índice de massa corporal, percentual de massa gorda, relação de massa da gordura ginóide/androide, pressão arterial, níveis de colesterol, insulina e peptídeo C no sangue, em crianças na idade escolar. Os resultados não mostraram evidências de que estes fatores suportam a hipótese de que as variações nos níveis da hemoglobina materna podem ser consideradas as responsáveis por doenças cardíacas e metabólicas.

Fundamentada nestas pesquisas e considerando o crescente interesse por parte da comunidade médica nos elevados níveis de hemoglobina durante o período gestacional, vê-se a necessidade de que novos estudos precisam ser realizados, apreciando o estilo de vida da mãe, a região onde ela reside, bem como os prejuízos causados nas crianças após e por longos períodos após o parto.

Quadro clínico e diagnóstico laboratorial

Durante a assistência pré-natal, realiza-se o diagnóstico de anemia, por meio de anamnese, avaliação física e exames laboratoriais, que avaliam os índices hematimétricos e o perfil de ferro sanguíneo, em especial pela dosagem da ferritina sérica.⁴⁰

A identificação do quadro clínico na forma leve ou moderada de anemia na gestação pode ser difícil, visto que os sinais e sintomas têm instalação insidiosa e na maioria das gestantes não são evidentes ao exame físico. Nos casos anemia severa, a grávida tende a apresentar fadiga física, cefaléia, letargia, tonturas e parestesias, taquicardia, taquipnéia, palidez cutâneo-mucosa, glossite e quelite angular. Nos casos muito avançados, com hemoglobina abaixo de 6 g/dl, consequências mais graves para a saúde podem ocorrer, tais como a falência do músculo cardíaco devido à baixa oxigenação.^{3,32,41}

Comumente, o diagnóstico da anemia é realizado por meio do hemograma, do esfregaço sanguíneo periférico, da contagem dos reticulócitos e pela dosagem da quantidade do ferro sérico.^{42,43}

O quadro laboratorial do início anemia ferropriva pode ser definido como uma anemia normocítica ou levemente microcítica, com anisocitose precoce e característica. Com o aumento da severidade do quadro, a anemia torna-se microcítica e hipocrômica, tão intensa quanto maior for a diminuição nos níveis de hemoglobina, aumento do grau de anisocitose e poiquilocitose. Na medula óssea, a celularidade e a

relação granulócito/eritrócito podem encontrar-se variáveis, os eritroblastos apresentam-se pequenos e com falhas de hemoglobinação (citoplasma escasso e pouco hemoglobinizado), os sideroblastos estão diminuídos ou ausentes e o ferro medular (Perls) ausente^{42,43,44}

A determinação da hemoglobina e hematócrito constituem exames simples, rápidos e de baixo custo, sendo acessível para a maioria da população. Estes exames não devem ser considerados isoladamente, pois, além de subestimar a prevalência da patologia, podem também não esclarecer sua etiologia.^{32,41} Além disso, podem não representar um verdadeiro quadro de anemia e trazer interpretações errôneas na rotina do pré-natal, principalmente no segundo e terceiro trimestres, quando seus níveis abaixam significativamente devido ao aumento do volume plasmático.^{3,27,45}

O diagnóstico padrão de anemia por deficiência de ferro é realizado por meio da dosagem da ferritina sérica, visto que apresenta maior sensibilidade entre os métodos e afere indiretamente os estoques de ferro no organismo. Valores inferiores a 30-40 ng/mL indicam déficit de ferro, com sensibilidade de 92-98% e especificidade de 98%.⁴⁶ Para o diagnóstico de anemia ferropriva em gestantes são considerados valores abaixo de 12 ng/mL.⁴⁰

A dosagem do índice de saturação da transferrina (IST), considerado um teste menos sensível que a ferritina, porém mais específico, fornece a medida do montante de transporte de ferro, bem como a quantidade de ferro disponível na medula óssea. Em gestantes com anemia ferropriva, o IST está abaixo de 16%.⁴⁰

O nível dos receptores solúveis da transferrina sérica (sTfR) é considerado um bom parâmetro para dosar a quantidade de ferro funcional, visto que não sofre interferências sistêmicas como as encontradas nas dosagens de ferro sérico e ferritina. Os valores dos sTfR durante a fase de depleção dos estoques de ferro permanecem inalterados, entretanto quando ocorre uma redução na quantidade de ferro funcional seus valores elevam-se. Pode ser dosado por meio de testes imunoenzimáticos, como o teste de ELISA, e por nefelometria, contudo é pouco utilizado devido ao alto custo.^{41,42,47}

Na anemia ferropriva de forma geral e em gestantes espera-se encontrar níveis de ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina baixos, ferro medular (hemossiderina) ausente, capacidade total de liga-

ção com o ferro (CTLF) aumentada e protoporfirina eritrocitária livre (PEL) aumentada.⁴⁸

