



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Tese de Doutorado

**Suplementação de vitaminas e sais de ferro na gestação: associação
com Diabetes Mellitus Gestacional**

Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Pelotas, 2019

Vanessa Iribarrem Avena Miranda

**Suplementação de vitaminas e sais de ferro na gestação: associação
com Diabetes Mellitus Gestacional**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia da
Universidade Federal de Pelotas, como
requisito parcial para obtenção do título
de Doutor em Epidemiologia.

Orientadora: Dra. Andréa H. Dâmaso

Coorientadoras: Marysabel Pinto Telis Silveira

Tatiane da Silva Dal-Pizzol (UFRGS)

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

M672s Miranda, Vanessa Iribarrem Avena Suplementação
de vitaminas e sais de ferro na
gestação : associação com Diabetes Mellitus gestacional /
Vanessa Iribarrem Avena Miranda ; Andréa Homsí Dâmaso,
orientadora ; Marysabel Pinto Telis Silveira, Tatiane da Silva
Dal-Pizzol, coorientadoras. — Pelotas, 2019.

196 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal de Pelotas, 2019.

1. Epidemiologia. 2. Vitaminas. 3. Sais de ferro. 4.
Diabetes gestacional. 5. Estudo de coorte. I. Dâmaso,
Andréa Homsí, orient. II. Silveira, Marysabel Pinto Telis,
coorient. III. Dal-Pizzol, Tatiane da Silva, coorient. IV.
Título.

CDD : 614.4

Banca Examinadora

Prof. Dra. Helen Gonçalves^[1]_{SEP} (presidente)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Andréa Homsí Dâmaso (orientadora)^[1]_{SEP}

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Marysabel Pinto Telis Silveira (coorientadora)

Instituto de Biologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Iná da Silva dos Santos (examinadora interna)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Mariângela Freitas Silveira (examinadora interna)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Noêmia Urruth Leão Tavares (examinadora externa)

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva – Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas, de diversas maneiras, foram importantes e indispensáveis para mim na realização desta Tese. Nomearei algumas, como forma de agradecer a todas.

À minha orientadora Andréa, que ama o que faz e por isso o aprendizado se torna tão prazeroso. Obrigada pelo teu compromisso, objetividade, sinceridade e principalmente por todas experiências e oportunidades que me concedesse e ainda me concede. Meu agradecimento especial a todos os momentos em que, mesmo estando do outro lado do continente, encontrastes tempo para responder a todas as minhas ansiedades, sem nunca me deixar sem uma resposta, mesmo que fosse: “responderei o mais breve possível!”. A tua orientação com certeza foi uma grande lição, contribuiu positivamente para minha formação e amadurecimento profissional ao longo destes anos.

À Marysabel, minha coorientadora, que tive a honra de reencontrá-la após ter sido sua aluna durante a graduação nas aulas de farmacologia. Obrigada pela tua participação em todas as etapas do meu doutorado, obrigada por acreditar em mim, me envolver em teus projetos, me receber em tua casa sempre que te liguei “desesperada”. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos e principalmente pela amizade que construímos.

À minha coorientadora Tatiane, que mesmo a distância, prontamente atendia todas minhas inquietações e me recebeu sempre que necessário. Obrigada pelo envolvimento, pela experiência e por todas as contribuições.

Aos coordenadores e toda a equipe da Coorte de Nascimentos de 2015, pela oportunidade de ter trabalhado como supervisora de trabalho de campo, obrigada pela experiência inenarrável e oportunidades oferecidas.

A todos os professores e colaboradores do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, o meu agradecimento pelos ensinamentos.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, meu muito obrigada pela contribuição de cada um.

À Bárbara, minha colega e parceira nos estudos sobre medicamentos. Obrigada pela parceria, códigos ATCs e nomes químicos compartilhados.

Às minhas colegas e amigas Fernanda e Andréa Ramirez, companheiras de estudos, monitorias e conselheiras oficiais, sem vocês essa trajetória teria sido muito mais difícil, obrigada por tudo.

À Fátima Maia, que não mediu esforços para me ajudar quando estava grávida e de repouso, nunca vou esquecer que fosse até minha casa dar uma aula avançada de EndNote. Muito obrigada!

À minha família por ter sido a base de tudo o que pude construir até aqui. Aos meus pais, que foram os que desde muito cedo me ensinaram que a educação é o caminho para o crescimento e mudança.

A meu marido Paulo Ricardo e meu Pedro, por terem estado ao meu lado nos melhores e piores momentos deste desafio, apoiando decisões e caminhando ao meu lado. Vocês que fazem a caminhada valer a pena!

Enfim, a todos os meus amigos, colegas e familiares, meu agradecimento pelo incentivo, apoio e suporte emocional.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

RESUMO

Miranda, VIA. **Suplementação de vitaminas e sais de ferro na gestação: associação com Diabetes Mellitus Gestacional.** 2019. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.

O período gestacional exige mais energia e maior demanda nutricional de micronutrientes, e embora a ingestão adequada de alimentos continue sendo o meio preferencial para atender tais demandas, algumas necessidades são difíceis de alcançar na gravidez apenas com a dieta. Nesse sentido, em resposta à algumas deficiências, alguns países fortificam alimentos selecionados e/ou recomendam o uso de suplementos no período pré-natal. No Brasil, o Ministério da Saúde promove algumas ações e programas de suplementação que abrangem o grupo das gestantes e objetivam reduzir as carências nutricionais. Nesse sentido, diretrizes atuais da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde preconizam a suplementação de rotina com ferro e ácido fólico em todas as gestantes, como forma a satisfazer as necessidades fisiológicas destes micronutrientes.

Entretanto, apesar dos benefícios dessa prática para as gestantes, alguns estudos têm sugerido que a suplementação de ferro em mulheres não-anêmicas no início da gestação, pode trazer efeitos adversos, como maior risco de desenvolver diabetes gestacional.

Utilizando dados da Coorte de Nascimentos de 2015 de Pelotas, essa tese teve como objetivos principais avaliar o uso de vitaminas, compostos de ferro e ácido fólico durante os trimestres da gestação e verificar se havia desigualdade socioeconômica na utilização; e avaliar se as gestantes não-anêmicas que utilizaram suplementos de ferro estavam em maior risco de desenvolver diabetes mellitus gestacional que aquelas que não utilizaram a suplementação.

Os resultados do primeiro artigo demonstraram que 30% das mulheres avaliadas não utilizaram suplementação de ácido fólico e ferro durante a gestação. As gestantes mais pobres apresentaram maior prevalência de uso de ferro. Por outro lado, o ácido fólico apresentou maior prevalência de uso

entre as mães mais ricas, apontando desigualdade socioeconômica contra as menos favorecidas.

O segundo artigo avaliou a associação entre o uso de suplementos de ferro entre as gestantes e o risco de desenvolver diabetes gestacional. O mesmo tema foi avaliado através do terceiro artigo, que foi uma revisão sistemática da literatura. Os resultados destes estudos sugerem que o uso de ferro de rotina em gestantes não anêmicas não aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes gestacional.

Também foi produzido um artigo de validação sobre a validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de suplementos de ferro durante a gravidez e, embora a sensibilidade e a especificidade de ambos não sejam altas, os dois autorrelatos avaliados poderão ser úteis em estudos populacionais entre puérperas em cidades brasileiras de porte médio com contextos sociais e de atenção ao pré-natal semelhantes aos de Pelotas.

Palavras-chaves: estudo de coorte, gravidez, vitaminas, sais de ferro, diabetes gestacional

ABSTRACT

Miranda, VIA. **Vitamin and iron salt supplementation during pregnancy: association with Gestational Diabetes Mellitus.** 2019. Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas.

In the gestational period, women need more energy intake and also have a greater demand for micronutrients. Although adequate diet remains the preferred means of meeting such demands, some needs are difficult to achieve in pregnancy only with a healthy diet. To overcome this problem, some countries fortify selected foods or recommend the use of supplements in the antenatal period. In Brazil, the Ministry of Health promotes some actions and programs of micronutrients supplementation that cover the group of pregnant women aiming to reduce nutritional deficiencies. Current guidelines of the World Health Organization and the Brazilian Ministry of Health recommend the routine supplementation of iron and folic acid for all pregnant women, in order to meet the physiological needs of these micronutrients.

However, despite the benefits of this practice for pregnant women, some studies have suggested that iron supplementation in non-anemic women early in their pregnancy may have adverse effects, such as an increased risk of developing gestational diabetes.

Using data from the 2015 Pelotas Birth Cohors, this thesis aimed to evaluate the use of iron and folic acid in each trimester of pregnancy, assessing the existence of socioeconomic inequalities in their use; and to evaluate whether non-anemic pregnant women who used iron supplements were at a higher risk of developing gestational diabetes mellitus than those who did not use this supplementation.

Results showed that 30% of the women evaluated did not use folic acid and iron supplementation during pregnancy. The poorest women presented a higher prevalence of iron intake. However, folic acid showed a higher prevalence of use among the richest women, indicating socioeconomic inequality against the poorest ones.

The second article, also with data from the 2015 Birth Cohort, and the third article, a systematic review of the literature, evaluated the association between the iron supplements intake among pregnant women and gestational diabetes.

The results suggested that iron intake among non-anemic pregnant women does not increase the risk of developing gestational diabetes.

A fourth article evaluated the validity of woman's self-report of anemia and the iron supplements intake during pregnancy. Although their sensitivity and specificity are not high, the self-report of anemia and iron supplements intake may be useful in population-based studies of postpartum women in medium-sized Brazilian cities with social and antenatal care contexts similar to those of Pelotas.

Key words: cohort studies, pregnancy, vitamins, iron salts, gestational diabetes.

SUMÁRIO

Apresentação	12
Projeto de Pesquisa	14
Alterações no Projeto de Pesquisa	82
Relatório de Trabalho de Campo	84
Artigo adicional	123
Artigo 1	133
Artigo 2	158
Artigo 3	177
Nota à Imprensa	195

APRESENTAÇÃO

A presente tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas.

O volume da tese está composto pelo projeto de pesquisa defendido em janeiro/2016, seguido das alterações que se tornaram necessárias após sua aprovação. Na sequência encontra-se o relatório do trabalho de campo do acompanhamento perinatal da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, em cujo trabalho de campo a doutoranda realizou a parte prática de seu doutorado, contemplando as ações de planejamento, execução e supervisão da coleta de dados.