Na prática clínica, apesar de ser bem conhecido que todos os índices hematológicos são afetados pela gestação, observa-se uma dificuldade no diagnóstico de anemia. As alterações das taxas de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, ferro sérico, ferritina e outros são interpretados como valores patológicos, porém, na maioria dos casos, refletem a adaptação fisiológica do organismo materno em estado normal.²⁹

Controvérsias

A indicação rotineira de reposição de ferro para gestantes na prevenção de baixos níveis de ferritina no neonato tem provocado controvérsias. Há relatos na literatura que mostram os efeitos deletérios do aumento da concentração de ferro provocada pela suplementação desnecessária.^{6,11,20,22,49,50}

Long (1995)⁴⁵ verificou que não há diferença significativa nos níveis de ferritina no cordão umbilical entre bebês de mães com ferritina acima e abaixo de 20 ng/mL. Provavelmente, isso ocorre porque o estoque de ferro, no final da gestação, é igual à somatória dos estoques de ferro no começo da gestação e o ferro absorvido (da alimentação ou suplementação), menos a soma das perdas para a placenta e para o bebê. Os autores concluíram que o baixo estoque de ferro diagnosticado no parto não significa necessariamente que o bebê recebeu menos ferro.

O estudo realizado por Lachili et al. (2000)¹⁹ mostrou o papel pró-oxidante do excesso de ferro em gestantes por meio da suplementação de ferro combinado com a vitamina C. Os pesquisadores verificaram que o ferro livre, como um metal de transição, cataliza a formação de hidroxila, decompondo os lípides hidroperóxidos nas formas de alcóxil, peróxil e outros radicais, que agem com os fosfolípidos insaturados dos ácidos graxos para formar os lípidos peróxidos que acarretam danos à membrana celular. Além disso, apresentam a capacidade de causar outros efeitos maléficos no organismo, tais como a diminuição na síntese das prostaciclina e a deficiência da vitamina E. Sabe-se que a vitamina E desempenha um papel protetor importante no balanço contra os radicais livres e, portanto, na gestação, doses farmacológicas de ferro associados com altas concentrações de vitamina C, resultam em aumento do stress oxidativo.

A decomposição de lípidos hidroperóxidos pode exercer um papel importante na etiologia da Doença Hipertensiva Específica da Gestação, uma vez que o aumento na concentração de ferro no organismo da gestante pode elevar a agregação plaquetária, com conseqüente aumento do risco de trombose.¹⁹ A suplementação de ferro pode também diminuir a absorção de zinco fazendo com que a atividade enzimática antioxidante fique reduzida, podendo, assim, retardar o crescimento intra-útero.⁴⁵

Além disso, o efeito catalisador do ferro na formação de radical hidroxila parece estar implicado em danos celulares a células β pancreáticas, o que poderia explicar a correlação entre elevados níveis de ferritina e de hemoglobina e risco aumentado para diabetes melitus gestacional.⁵¹

Apesar de vários trabalhos na literatura pesquisada demonstrarem os malefícios que o excesso de ferro pode provocar no organismo, entre diversas Instituições de Saúde, de diferentes países no mundo, observou-se haver um hábito em relação à reposição profilática de ferro, de rotina, para as gestantes, porém, não se observou uma concordância em relação às dosagens propostas.^{20,22,32,36}

Conclusão

As enfermidades relacionadas à homeostase do ferro no organismo estão entre as doenças mais comuns em humanos. A manutenção do equilíbrio deste mineral no organismo depende da preservação do seu tênue balanço. Assim, as alterações, tanto para sua deficiência como para seu excesso podem provocar efeitos deletérios.^{22,32,52}

A suplementação de ferro, de rotina, em gestantes, sem um diagnóstico prévio de anemia, deve ser avaliada com mais cautela, principalmente quando a gestante apresenta valores hemáticos nomais. Os efeitos deletérios da suplementação de ferro devem ser considerados devido a suas propriedades oxidantes e o estresse oxidativo.

Sendo assim, conclui-se que a reposição de ferro durante o período gestacional, apesar de inúmeros relatos na literatura, continua a ser um tema controverso. Há uma evidente necessidade de trabalhos bem conduzidos e randomizados, com série observacional de longo período sobre o binômio materno-fetal. As dificuldades em realizar essa investigação são os motivos que perpetuam a inexistência de uma uniformidade para condutas em relação à repo-

sição de ferro na gestação. Entretanto, a reposição indiscriminada de ferro deve ser considerada com ressalvas e de forma criteriosa. Neste contexto, sugere-se que cada serviço desenvolva seus próprios protocolos clínicos com o propósito de determinar em quais situações as gestantes deveriam ser submetidas à suplementação de ferro, dentro de um contexto populacional próprio, no sentido de minimizar os efeitos deletérios tanto o excesso quanto a falta de ferro nesse período.