A seguinte seção é composta pelos quatro artigos elaborados para esta tese. O primeiro artigo, intitulado “*Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil*”, teve como objetivo investigar a validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro, por mulheres no puerpério imediato, frente à informação de hemoglobina registrada na carteira das gestantes, tomada como padrão-ouro. Este artigo encontra-se publicado no *Caderno de Saúde Pública*. O segundo artigo, intitulado “*The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort: Is there socioeconomic inequality?*”, teve como objetivo analisar a frequência de uso de sais de ferro, ácido fólico, vitaminas e outros minerais durante a gestação e verificar se há desigualdade socioeconômica na sua utilização. Este artigo encontra-se submetido ao periódico *BMC Public Health*.

O terceiro artigo, intitulado “*Uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional em mulheres da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015*” teve como objetivo avaliar a associação entre o uso profilático de suplementos entre as mulheres com níveis normais de hemoglobina no início da gestação e o desenvolvimento de diabetes gestacional. Este trabalho será submetido a *BMC Public Health* após aprovação da banca examinadora.

E o quarto artigo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com o título *“Iron salts, high levels of hemoglobin and serum ferritin in pregnancy and development of gestational diabetes: a systematic review”*, que buscou sumarizar a informação dos artigos previamente publicados, que avaliassem o uso de suplementos de ferro, aumento dos níveis de hemoglobina e/ou ferritina sérica e o risco de desenvolver diabetes mellitus gestacional. Após aprovação da banca examinadora, pretende-se submeter este artigo ao periódico *Maternal and Child Health Journal*.

Por fim, é apresentado um comunicado à imprensa com a síntese dos achados principais dos artigos oriundos desta tese.

PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA



**Suplementação de vitaminas e sais de ferro na gestação: associação
com diabetes gestacional**

Projeto de Pesquisa

Tese de doutorado

Doutoranda: Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Orientadora: Andréa H. Dâmaso

Co-orientadoras: Marysabel Pinto Telis Silveira

Tatiane da Silva Dal-Pizzol (UFRGS)

Pelotas, 2016

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1. A gestação e a demanda de nutrientes.....	21
1.2. Suplementação com micronutrientes.....	22
1.3. Anemia e os níveis de hemoglobina	23
1.4. Anemia por deficiência de ferro (ADF) na gestação	24
1.5. Recomendações vigentes para o uso de sais de ferro em gestantes.....	25
1.5.1. Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF).....	25
1.5.2. Cadernos de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco (2013) 26	
1.5.3. Protocolos da atenção básica – Saúde da mulher – 2016.....	26
1.5.4. Manual de assistência pré-natal – 2013.....	27
1.6. Diabetes mellitus gestacional (DMG)	28
1.6.1. Rastreamento	28
1.6.2. Frequência de DMG.....	30
1.6.3. Uso de ferro, níveis de hemoglobina e diabetes gestacional.....	31
2. REVISÃO DA LITERATURA	33
2.1. Características dos artigos revisados	35
2.2. Resumo dos principais resultados da revisão de literatura	36
3. JUSTIFICATIVA	47
4. MARCO TEÓRICO.....	48
5. OBJETIVOS	50
6. HIPÓTESES.....	50
7. MÉTODOS	51
7.1. Logística do estudo de Coorte	51
7.1.1. Acompanhamento pré-natal (maio de 2014 – abril de 2015).....	51
7.1.2. Acompanhamento perinatal (janeiro - dezembro de 2015).....	51
7.2. Logística da criação do banco de dados.....	52
7.2.1. Merge dos Bancos do Pré-natal e Perinatal.....	52
7.2.2. Construção do banco de dados dos medicamentos (pré-natal + perinatal)	53
7.2.3. Construção do banco de dados dos cartões de pré-natal da gestante	54
7.3. População alvo	54
7.4. Instrumentos de coleta de dados	54
7.5. Artigo 1	55
7.5.1. Delineamento.....	55
7.5.2. Amostra	55
7.5.3. Instrumentos de coleta de dados	55
7.5.4. Definição do desfecho principal	56
7.5.5. Definição das variáveis independentes	57
7.5.6. Análise de dados	57
7.6. Artigo 2	58
7.6.1. Delineamento.....	58
7.6.2. População alvo	58
7.6.3. Critérios de inclusão	59
7.6.4. Definição dos casos.....	59
7.6.5. Definição dos controles.....	59
7.6.6. Definição do desfecho	59
7.6.7. Definição da exposição principal.....	60
7.6.8. Estimativas de poder	61

7.6.9. Análise de dados	61
7.7. Artigo 3	62
8. VANTAGENS E LIMITAÇÕES	63
9. ASPECTOS ÉTICOS	63
10. FINANCIAMENTO.....	64
11. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	64
12. CRONOGRAMA.....	64
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
14. ANEXOS	69

DEFINIÇÕES DE TERMOS E ABREVIATURAS

ADF: Anemia por deficiência de ferro

ATC: Anatomical-Therapeutic Chemical

C2015: Coorte de Nascimentos de 2015

DMG: Diabetes mellitus gestacional

Excesso de peso: IMC maior ou igual a 25,0 Kg/m², não distinguindo sobrepeso e obesidade, englobando as duas categorias.

Hb: hemoglobina

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

IMC: Índice de massa corporal

IMC materno pré-gestacional: Índice de massa corporal baseado no peso e altura anteriormente à gestação.

□ Sobrepeso: IMC $\geq$ 25,0 Kg/m²

□ Obesidade: IMC $\geq$ 30,0 Kg/m²

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

PIG: Pequeno para idade gestacional

PNSF: Programa nacional de suplementação de ferro

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

TOTG: Teste oral de tolerância à glicose

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1: Rastreamento da diabetes gestacional.

Figura 2: Mecanismo proposto para indução da DMG pelo excesso de ferro no organismo.

Figura 3: Fluxograma da revisão de literatura.

Figura 4: Modelo teórico.

Figura 5: Fluxograma do questionário Perinatal com as questões sobre medicamentos.

Figura 6: Delineamento do estudo de coorte retrospectiva.

Figura 7: Modelo de análise do uso de sais de ferro em gestantes não anêmicas e a DMG.

Quadro 1: Valores de hemoglobina para diagnóstico de anemia.

Quadro 2: Descrição da busca bibliográfica.

Quadro 3: Uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e desenvolvimento de Diabetes Gestacional.

Quadro 4: Uso de sais de ferro, ácido fólico e multivitamínicos.

Quadro 5: Características das variáveis independentes do artigo 1.

Quadro 6: Características das variáveis independentes do artigo 2.

Tabela 1: Resumo das principais recomendações de uso de ferro profilático em gestantes.

Tabela 2: Vitaminas e sais de ferro utilizadas pelas gestantes da C2015.

ARTIGOS PLANEJADOS

Artigo 1. Descrição do uso de vitaminas e sais de ferro, estratificado por trimestre da gestação e nível socioeconômico.

Artigo 2. Avaliação do uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional.

Artigo 3. Níveis elevados de hemoglobina e ferritina sérica na gestação e diabetes gestacional: revisão sistemática da literatura.

* Adicionalmente, pretende-se produzir um artigo de validação sobre a qualidade do auto-relato da mãe sobre o uso de sais de ferro profilático e terapêutico durante a gestação (Anexo A).

1. INTRODUÇÃO

1.1. A gestação e a demanda de nutrientes

Durante a gravidez, as inúmeras mudanças fisiológicas levam a aumento de 45% - 50% do volume plasmático e à diminuição do estoque de micronutrientes (vitaminas e minerais). Como a demanda de energia e nutrientes está aumentada, caso esta não seja atendida, pode resultar em deficiências nutricionais^{1, 2}.

Embora a ingestão adequada de alimentos continue sendo o meio preferencial para atender às exigências nutricionais de micronutrientes, algumas necessidades são difíceis de alcançar na gravidez apenas com a dieta. Os micronutrientes mais necessários durante a gestação, e que geralmente são fornecidos na forma de suplementos, incluem vitaminas A, C, D, E, ácido fólico, ferro, zinco, iodo, cobre, selênio e as vitaminas do complexo B³. A carência de vários nutrientes essenciais, como os citados acima, pode levar à anemia, contudo, apesar da ausência desses nutrientes contribuir para a ocorrência de anemias carenciais, o ferro é o mais importante. A anemia ferropriva é atualmente um dos mais graves problemas nutricionais mundiais em termos de prevalência, sendo determinada, quase sempre, pela ingestão deficiente de alimentos ricos em ferro ou pela inadequada utilização orgânica¹.

Em resposta a essas necessidades, alguns países fortificam alimentos selecionados e/ou recomendam o uso de suplementos dietéticos no período pré-natal⁴. No Brasil, o Ministério da Saúde promove algumas ações e programas de suplementação que abrangem o grupo das gestantes e objetivam reduzir as deficiências de micronutrientes como: o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF), a fortificação de alimentos como farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico e a adição de iodo no sal⁵.

Por outro lado, cabe salientar que as recomendações determinadas por especialistas em nutrição, muitas vezes são extrapolações a partir de estimativas de mulheres ou adolescentes não grávidas, e essa prática, pode não ser correta, pois não leva em conta as mudanças metabólicas na absorção ou excreção, que podem compensar as necessidades de nutrientes adicionais sem a necessidade de aumento no consumo³, assim, podendo levar ao uso

inadequado de suplementos e, muitas vezes, até a utilização de doses excessivas².

1.2. Suplementação com micronutrientes

Devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação, muitos países em desenvolvimento recomendam a suplementação com micronutrientes para as gestantes com objetivo de melhorar o estado nutricional das mesmas, prevenindo essa deficiência². As deficiências maternas de micronutrientes podem ocorrer devido a perdas ou má absorção associadas à doença, ingestão inadequada, alta taxa de fertilidade, intervalos curtos entre uma gravidez e outra, falta de conhecimento sobre a importância da nutrição no período pré-natal ou tabus alimentares associados a gravidez^{2, 6}.

As deficiências de micronutrientes são comuns entre mulheres em idade reprodutiva (15 a 49 anos) e os múltiplos micronutrientes são frequentemente utilizados por mulheres grávidas, uma vez que, mulheres em países de baixa renda geralmente têm uma ingestão limitada dos mesmos, e as exigências da gestação podem exacerbar essas deficiências, com consequências para a saúde do feto³.

A suplementação durante o pré-natal pode trazer benefícios para a mãe e o feto. A deficiência de iodo, por exemplo, pode causar cretinismo e prejudicar o crescimento do feto, além de maior risco de natimortos, abortos e anomalias. A suplementação com cálcio está associada com redução do risco de pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e nascimento prematuro. A suplementação com outros minerais, como cobre, selênio, magnésio e zinco também tem sido documentada por trazer benefícios para a gravidez e o parto, reduzindo as complicações do parto e contribuindo para o desenvolvimento fetal⁶.

A OMS recomenda a suplementação de vitamina A em regiões onde essa deficiência é um problema severo de saúde pública, com prevalência de cegueira noturna de 5%. A vitamina A é importante para divisão celular, crescimento e maturação dos órgãos e esqueleto fetais, manutenção do sistema imune para fortalecer as defesas contra a infecção e desenvolvimento

da visão no feto, bem como manutenção da saúde dos olhos e visão noturna materna⁷.

Há outras deficiências de vitaminas neste período que poderiam ser citadas, porém as evidências são escassas e os resultados conflitantes⁶.

Questiona-se o uso profilático generalizado e indiscriminado de micronutrientes devido a benefícios não comprovados em mulheres bem nutridas⁸, riscos de teratogenicidade e efeitos colaterais². Dados de um estudo que avaliou o uso de medicamentos e o risco fetal durante a gravidez, analisou os componentes multivitamínicos individualmente e os classificou de acordo com sua dosagem, encontrando alta prevalência de uso para essas formulações⁹.

Cabe ressaltar ainda, que a maioria das preparações farmacêuticas não indicam como as doses de micronutrientes estão relacionadas com a ingestão diária recomendada² e os efeitos tóxicos causados pela superdosagem são uma grande preocupação durante o pré-natal, especialmente para as vitaminas com rotas limitadas de excreção, como a A e D².

A suplementação com ferro e ácido fólico será discutida em tópico específico no decorrer desse projeto.

1.3. Anemia e os níveis de hemoglobina

As células vermelhas do sangue contêm hemoglobina (Hb), e o ferro é um dos seus principais constituintes, sendo componente essencial do sistema respiratório para o transporte de oxigênio. Qualquer redução substancial nos glóbulos vermelhos e na hemoglobina se reflete na capacidade reduzida de transporte de oxigênio para os tecidos¹⁰. Na gestação, com a hemodiluição que ocorre em consequência do aumento do volume plasmático, há queda nos níveis de hemoglobina, podendo contribuir para o quadro de anemia.

A concentração da hemoglobina no sangue é o indicador mais confiável de anemia a nível de população, sendo esse, um exame de fácil operacionalização, baixo custo e que frequentemente é utilizado como indicador de deficiência de ferro^{1, 11}. Em gestantes, o limiar para diagnóstico de anemia, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é concentração de hemoglobina menor que 11g/dl¹¹ (Quadro 1).

Quadro 1: Valores de hemoglobina para diagnóstico de anemia.**Hb normal (>11 g/dl):** ausência de anemia**Hb baixa (≤ 11 g/dl e > 8 g/dl):** diagnóstico de anemia leve a moderada**Hb muito baixa (< 8 g/dl):** diagnóstico de anemia grave

Fonte: Atenção ao pré-natal de baixo risco. Caderno de atenção básica, 2013. Ministério da Saúde.

1.4. Anemia por deficiência de ferro (ADF) na gestação

A anemia por deficiência de ferro, também conhecida como anemia ferropriva, é a carência nutricional de maior magnitude no mundo, sendo considerada uma carência em expansão em todos os estratos sociais. Ela ocorre em todas as fases da vida, mas é mais prevalente em mulheres grávidas e crianças^{1, 11}.

Na gravidez, a necessidade de ferro aumenta, dada a expansão do volume sanguíneo, crescimento do feto, placenta e outros tecidos, bem como para compensar eventuais perdas durante o parto^{12, 13}. Alguns estudos sugerem que a quantidade de ferro absorvida na dieta é insuficiente para satisfazer as necessidades fisiológicas aumentadas deste metal durante a gravidez, indicando a suplementação com ferro como uma medida necessária para controlar a ADF¹³⁻¹⁵. Nesse sentido, a OMS e o Ministério da Saúde (MS) do Brasil preconizam, além de dieta adequada, a suplementação de rotina com ferro em todas as mulheres grávidas de forma a satisfazer as necessidades fisiológicas deste mineral¹³.

Globalmente a anemia afeta 41,8% das gestantes, o que representa 56 milhões de mulheres¹¹. No Brasil, a OMS estimou, em 2011, prevalência de 32% de anemia entre as gestantes¹⁶.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de ADF em gestantes, destaca-se o período após o primeiro trimestre, existência de deficiência de ferro pré-gravidez, gravidez múltipla, curto intervalo entre uma gravidez e outra e baixo status socioeconômico¹².

Entre as consequências da deficiência de ferro estão o aumento do risco de doenças (pré-eclâmpsia, alterações cardiovasculares, diminuição da função imunológica, alterações da função da tireóide), aumento da mortalidade perinatal e aumento da mortalidade materna^{12, 13, 17}. Além disso, no feto em

crescimento, o ferro é essencial para o desenvolvimento e funcionamento de órgãos vitais. A maior quantidade de ferro é usada na síntese de hemoglobina, mas o seu papel no desenvolvimento do sistema nervoso central é fundamental na síntese de enzimas do metabolismo cerebral¹⁸.

1.5. Recomendações vigentes para o uso de sais de ferro em gestantes

No Brasil, embora haja um programa específico para rotina de administração de sais de ferro na gravidez, há pelo menos mais 3 recomendações, sendo duas do Ministério da Saúde e uma da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), conforme descrito abaixo e na Tabela 1.

1.5.1. Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF)

A suplementação profilática com sulfato ferroso é uma medida com boa relação custo efetividade para a prevenção da anemia. O MS do Brasil vem, desde 2005, desenvolvendo ações de suplementação por meio do PNSF. O PNSF é um programa de cobertura universal, que consiste na suplementação medicamentosa de ferro para crianças de 6 a 24 meses, gestantes ao iniciar o pré-natal, independentemente da idade gestacional até o terceiro mês pós-parto, e suplementação de gestantes com ácido fólico¹⁷.

Os suplementos de ferro e ácido fólico devem estar disponíveis, gratuitamente, nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde, em todos os municípios brasileiros. A conduta de intervenção do programa durante a gestação tem como objetivo reduzir o risco de baixo peso ao nascer da criança, anemia e deficiência de ferro na gestante, portanto, não se considera necessário o diagnóstico laboratorial de rotina para que ocorra a indicação dos suplementos de sulfato ferroso destinados à prevenção^{17, 19}.

A conduta de intervenção profilática para gestantes é de 40mg de ferro elementar (sulfato ferroso) e 400mcg de ácido fólico, todos os dias, até o final da gestação e a conduta de intervenção terapêutica para gestantes com anemia é de 120mg de ferro elementar por dia, por três meses¹⁹.

Como desvantagem da suplementação com ferro oral estão as reações

adversas gastrointestinais como constipação, azia e náuseas. Estudos sugerem que estes são os principais motivos para a falta de cumprimento das recomendações de suplementação^{12, 18}. A recomendação, em casos de intolerância é que a gestante utilize um comprimido de 60mg de ferro elementar pelo menos duas vezes por semana¹⁹.

1.5.2. Cadernos de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco (2013)

A conduta indicada pelo MS neste manual²⁰ é de que o rastreamento da anemia, através da dosagem de hemoglobina, seja oferecido a toda gestante o mais precocemente possível, na vinculação do pré-natal e novamente com aproximadamente 28 semanas (grau de recomendação A – nível de evidência II).

- Hemoglobina >11g/dl (não-anêmica): gestante com mais de vinte semanas ou que tenha fatores de risco para anemia (independente da idade gestacional), suplementação de sulfato ferroso/dia (200mg), que corresponde a 40mg de ferro elementar.
- Hemoglobina entre 8g/dl e 11g/dl (anêmica): tratamento para anemia com 120 a 240mg de ferro elementar/dia. Repetir a dosagem de hemoglobina entre 30 e 60 dias, se a dosagem atingir 11g/dl, passar para a rotina profilática.

1.5.3. Protocolos da atenção básica – Saúde da mulher – 2016

A conduta proposta nesse manual, realizado pelo Ministério da Saúde e Instituto Sírio-Libanês de ensino e pesquisa é de que o rastreamento da anemia (através da dosagem de hemoglobina), seja realizado assim que a gestante inicie o pré-natal e as 28 semanas.

- Hemoglobina >11g/dl (não-anêmica): suplementação profilática com sulfato ferroso/dia (200mg), que corresponde a 40mg de ferro elementar, a partir do conhecimento da gravidez até o terceiro mês pós-parto.

- Hemoglobina entre 8g/dl e 11g/dl (anêmica): tratamento com 200 mg/dia de sulfato ferroso, e repetir exame em 60 dias.

1.5.4. Manual de assistência pré-natal – 2013

As condutas descritas abaixo foram elaboradas pela FEBRASGO²¹, que segue as orientações da Anvisa, onde indica a avaliação da concentração da ferritina antes da administração de ferro na gravidez.

- Ferritina < 30ng/ml: deve-se iniciar a administração do ferro no primeiro trimestre;
- Ferritina entre 30 e 70ng/ml: deve ser iniciada no segundo trimestre;
- Ferritina > 70ng/ml: não se deve fazer a suplementação.

Essa é a única recomendação no Brasil que indica a dosagem de ferritina sérica.

Tabela 1: Resumo das principais recomendações para uso profilático de ferro em gestantes.

	Exames indicados	Início suplementação profilática	Recomendação
PNSF	-	Ao iniciar o pré-natal.	MS
Cadernos de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco	Dosagem de hemoglobina	Gestante com mais de 20 semanas com hb >11 d/dl ou que tenha fatores de risco para anemia (independente da idade gestacional).	MS
Protocolos da atenção básica- Saúde da mulher	Dosagem de hemoglobina	Gestantes com hb >11 d/dl a partir do conhecimento da gravidez.	MS e Instituto Sório-Libanês
Manual de assistência pré-natal	Dosagem de ferritina	Ferritina < 30ng/ml: iniciar a administração do ferro no primeiro trimestre; Ferritina entre 30 e 70ng/ml: iniciar no segundo trimestre.	FEBRASGO

1.6. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

A diabetes mellitus gestacional é uma condição temporária, caracterizada por hiperglicemia, que ocorre devido a uma intolerância aos carboidratos, intolerância à glicose, com início pela primeira vez durante a gestação e que geralmente desaparece pouco tempo após o parto²².

A DMG é responsável por inúmeras consequências na saúde materno-fetal. As crianças estão em maior risco de macrosomia fetal (peso ao nascer >4000g), hipoglicemia, distócia do ombro e hiperinsulinemia ao nascimento. Mães com esta condição estão em maior risco de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, cesariana e polidrâmnio. Além disso, há aumento do risco de malformações fetais, perda fetal, mortalidade neonatal e perinatal, bem como aumento do risco de mortalidade materna^{5, 23-25}.