Referências

1. Rudge MVC, Borges VTM, Calderon IMP. *Obstetrícia Básica/ Bussâmara*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2000. 42-50 p.
2. Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol*. 2001; 80: 26-31.
3. Souza AI, Filho MB, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002; 24: 29-36.
4. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med*. 2003; 37: 6-12.
5. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012. 164: 127-32.
6. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(suppl):1280S-4S.
7. Lima CSP, Costa FF. *Obstetrícia Básica*. 2ª. ed. São Paulo: Sarvier; 2000. 357-63 p.
8. Graves BW, Barger MK. A "conservative" approach to iron supplementation during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2001; 46: 159-66.
9. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia—prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*. 2012; 23: 529-33.
10. Choudhury N, Aimone A, Hyder ASM, Zlotkin SH. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy. *Food Nutr Bull*. 2012; 33:142-9.
11. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013; 71: 35-51.
12. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. *Ostetrícia de Willians*. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 164-94p.
13. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110: 2-7.
14. Beard JL. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(suppl):1288S-94S.
15. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:773-81.
16. Ribot B, Aranda N, Giralt M, Romeu M, Balaguer A, Arijia V. Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health. *Ann Hematol*. 2013; 92:221-9.

17. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004736. DOI:10.1002/14651858.CD004736.pub2.
18. Ogundipe O, Hoyo C, Østbye T, Oneko O, Manongi R, Lie RT, Daltveit AK. Factors associated with prenatal folic acid and iron supplementation among 21,889 pregnant women in Northern Tanzania: A cross-sectional hospital-based study. *BMC Public Health*. 2012; 12:481.
19. Lachili B, Hininger I, Faure H, Arnaud J, Richard M, Favier A, Roussel A. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 2001; 83: 103-10.
20. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy-general or individual and which dose? *Ann Hematol*. 2006; 85: 821-8.
21. Longmuir K, Pavord S. Haematology of pregnancy. *Medicine* 2013; 41: 248-51.
22. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD003094.
23. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87: 949-59.
24. Fellows H, Fellows I. Anaemia and the gastrointestinal (GI) tract. *Medicine*. 2010; 39: 79-82.
25. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(suppl):1218S-22S.
26. Tapiero H, Gaté L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *Biomed Pharmacother*. 2001; 55: 324-32.
27. Macciò A, Madeddu C, Chessa P, Mantovani G, Galanello R. Use of erythropoiesis stimulating agents for the treatment of anaemia and related fatigue in a pregnant woman with HbH disease. *Br J Haematol*. 2009; 146: 335-7.
28. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007. 370: 511-20.
29. Graves BW, Barger MK. A "conservative" approach to iron supplementation during pregnancy. *J Midwifery & Women's Health* 2001; 46: 159-66.
30. WHO – World Health Organization. Anaemia. Disponível em <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>. Acesso em 20 de maio de 2013.
31. Oliveira RAG, Neto AP. Anemias e Leucemias. 1ª. ed. São Paulo: Roca Ltda; 2004. 25-49 p.
32. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Ob* 2012; 26: 3-24.
33. Koura GK, Ouedraogo S, Le Port A, Watier L, Cottrell G, Guerra J, Choudat I, Rachas A, Bouscaillou J, Massougbdji A, Garcia A. Anaemia during pregnancy: impact on birth outcome and infant haemoglobin level during the first 18 months of life. *Trop Med Int Health*. 2012; 17: 283-91.
34. Rocha VR. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Rev Nutr*. 2005; 18: 481-9.
35. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutricion* 2011; 27: 65-72.
36. WHO - World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. 2001.
37. Steer P, Alam MAA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310: 489-91.
38. Welten M, Gaillard R, Hofman M, Jonge LL, Jaddoe VWV. Maternal haemoglobin levels and cardio-metabolic risk factors in childhood: the Generation R Study. *BJOG* 2015; 122: 805-15.
39. Gaillard R, Eilers PHC, Yassine S, Hofman A, Steegers EAP, Jaddoe VWV. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobin levels during pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28: 213-26.
40. Rodrigues LP, Jorge SRPF. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32 (Suppl 2): 53-6.
41. Soares NN, Souza E, Camano L, Mattar R. Anemia ferropriva na gravidez. *Femina* 2004; 32: 593-7.
42. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 177-84.
43. Camitta BM, Slye RJ. Optimizing Use of the Complete Blood Count. *Pediatr. Polak* 2012; 87: 72-7.
44. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47.
45. Long JP. Rethinking iron supplementation during pregnancy. *J Nurse Midwifery* 1995; 40: 36-40.
46. Villambrosia SG, Mesones BG, Núñez J, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. *Medicine* 2012; 11: 1242-5.
47. Grotto, HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(Suppl 2): 22-8.
48. Oliveira RAG, Neto AP, Oshiro M. Fisiopatologia e quadro laboratorial das principais anemias. 1ª. ed. São Paulo (SP): Roca Ltda; 2004.
49. Lao TT, Tam K, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anemic women; pregnancy unfavourably affected iron excess. *Hum Reprod* 2000; 15: 1843-8.
50. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009997.
51. Garcia AC, Roschel H, Ramos S, Benatti FB. Ferro e diabetes gestacional. *Nutrire*. 2012; 37: 215-26.
52. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999. 26: 1986-95.