A longo prazo, o efeito materno da DMG é o risco elevado para o desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Na criança há quase o dobro de risco de desenvolver obesidade infantil e síndrome metabólica, em comparação com crianças nascidas de mães não diabéticas²⁶.

Mulheres em maior risco de desenvolver DMG, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), incluem aquelas com idade superior a 25 anos, obesas (IMC >30) ou com ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central de gordura corporal, histórico familiar de diabetes (gestacional ou tipo 2) em parentes de primeiro grau, baixa estatura (<151cm), crescimento fetal excessivo, polidrâmnio e hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, além de antecedentes de morte fetal ou neonatal, macrosomia ou DMG²⁷. Alguns estudos mostram ainda que ser de etnia não branca deve ser considerado como fator indicativo de rastreamento para DMG^{26, 28}.

1.6.1. Rastreamento

Na maioria das vezes a DMG é diagnosticado através de exames pré-natais e não porque a paciente relata sintomas²⁹, pois a diabetes é assintomática em proporção significativa dos casos^{5, 29}.

Até o momento, não há consenso sobre a indicação do rastreamento e sobre o método diagnóstico da DMG. No Brasil, o MS e a Sociedade Brasileira

de Diabetes (SBD) recomendam que o rastreamento dessa doença seja universal a partir da vigésima semana de gestação. A SBD recomenda que sejam seguidos os critérios aceitos em 2013 pela OMS²².

Segundo os critérios de 2013, da OMS, que utiliza valores inferiores aos recomendados pelas orientações anteriores, hiperglicemia detectada pela primeira vez a qualquer momento durante a gravidez deve ser considerada como diabetes mellitus na gravidez ou diabetes mellitus gestacional. A diabetes mellitus na gravidez é diagnosticado com uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl, enquanto que a diabetes mellitus gestacional é diagnosticado se a glicemia em jejum for ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl. Em ambos os casos, deve ser confirmado o resultado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. Entre a 24^a e a 28^a semana de gestação deve-se realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com dieta sem restrição de carboidratos, ou com, no mínimo, ingestão de 150g de carboidratos nos três dias anteriores ao teste, com jejum de 8 h²².

O MS, na primeira edição do cadernos de atenção básica, “Atenção ao pré-natal de baixo risco”, recomenda a dosagem de glicemia de jejum na primeira consulta do pré-natal já como teste de rastreamento para DMG, independente da presença de fatores de risco, e recomenda repetir a glicemia de jejum a partir da 24^a semana^{5, 20}.

Os testes laboratoriais para o diagnóstico da DMG são:

- Glicemia de jejum: nível de glicose sanguínea após jejum de 8 a 12 horas.
- Teste oral de tolerância à glicose (TOTG): o paciente recebe uma carga de 75g de glicose, em jejum, e a glicemia é medida antes e 120 minutos após a ingestão.

O rastreamento preconizado pelo MS está ilustrado na Figura 1.

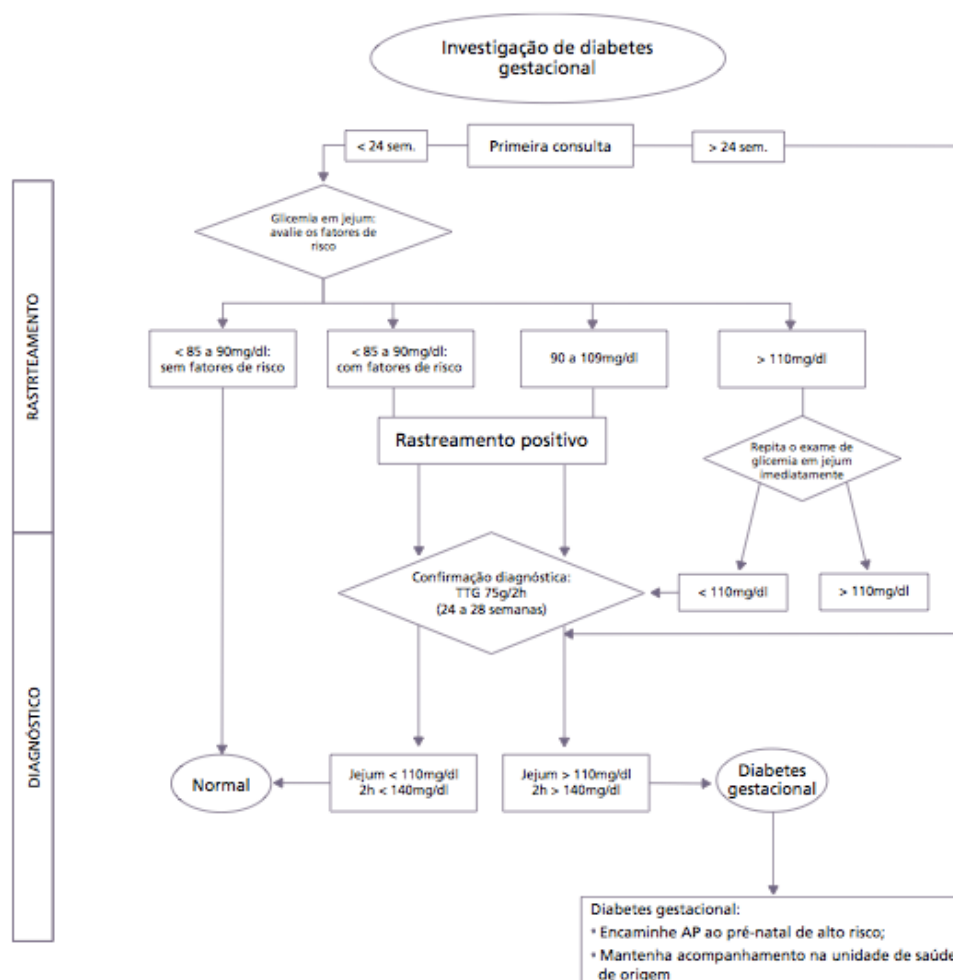


Figura 1: Rastreamento da diabetes gestacional.

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2012.

1.6.2. Frequência de DMG

Atualmente é consenso que a prevalência de DMG está aumentando globalmente em paralelo com o aumento da Diabetes Mellitus tipo 2 e da obesidade feminina²⁷. Porém, não existe uma estimativa precisa da incidência global de diabetes gestacional, pois os padrões de rastreio e diagnóstico não são uniformes em todo o mundo²⁶.

Em virtude dos diferentes critérios diagnósticos utilizados, a prevalência de DMG tem grande variação. Estimativas da Associação Americana de Diabetes indicam em 2012 prevalência de 1 a 14%³⁰. Porém, em 2013, novas estimativas foram geradas a partir da atualização do novo critério da OMS, onde a prevalência variou de 4 a 25% (essa oscilação depende do grupo étnico

e da população estudada). A prevalência mais alta foi encontrada na Ásia (25%), sendo que na América do Norte e Caribe a prevalência foi de 10,4%, no Brasil foi 9,7% e no Japão foi de 4%. Estima-se que mais de 90% dos casos de hiperglicemia na gravidez ocorram em países de baixa e média renda^{27, 31}.

Um estudo de coorte na cidade de Pelotas, no sul do Brasil, com 4231 gestantes, encontrou prevalência de diabetes gestacional auto-referida de 3% (IC95%: 2,53-3,64) em 2004²⁸. Após 11 anos, análises preliminares da Coorte de Nascimentos de 2015 (C2015), realizado na mesma cidade, encontrou prevalência de diabetes gestacional auto-referida quase 3 vezes maior (8,6%; IC= 7,7-9,5), enfatizando o aumento acelerado nos casos de DMG.

1.6.3. Uso de ferro, níveis de hemoglobina e diabetes gestacional

O padrão ouro para tratamento e prevenção da ADF é a administração de ferro oral. No entanto, há estudos mostrando que a utilização de ferro por gestantes saudáveis, com níveis normais de hemoglobina, pode levar a efeitos adversos³²⁻³⁹.

Para mulheres não grávidas, concentração de 15 – 16 g/dl representa hemoglobina alta, porém, durante a gravidez, o nível superior para a definição de hemoglobina alta seria mais baixa devido às alterações fisiológicas na concentração de hemoglobina na gravidez. Embora grande parte do foco da saúde pública e clínica venha sendo na anemia ou na extremidade inferior da distribuição da hemoglobina, valores superiores ao limiar da normalidade também podem trazer consequências indesejáveis, entre elas, maior risco de desenvolver DMG¹⁰.

A suplementação profilática de ferro em mulheres com níveis normais de hemoglobina tem sido questionada, pois, segundo alguns autores, a alta ingestão de ferro aumenta o risco de DMG, especialmente para aquelas mulheres com bons níveis de hemoglobina no início da gravidez^{18, 36}.

Um estudo conduzido na Finlândia com 399 gestantes mostrou que estoques mais elevados de ferro, medidos através da hemoglobina e da ferritina, foram encontrados em mulheres com DMG³⁶. Outro estudo realizado com 730 gestantes chinesas, demonstrou que a concentração elevada de hemoglobina é um fator de risco independente para DMG. As gestantes dessa

coorte foram analisadas conforme quartis de hemoglobina, e apresentaram incidência significativamente maior de DMG (18,7% vs 10,9%, $P = 0,007$) e maior risco de DMG (OR 1,87 IC95% 1,18 - 2,96) no grupo do quartil mais alto de hemoglobina (mais de 13 g/dl)^{33, 40}. Algumas pesquisas corroboraram essa associação, demonstrando que a concentração de hemoglobina materna de 13g/dl na primeira consulta pré-natal já é um fator de risco independente para DMG^{34, 41}.

A associação proposta pode ser explicada em função do estresse oxidativo, pois o ferro tem grande capacidade de oxirredução e sua forma livre pode catalisar a formação de radicais livres que podem acarretar dano celular. Sabe-se que a gestação por si só é uma condição que favorece a ocorrência do estresse oxidativo pelo fato da placenta ser rica em mitocôndrias e pelo fato dos metais de transição, especialmente o ferro, serem particularmente abundantes na placenta, o que já potencializaria a produção de radicais livres⁴². Assim, um dos mecanismos sugeridos envolve a formação do radical hidroxila que pode danificar as membranas celulares das células β , afetando a síntese e secreção de insulina pelo pâncreas.

Outro mecanismo proposto teria uma atuação mais periférica. A deposição de ferro no músculo danificaria o tecido muscular, que levaria à diminuição da captação de glicose. Além disso, a insulina seria responsável por estimular a absorção de ferro pela célula, o que levaria a acúmulo ainda maior de ferro celular, formando uma espécie de ciclo vicioso, podendo induzir à resistência à insulina e ao diabetes mellitus^{43, 44} (Figura 2).

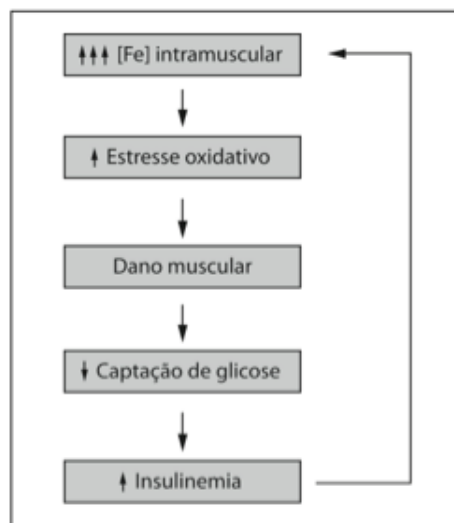


Figura 2: Mecanismo proposto para indução da DMG pelo excesso de ferro no organismo

Fonte: Artigo “Suplementação de ferro e sua associação com a incidência de diabetes mellitus gestacional”, Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados PubMed (MEDLINE). A busca limitou-se a estudos em humanos, sexo feminino, língua portuguesa, inglesa ou espanhola. A última atualização da revisão foi no dia 04 de novembro de 2016. A forma como foram utilizados os termos estão descritos no Quadro 2.

Utilizando o cruzamento dos descritores expostos nos tópicos 7 a 17 do Quadro 1, foram localizados 2430 artigos. A primeira seleção foi realizada através da leitura de títulos e resumos. A partir daí foram buscados 48 artigos para leitura na íntegra, dos quais 28 foram selecionados para a elaboração do projeto.

Outras estratégias foram adotadas, como a revisão de referências dos principais artigos selecionados sobre a temática, que também foram incluídos na revisão de literatura (ocasionou a inclusão de mais dois artigos), assim como a busca de documentos e diretrizes da OMS e MS do Brasil (Figura 3).

Quadro 2: Descrição da busca bibliográfica.

Tópico	Termos para busca	Número de artigos
1. Gestação	"pregnant women" [Title/Abstract] OR "pregnancy" [Title/Abstract]	220.965
2. Uso de sais de ferro	"iron use"[Title/Abstract] OR "iron supplementation"[Title/Abstract] OR "use iron prenatal" [Title/Abstract] OR "intermittent oral iron" [Title/Abstract] OR "iron-deficiency" [Title/Abstract]	6.836
3. Uso de vitaminas	"vitamins"[Title/Abstract] OR "role vitamins"[Title/Abstract] OR "vitamin supplementation"[Title/Abstract] OR "vitamin use" [Title/Abstract]	7.652
4. Diabetes Mellitus Gestacional	"diabetes gestational"[Title/Abstract] OR "gestational diabetes mellitus"[Title/Abstract]	3.850
5. Níveis de hemoglobina	"hemoglobin levels"[Title/Abstract] OR "hemoglobin"[Title/Abstract] OR "haemoglobin levels"[Title/Abstract]	36.107
6. Estresse oxidativo	"oxidative stress"[Title/Abstract] OR "oxidative damage"[Title/Abstract]	17.832
7. Termos 1 AND 2	-	994
8. Termos 1 AND 3	-	942
9. Termos 2 AND 4	-	11
10. Termos 1 AND 2 AND 3	-	37
11. Termos 1 AND 2 AND 4	-	3
12. Termos 1 AND 2 AND 5	-	308
13. Termos 1 AND 4 AND 5	-	88
14. Termos 1 AND 4 AND 6	-	47
15. Termos 1 AND 2 AND 4 AND 5	-	0
16. Termos 1 AND 2 AND 4 AND 5 AND 6	-	0
17. Todos os termos	-	0

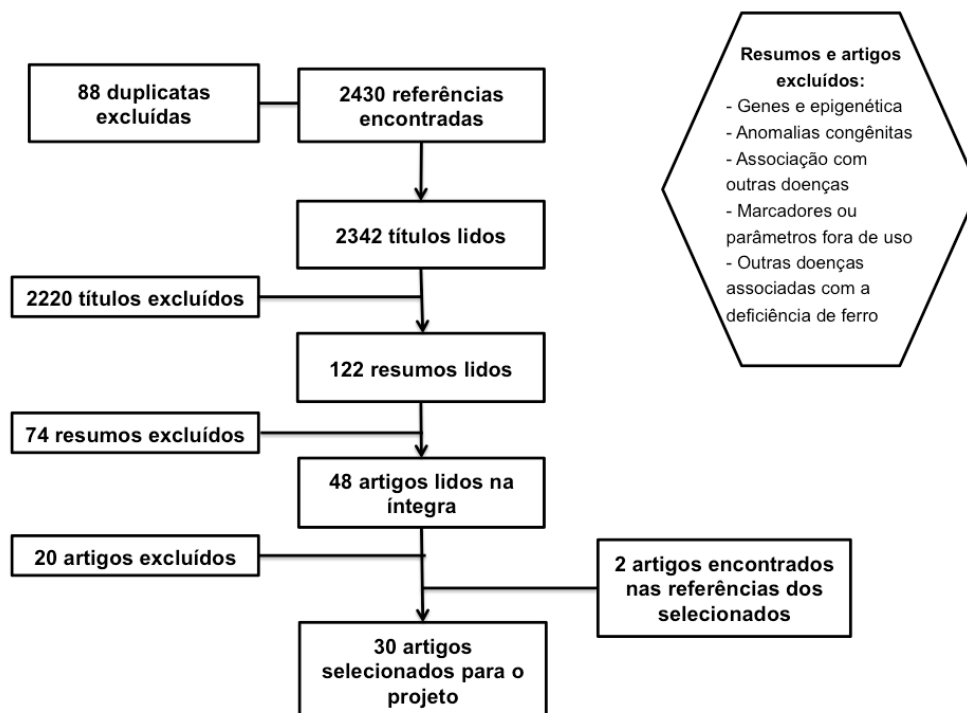


Figura 3: Fluxograma da revisão de literatura

2.1. Características dos artigos revisados

Dos 30 artigos selecionados para a elaboração deste projeto, 14 são sobre uso de sais de ferro e o desenvolvimento de DMG, três referem-se a anemia e sais de ferro, nove sobre o uso de sais de ferro, ácido fólico e multivitamínicos e quatro são referentes a diabetes gestacional.

A maioria dos artigos são internacionais, sendo dos Estados Unidos (5), China (5), Irã (4), Austrália (4), Itália (1), Finlândia (1), Líbano (1), Suíça (1), Inglaterra (1), Tailândia (1), Reino Unido (1) e cinco estudos são brasileiros.

Dos 14 artigos sobre uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e o desenvolvimento de DMG, seis são coortes, quatro são estudos caso-controle, três são artigos de revisão e um deles é um ensaio clínico randomizado. Desses, oito avaliaram a suplementação com sais de ferro e seis levaram em conta apenas as reservas de ferro no organismo. Sobre os exames hematológicos avaliados, a maioria utilizou níveis de hemoglobina e/ou ferritina (9).

2.2. Resumo dos principais resultados da revisão de literatura

Dos artigos selecionados, oito serviram como base teórica para os tópicos de anemia e diabetes gestacional descritos na introdução do projeto. Nesta seção, estão descritos os principais resultados encontrados referentes à associação do uso de ferro e o desenvolvimento de diabetes gestacional (Quadro 3) e as frequências de uso dos multivitamínicos e ácido fólico na gestação (Quadro 4).

A incidência de DMG nos estudos de coorte variou de 3,4% a 7,6%^{39, 45, 46}. Dos artigos que investigaram a associação do ferro com DMG e que tinham informações de ferritina e hemoglobina das gestantes, a maioria encontrou valores médios significativamente maiores nos grupos com DMG^{34, 37, 38, 47}.

Afkhami et al.³⁴ em seu estudo de caso-controle, obteve média de hemoglobina maior nos casos que nos controles, com valores de $13,4 \pm 1.1$ vs. $11,7 \pm 1.4$ g/dl ($p < 0,0001$), respectivamente, o mesmo ocorrendo com a ferritina sérica ($73,34 \pm 31,73$ vs. $41,55 \pm 28,31$ ng/ml). Um outro estudo de caso-controle³⁷ também encontrou diferenças significativas nesses dois parâmetros hematológicos entre os dois grupos, sendo a média de hemoglobina para casos e controles de $12,9 + 0,1$ g/dl vs. $12,2 + 0,1$ g/dl, respectivamente, ($p = 0,005$) e níveis de ferritina de $31,22 \pm 15,44$ ng/ml e $24,76 \pm 8,94$ ng/ml ($p = 0,012$).

Um artigo de revisão concluiu que a suplementação de ferro e o estado de ferro materno elevado em mulheres grávidas não anêmicas levam ao estresse oxidativo e contribuem para o desenvolvimento de DMG, sugerindo que a suplementação oral de ferro em mulheres grávidas não anêmicas não se justifica para a mulher com hemoglobina normal no primeiro trimestre³⁸. No mesmo sentido, uma coorte chinesa, comparou as mulheres do quartil superior de hemoglobina (>13 g/dl) com os outros três quartis, teve incidência significativamente maior de DMG (18,7% vs. 10,9%, $P = 0,007$), maior risco de DMG (RO 1,87 IC95% 1,18 - 2,96), e maiores concentrações de ferritina, indicando que concentração inicial de hemoglobina maior de 13 g/dl é fator de risco independente para DMG³³.

Dos autores que avaliaram apenas os valores de ferritina das gestantes, todos encontraram associação entre os altos níveis e o maior risco para o desenvolvimento de DMG^{39, 48, 49}. O mesmo ocorreu com aqueles que tinham

apenas informações de hemoglobina, onde as razões de odds (RO) ajustadas para as gestantes com níveis de hemoglobina alta variaram de 2,35 (IC95%: 1,13-4,92) a 3,7 (IC95%: 2,2 – 6,4)^{36, 45, 46}.

Um estudo de Coorte que avaliou a suplementação de ferro em 1000 gestantes aponta associação com metabolismo prejudicado da glicose. O uso de suplementos de ferro foi significativamente associado com duas vezes maior risco de ter DMG³⁵. No mesmo sentido, um estudo de revisão sobre uso de ferro, estresse oxidativo e DMG, afirmou que altas doses de ferro podem contribuir para o desenvolvimento do DMG, o qual pode ser mediado pelo estresse oxidativo através da peroxidação lipídica e danificação do DNA⁵⁰.

Em contrapartida, um ensaio clínico com 1164 gestantes, as quais foram alocadas aleatoriamente para receber 60mg de suplemento de ferro por dia ou placebo, não encontrou diferença significativa na incidência de diabetes gestacional entre os grupos nas 28 semanas de gestação (RO: 1.04, IC95%: 0,7-1,53). Quanto aos níveis de hemoglobina e ferritina, as diferenças foram significativamente maiores apenas no momento do parto⁴⁷. **Lao et, al. 2001³² também** não encontraram diferenças significativas nos níveis de hemoglobina e ferritina nas 28 e 30 semanas de gestação entre os dois grupos.

Todos os estudos de caso-controle realizaram pareamento para idade da mãe^{32, 34, 37, 48}, dois também parearam por idade gestacional^{37, 48}, além de tipo de clínica para realização do pré-natal³⁴, paridade^{32, 48} e IMC³⁴. As variáveis de ajuste foram IMC, idade^{35, 36, 48}, diabetes em parentes de primeiro grau, macrossomia em gestação anterior³⁶, hábito de fumar e paridade³⁵.

Quadro 3. Uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e desenvolvimento de Diabetes Gestacional.

Autor Ano País	Delineamento	Amostra	Suplemento de Ferro	Biomarcador (hemoglobina/ferritina)	Resultados/Conclusão
Lao et al. 2001 China ³²	Caso-controle	97 casos e 194 controles	Não	Hemoglobina e ferritina	Não houve diferença nos níveis de hemoglobina no terceiro trimestre, mas as concentrações de ferritina foram significativamente maiores. Os resultados sugerem que o excesso de ferro em mulheres não anêmicas pode contribuir para o desenvolvimento de DMG.
Lao et al. 2002 China ³³	Coorte	N=730	Não	Hemoglobina e ferritina	O grupo no quartil mais alto de hemoglobina (mais de 13 g / dl) teve incidência significativamente maior de diabetes mellitus gestacional (18,7% vs 10,9%, P = 0,007), maior risco de DMG (RO 1,87 IC95% 1,18 - 2,96), maior idade (>34) e maiores concentrações de ferritina e ferro. Idade avançada (OR 3,79, IC95% 2,33 - 6,17) e hemoglobina no quartil mais alto (RO 1.73, IC95% 1,08 - 2,78) estiveram associados com o desenvolvimento de DMG. Os resultados indicam também que concentração inicial de hemoglobina maior de 13 g / dl é fator de risco independente para DMG.

Quadro 3. Uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e desenvolvimento de Diabetes Gestacional. **(Continuação)**

Autor Ano País	Delineamento	Amostra	Suplemento de Ferro	Biomarcador (hemoglobina/ferritina)	Resultados/Conclusão
Afkhami et al. 2009 Irã ³⁴	Caso-controle	34 casos e 34 controles	Sim	Hemoglobina e ferritina	A média de hemoglobina foi significativamente maior nos casos que nos controles (13,39±1,1 vs. 11,75±1,4 g/dl) com p<0,0001. Também foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos na ferritina sérica (73,34 ± 31,73 vs. 41,55 ± 28,31 ng / ml) (p <0,0001). Resultados indicaram associação entre o aumento do nível de ferro e DMG.
Bo et al. 2009 Itália ³⁵	Coorte	N=1000	Sim	-	A suplementação de ferro foi associada com o metabolismo da glicose prejudicada. A prevalência de mulheres com DMG foi maior no grupo das mulheres que utilizavam ferro, com risco 2 vezes maior que o grupo controle. O uso de suplementos de ferro foi significativamente associado com 2 ou 3 vezes maior risco de ter DMG, mesmo após ajuste para idade gestacional, DMG anterior e aumento de peso na gravidez.
Chan et al. 2009 China ⁴⁷	Ensaio clínico	N=1164 (565 suplementos de ferro e 599 no grupo placebo)	Sim	Hemoglobina e ferritina	Não houve diferença significativa na incidência de DMG nos grupos de suplemento de ferro e placebo de ferro em 28 semanas (RO: 1,04, IC95%: 0,7-1,53). Hb materna e ferritina foram maiores no grupo de suplemento de ferro no momento do parto (P <0,001 e P = 0,003).

Quadro 3. Uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e desenvolvimento de Diabetes Gestacional. **(Continuação)**

Autor Ano País	Delineamento	Amostra	Suplemento de Ferro	Biomarcador (hemoglobina/ferritina)	Resultados/Conclusão
Helin et al. 2012 Finlândia ³⁶	Coorte	N=399	Sim	Hemoglobina	RO ajustado foi de 2,35 (95% CI 1,13-4,92; p = 0,023) para gestantes com níveis de hemoglobina alta. Os resultados sugerem que a ingestão de ferro durante a gravidez aumenta o risco de DMG especialmente em mulheres que não estão anêmicas no início da gravidez e que estão em maior risco de DMG.
Amiri et al. 2013 Irã ⁴⁸	Caso-controle	100 casos e 100 controles	Não	Ferritina	O nível de ferritina sérica foi marcadamente maior em mulheres com DMG do que em mulheres do grupo controle. Além disso, o alto nível de ferritina (maior do que 80 ng / ml) aumentou o risco de diabetes gestacional para 2,4 vezes. Portanto, ferritina alta pode ser considerada fator importante para o desenvolvimento de DMG.
Fu et al. 2016 China ⁴⁹	Revisão Sistemática e meta-análise	8 estudos de Coorte e 7 casos-controles	Não	Ferritina	Aumento dos níveis de ferritina foram significativamente correlacionados com maior risco de DMG.
Javadian et al. 2014 Irã ³⁷	Caso-controle	52 casos e 50 controles	Sim	Hemoglobina e ferritina	A concentração de hemoglobina foi significativamente maior no grupo de DMG em relação ao controle 12,9 + 0,1 g/dL e 12,2 + 0,1 g/ dL, respectivamente, P = 0,005), com níveis de ferritina significativamente diferente entre os dois grupos.

Quadro 3. Uso de sais de ferro, biomarcadores de ferro e desenvolvimento de Diabetes Gestacional. **(Continuação)**

Autor Ano País	Delineamento	Amostra	Suplemento de Ferro	Biomarcador (hemoglobina/ferritina)	Resultados/Conclusão
Zein et al. 2014 Líbano ³⁸	Revisão	7 estudos	Sim	Hemoglobina e ferritina	Suplementação de ferro e estado de ferro materno elevado em mulheres grávidas não anêmicas levam ao estresse oxidativo e contribuem para o desenvolvimento de DMG.
Zhuang et al. 2014 China ⁵⁰	Revisão	32 estudos	Sim	-	Altas doses de ferro podem contribuir para o desenvolvimento de DMG, o qual pode ser mediado pelo estresse oxidativo através da peroxidação lipídica e danificação do DNA.
Khambalia et al. 2016 Austrália ³⁹	Coorte e Revisão sistemática	N=3776	Sim	Ferritina	Aumento do risco de DMG em mulheres com ferritina sérica elevada.
Phaloprakarn et al. 2008 Tailândia ⁴⁶	Coorte	N=920	Não	Hemoglobina	Mulheres com altos níveis de hemoglobina tiveram taxas significativamente mais altas de DMG que as mulheres com níveis normais. O risco relativo ajustado foi 3,3 (95% CI; 1,8, 6,0), sugerindo que hemoglobina alta (>125) no primeiro trimestre está associada com DMG.
Mehrabian et al. 2013 Irã ⁴⁵	Coorte	N=944	Não	Hemoglobina	Mulheres com níveis de hemoglobina alta tiveram taxas significativamente maiores de DMG que aquelas com níveis normais, o risco foi de 3,7 (IC95%: 2,2 – 6,4). O estudo concluiu que hemoglobina alta no primeiro trimestre está associado com maior risco de DMG.

A respeito dos artigos sobre o uso de vitaminas e sais de ferro na gestação (Quadro 4), um estudo de coorte realizado na Itália com 1000 gestantes encontrou prevalência de 95% no uso de sais de ferro e duração média de suplementação de 2 a 10 semanas³⁵. Já um estudo realizado na Austrália, no qual 91% das mulheres utilizaram pelo menos um tipo de suplemento na gravidez, encontrou prevalência de uso de sais de ferro de 52%⁵¹. A prevalência do uso de ácido fólico variou de 31% a 79%⁵¹⁻⁵³, e o uso de multivitamínicos de 32% a 80%^{51, 54}.

Não há consenso sobre os benefícios da suplementação de alguns micronutrientes. Uma revisão sistemática que comparou os efeitos da suplementação com vários micronutrientes e o uso apenas de ácido fólico e ferro não encontrou benefício significativo sobre a anemia materna no terceiro trimestre (RR=1,03 IC95% 0,87 - 1,22), porém achou redução significativa de bebês pequenos para idade gestacional (PIG) [RR = 0,91; IC 95%: 0,86-0,96]⁵⁵.

Ladipo, 2000, em seu estudo sobre a eficácia da suplementação única ou múltipla de micronutrientes, afirma que os dados são inconclusivos sobre os resultados da gravidez, e aponta benefícios apenas para ácido fólico, iodo, ferro, cálcio, vitamina A e zinco. O autor ainda afirma que as mulheres bem nutridas estão mais propensas a tomar suplementos do que aquelas em maior risco de deficiências².

Um outro estudo de revisão sobre os micronutrientes aponta o ferro, iodo, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D, cálcio, selênio e zinco como importantes para resultados de saúde materna, neonatal e infantil, e sugere que as deficiências desses micronutrientes durante a gravidez estão associados com resultados adversos, especialmente em mulheres de nível socioeconômico mais baixo que tendem a ter mais de deficiência nutricional, e as que estão em risco de serem subnutridas e estar abaixo do peso⁶.

Pena-Rosas et al., 2012 avaliou os benefícios e riscos de esquemas de suplementação de ferro intermitente em mulheres grávidas sobre resultados hematológicos e de gravidez. Os resultados sugerem que o ferro associado ao ácido fólico em regimes intermitentes, produz resultados maternos e infantis similares à suplementação diária, e ainda estão associados com menos reações adversas (RR 0,56; IC95% 0,37-0,84). As mulheres que receberam

suplementos diários tinham maior risco de desenvolver altos níveis de hemoglobina (>130 g/L) (RR 0,48; IC95% 0,35-0,67) no segundo ou terceiro trimestre de gravidez, mas eram menos propensas a apresentar anemia leve a curto prazo¹⁵.

Quadro 4. Uso de sais de ferro, ácido fólico e multivitamínicos.

Autor Ano País	Delineamento	Título	Amostra	Resultados/Conclusão
Ladipo, O. A. 2000 Reino Unido ²	Revisão	Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements	-	A evidência atual mostra que dados sobre a eficácia da suplementação única ou múltipla de micronutrientes são inconclusivos sobre os resultados da gravidez, exceto para ácido fólico, iodo, ferro cálcio, vitamina A e zinco, pois reduzem o risco de resultados adversos. Entre os problemas relacionados com a suplementação de múltiplos micronutrientes, é que as mulheres bem nutridas estão mais propensas a tomar suplementos do que aquelas em maior risco de deficiências.
Mezzomo et al. 2007 Brasil ⁵²	Transversal	Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil	N = 1450	A prevalência do uso de ácido fólico na gestação foi de 31,8%. Os fatores associados ao uso de ácido fólico foram: cor branca, escolaridade acima de nove anos, renda acima de 600 Reais, idade acima de trinta anos, gestação planejada, sete ou mais consultas de pré-natal, consultas na rede privada de saúde
Bo et al. 2009 Itália ³⁵	Coorte	Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy	N=1000	95% das gestantes utilizaram 105mg de ferro elementar, a duração da suplementação variou de 2 a 10 semanas.
Forster et al. 2009 Austrália ⁵¹	Transversal	The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia	N = 588	91% das mulheres utilizaram pelo menos um tipo de suplemento na gravidez. 79% usaram ácido fólico, 52% sulfato ferroso e 32% multivitamínicos.

Quadro 4. Uso de sais de ferro, ácido fólico e multivitamínicos. (Continuação)

Autor Ano País	Delineamento	Título	Amostra	Resultados/Conclusão
Barbosa et al. 2011 Brasil ⁵³	Transversal	Factors associated with folic acid use during pregnancy	N = 280	31,3% relataram ter consumido suplemento de ácido fólico durante a gestação. Observou-se maior frequência de consumo do suplemento de folato entre as mulheres que foram atendidas em sete ou mais consultas de pré-natal, com mais de oito anos de estudo, adultas e com companheiro.
Haider et al 2011 Estados Unidos ⁵⁵	Revisão Sistemática	Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes	N = 17 estudos	Não houve benefício significativo de vários micronutrientes em comparação ao folato e ao ferro sobre a anemia materna no terceiro trimestre (RR=1,03 IC95% 0,87 - 1,22), porém houve redução significativa no PIG 9% [RR = 0,91; IC 95%: 0,86-0,96]
Pena-Rosas et al. 2012 Inglaterra ¹⁵	Revisão Sistemática	Intermittent oral iron supplementation during pregnancy	N = 21 estudos	Mulheres que receberam suplementação intermitente tinham menos reações adversas (RR 0,56; IC95% 0,37-0,84) do que aquelas com suplementos diários. As mulheres que receberam suplementos intermitentes também tiveram menor risco de ter concentrações de hemoglobina alta (maior que 130 g/l) durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação (RR 0,48; IC95% 0,35-0,67). Não houve diferença significativa na anemia por deficiência de ferro entre as mulheres que receberam ferro intermitente ou diária + suplementação de ácido fólico (RR 0,71; IC95% 0,08-6,63).
Darnton-Hill et al. 2015 Austrália ⁶	Revisão	Micronutrients in Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries	-	Micronutrientes que possam ser importantes para resultados de saúde materna, neonatal e infantil incluem ferro, iodo, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D, cálcio, selênio e zinco. As deficiências de micronutrientes durante a gravidez estão associados com resultados adversos da gravidez, especialmente em mulheres de nível socioeconômico mais baixo que tendem a ter mais de uma deficiência, e as que estão em risco de serem subnutridas e estar abaixo do peso.

Quadro 4. Uso de sais de ferro, ácido fólico e multivitamínicos. **(Continuação)**

Autor Ano País	Delineamento	Título	Amostra	Resultados/Conclusão
Gernand et al. 2016 Estados Unidos ³	Revisão	Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention	-	Vários suplementos de micronutrientes reduzem os riscos de baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional (PIG), justificando seu uso no cuidado pré-natal.
Johnston et al. 2016 Estados Unidos ⁵⁴	Dados secundários - Ecológico	Association Between Maternal Multivitamin Use and Preterm Birth in 24 States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009–2010	-	79,6% das mulheres usaram multivitamínicos ≥ 4 vezes na semana no último trimestre. Maior uso esteve associado com maior idade (>30), maior nível de escolaridade (>12 anos), casadas e não fumantes.

3. JUSTIFICATIVA

As diretrizes atuais recomendam que todas as mulheres utilizem sais de ferro profilático ou terapeuticamente durante a gestação. Mas, apesar dos benefícios dessa prática para os resultados hematológicos das gestantes, alguns estudos têm reconhecido que o uso de ferro em mulheres não-anêmicas, com níveis normais de hemoglobina no início da gestação, pode trazer efeitos adversos, como maior risco de desenvolver diabetes gestacional.

Portanto, faz-se necessário o entendimento dessa relação causal para gerar evidências que permitam decidir entre a suplementação de rotina a todas as grávidas independentemente das suas reservas de ferro ou suplementação individualizada onde os suplementos de ferro são fornecidos apenas às mulheres em risco de deficiência de ferro.

O estudo da associação entre o uso de sais de ferro e o desenvolvimento de diabetes gestacional ainda é recente na literatura e a heterogeneidade dos achados não permite uma conclusão sobre a relação entre as variáveis. Novos estudos são necessários para confirmar a possível relação causal do excesso de ferro, níveis de hemoglobina e o desenvolvimento da DMG.

Há ainda poucos estudos caracterizando o uso das vitaminas no período pré-natal e a maioria descreve apenas o uso de sais de ferro ou ácido fólico e não as caracteriza por trimestre de gestação. Além disso, um estudo de coorte, de base populacional, com todos os nascimentos que ocorreram durante um ano em uma cidade de porte médio, fornecerá uma boa estimativa da prevalência de uso e das características das vitaminas e sais de ferro utilizados pelas gestantes, o que permitirá avaliar se há desigualdades quanto ao uso de sais de ferro, sugerindo, se pertinente, a implementação de estratégias que minimizem essa diferença.

4. MARCO TEÓRICO

A causalidade da diabetes gestacional é “multifatorial”, o que requer uma hierarquização dos fatores para o entendimento da rede causal que determina a ocorrência da DMG.

Com base na revisão de literatura construiu-se um referencial teórico para estabelecer a possível relação e hierarquia entre as variáveis estudadas (Figura 4). Os potenciais fatores de risco estão reunidos em grupos, e quanto mais distal sua posição no esquema, maior o nível hierárquico que lhe é atribuído. Parte-se do pressuposto que cada grupo de variáveis influencia a ocorrência de DMG independentemente ou através de variáveis de grupos de risco hierarquicamente inferiores.

O aumento da idade pode agir independentemente ou por fatores ainda não conhecidos na determinação da DMG^{28, 33, 35, 39, 49}. Quanto maior a idade, maior a probabilidade da mulher ter gerado mais filhos (multiparidade)³⁵, e ter acumulado mais peso^{28, 39, 46, 48}, o que aumenta o risco de desenvolver DMG. Além disso, essas mães provavelmente já têm conhecimento prévio da rotina de suplementação de ferro, o que pode contribuir para que essas pacientes utilizem suplementos de ferro por iniciativa própria, levando à alta concentração de hemoglobina e um possível aumento de risco de DMG³³.

Indivíduos de cor da pele não branca²⁸, têm maior probabilidade de pertencer a grupos sociais de menor nível socioeconômico, ter menor escolaridade³⁵, assim como menos acesso às consultas pré-natais e menor conhecimento dos fatores de risco para doenças crônicas⁵⁶. A história familiar de diabetes pode atuar no risco de DMG tanto pelos fatores genéticos como nos hábitos alimentares e estilo de vida^{28, 35}.

As categorias mais proximais ao desfecho (reprodutivas, nutricionais/biológicas, comportamentais e atenção médica) podem atuar como determinantes diretos ou serem fatores mediadores do efeito de variáveis mais distais.

Mulheres com excesso de peso ou obesas possuem características metabólicas típicas, tais como o aumento da resistência à insulina, hiperglicemia e hiperinsulinemia^{32, 46}. O aumento da massa adiposa pode causar aumento de reagentes inflamatórios e ácidos graxos livres, os quais inibem os efeitos antilipolíticos da insulina e levam ao aumento do nível de ácidos graxos livres, contribuindo para a resistência à insulina. À medida que a gravidez avança, a disfunção das células beta também é adicionada ao quadro, aumentando o risco de DMG⁵⁷.

A associação existente entre paridade e diabetes³⁵ está fortemente ligada à obesidade e à idade. Mulheres com maior paridade frequentemente são mais velhas e mais

obesas.

Mães bem nutridas têm melhores níveis de hemoglobina³², e ao realizarem o pré-natal, recebem orientação para utilizar sais de ferro profilaticamente, conforme recomendação, aumentando suas reservas de ferro corporal desnecessariamente, levando ao maior risco de DMG.

Por outro lado, as consultas de pré-natal são muito importantes para o desenvolvimento de uma gestação saudável. Quem faz um pré-natal adequado, quanto mais precoce o início, maiores as chances de um melhor acompanhamento, o que facilita a detecção de possíveis fatores de risco e complicações assim como a DMG⁵.

O tabagismo durante a gestação e sua associação com a resistência à insulina ainda é controverso, mas sua relação pode ser explicada pelo fato do fumo afetar a homeostase da glicose^{28, 58}.

A ocorrência de DMG associada à hemoglobina pode estar relacionada com a sobrecarga de ferro corporal, o que reflete em concentração mais elevada de hemoglobina materna, aumentando o estresse oxidativo celular, causando inibição das ações da insulina, o que resultaria em hiperinsulinemia e resistência à insulina³².

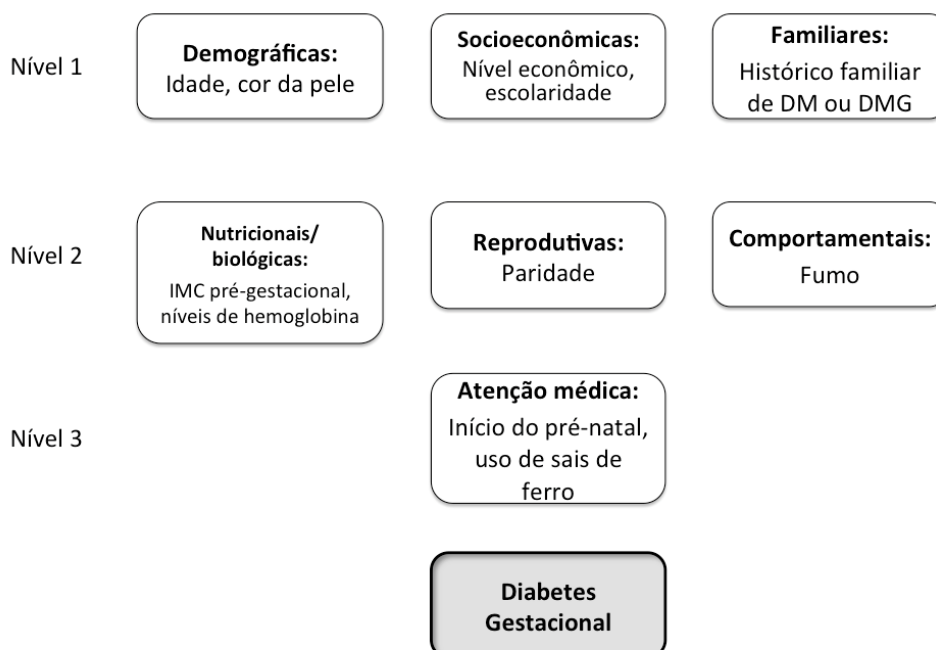


Figura 4. Modelo teórico.

5. OBJETIVOS

Objetivo geral: Avaliar a associação entre o uso de sais de ferro em gestantes, os níveis de hemoglobina e o desenvolvimento de DMG e descrever a frequência de uso das vitaminas e sais de ferro na gestação.

Objetivos específicos:

- Caracterizar o uso das vitaminas e sais de ferro de acordo com o trimestre da gestação;
- Determinar a prevalência de uso de vitaminas e sais de ferro durante a gestação;
- Verificar se há desigualdade quanto ao uso de sais de ferro conforme estratificação por nível socioeconômico durante a gestação e até o terceiro mês pós-parto;
- Verificar se há diferença no risco de DMG entre gestantes que utilizam sais de ferro profilático;
- Verificar se a gestante não anêmica e com diabetes gestacional usou suplemento de ferro por mais tempo (trimestres) em relação à não diabética;
- Verificar se o uso de sais de ferro profilático e a incidência de DMG é modificada pela presença dos fatores de risco já conhecidos para DMG;
- Revisar a literatura existente sobre a relação dos níveis elevados de hemoglobina e ferritina sérica com o desenvolvimento de diabetes gestacional.

6. HIPÓTESES

- A frequência de uso de vitaminas e sais de ferro será maior no terceiro trimestre da gestação;
- A prevalência de uso de vitaminas e sais de ferro será em torno de 90%.
- Gestantes com menor nível socioeconômico terão menor frequência de uso de sais de ferro;
- As gestantes não- anêmicas com diabetes gestacional terão utilizado suplemento de ferro por mais tempo (trimestres) que a gestante sem diabetes gestacional;
- Gestantes que utilizaram sais de ferro profilaticamente apresentarão maior risco de desenvolver DMG;
- O uso de sais de ferro profilático em gestantes com a presença de fatores de risco, resultará em maior incidência de DMG.

7. MÉTODOS

Esse projeto utiliza dados da Coorte de nascimentos da cidade de Pelotas do ano de 2015, que inclui todos os nascidos vivos cujas mães residiam na zona urbana de Pelotas, colônia Z3 da zona rural e bairro Jardim América do município de Capão do Leão. Serão analisados os dados das mães, coletados durante os acompanhamentos pré-natal, perinatal e 3 meses.

7.1. Logística do estudo de Coorte

7.1.1. Acompanhamento pré-natal (maio de 2014 – abril de 2015)

Todos os locais de possível afluência das gestantes foram contatados e visitados diariamente a partir de maio de 2014 a fim de identificar as gestantes com previsão de parto para o ano de 2015 (1º janeiro a 31 de dezembro). Isto incluiu laboratórios de análises clínicas, clínicas de ultrassonografia, policlínicas, unidades básicas de saúde, ambulatórios de hospitais e universidades e consultórios médicos privados.

O tipo de entrevista variava de acordo com a idade gestacional da mulher no momento em que ela era identificada, objetivando-se a realização de pelo menos uma entrevista durante o período gestacional. A gestante captada antes da 16ª semana de gestação respondeu a um questionário referente ao contato inicial, onde foram coletadas informações socioeconômicas, demográficas e de saúde. Nessa ocasião já era agendada nova entrevista para o período entre a 16ª e 24ª semanas de gestação, quando as mulheres respondiam a um questionário com foco em seus hábitos de vida (atividade física, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas), presença de algumas morbidades, saúde bucal e uso de medicamentos, incluindo sais de ferro e vitaminas. A gestante identificada após a 16ª de gestação, respondia a ambos os questionários em um único momento. Nesse acompanhamento, foram entrevistadas 4426 gestantes que poderiam fazer parte da C2015.

7.1.2. Acompanhamento perinatal (janeiro - dezembro de 2015)

De 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015, todos os hospitais com maternidade da cidade de Pelotas (Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, Beneficência Portuguesa, Hospital São Francisco de Paula, Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e Hospital Miguel Piltcher) foram monitorados diariamente e os nascimentos informados à

nossa equipe de pesquisa. As mães foram entrevistadas algumas horas após o parto e os recém-nascidos avaliados por meio de medidas antropométricas. Das 4387 mães elegíveis para o estudo, 4329 (98,6%) fizeram fazer parte do estudo perinatal da C2015. Uma vez que, 49 nascimentos foram de fetos mortos, passaram a fazer parte da C2015 os 4280 bebês que nasceram vivos.

7.2. LOGÍSTICA DA CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS

7.2.1. Merge dos Bancos do Pré-natal e Perinatal

Com o objetivo de ter um banco único com todas as informações referentes ao pré-natal das gestantes, realizou-se a junção desses dados, através do comando “*merge*” (comando do programa estatístico Stata).

No estudo do Pré-natal o número identificador (ID) foi referente às gestantes. Trata-se de um número único gerado automaticamente em cada entrevista. No entanto, no estudo do Perinatal o ID foi específico para cada criança, sendo também gerado automaticamente no início da entrevista. Dessa forma, para juntar os bancos de dados dos dois estudos, duas estratégias foram implementadas. Inicialmente, foram utilizadas duas variáveis coletadas em ambos os estudos, relativas às gestantes/mães: CPF e Cartão SUS. Nesta estratégia, primeiro foi realizado o *merge* de acordo com o CPF (variável com maior número de informações nos dois estudos). As gestantes/mães de cada banco de dados que não apresentavam CPF idêntico, foram incluídas em um novo banco de dados para cada estudo. Assim, o mesmo procedimento era realizado por meio da variável “Cartão SUS”, e por último, para aquelas mães ainda não identificadas, foi realizada uma inspeção visual, na qual duas pessoas realizaram independentemente uma busca ativa na lista de nomes do Perinatal para cada nome que aparecia na lista Pré-natal.

Ao final, 3220 (74,8%) gestantes que participaram no Perinatal participaram também do estudo do Pré-natal. Cabe ressaltar que em todas as tentativas de *merge* foi utilizada a opção “*one:many*”, disponibilizada pelo pacote estatístico Stata. Assim, uma gestante participante do Pré-natal poderia ser ligada a mais de uma criança do estudo do Perinatal, como é necessário para o caso de gestação múltipla.

7.2.2. Construção do banco de dados dos medicamentos (pré-natal + perinatal)

As vitaminas e sais de ferro foram coletadas a partir de questões específicas (Anexo B), separadamente das perguntas dos medicamentos em geral. A partir dessas informações, foi construído um banco único de todos os medicamentos, vitaminas e sais de ferro relatados pelas gestantes nas entrevistas do pré-natal e perinatal, utilizando o comando *reshape*, que transforma o banco original o qual contém uma linha por indivíduo, na versão *long*, que possui uma linha por medicamento.

Os nomes dos medicamentos que estavam incorretos foram corrigidos e foi gerada uma variável com o princípio ativo dos medicamentos utilizados. Esses medicamentos estão sendo classificados de acordo com a classificação utilizada pela OMS, Anatomical-Therapeutic Chemical (ATC)⁵⁹.

As informações coletadas no pré-natal são exatamente as mesmas do perinatal, porém, no acompanhamento do perinatal o período recordatório foi de nove meses (período da gestação), enquanto que no pré-natal a gestante foi questionada sobre o uso de medicamentos em momento mais próximo à sua utilização, com isso, como deveria lembrar mais facilmente sobre os medicamentos utilizados, em caso de respostas discordantes, optaremos pela informação dada no pré-natal.

O banco final de medicamentos, vitaminas e sais de ferro na gestação compreende todos os medicamentos relatados em qualquer um dos dois acompanhamentos, sem duplicidade de informação. Posteriormente será possível separá-los por trimestre de uso, permitindo uma informação mais qualificada.

7.2.2.1. Classificação das vitaminas e sais de ferro

Primeiramente procedeu-se à identificação dos princípios ativos de todas as vitaminas e sais de ferro relatados, especificando aqueles que continham associações (Tabela 2).

Tabela 2. Vitaminas e sais de ferro utilizadas pelas gestantes da C2015.

Vitaminas e sais de ferro utilizadas pelas gestantes	
Ácido fólico	Suplemento de iodo
Ácido fólico + associações	Suplemento de magnésio
Associações contendo ferro e multivitaminas	Suplemento de zinco
Associações contendo ferro e vitamina B1	Suplementos minerais
Ferro + multivitaminas + ácido fólico	Vitamina B1
Ferro bivalente	Vitamina B12
Ferro em associação com ácido fólico	Vitamina C
Polivitamínicos	Vitamina D
Polivitamínicos associados com minerais	Vitamina D + cálcio
Polivitamínicos contendo cálcio	Vitamina D + cálcio + magnésio
Sulfato ferroso	Vitamina D + vitamina A
Sulfato ferroso + ácido fosfórico	Vitamina E

7.2.3. Construção do banco de dados dos cartões de pré-natal da gestante

Os cartões de pré-natal das gestantes foram fotografados durante as entrevistas dos dois acompanhamentos. As imagens foram transcritas para um questionário em papel (Anexo D), e posteriormente foram digitadas em um banco de dados específico. Como controle de qualidade, utilizou-se a estratégia de dupla digitação, e as inconsistências ou a falta de informações eram consultadas nas imagens arquivadas. A partir desse banco será possível ter acesso aos resultados e datas dos exames de hemoglobina sérica das gestantes, variável utilizada em um dos artigos que compõe o presente projeto.

7.3. População alvo

Constituem a população alvo deste estudo, todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e que eram residentes na zona urbana do município, colônia Z3 e bairro Jardim América do município do Capão do Leão.

7.4. Instrumentos de coleta de dados

Todas as informações necessárias para este projeto foram coletadas por meio de questionários padronizados com questões pré-codificadas aplicadas nas entrevistas dos acompanhamentos pré-natal, perinatal, 3 meses e dos dados extraídos dos cartões de pré-natal das gestantes. Foram utilizadas versões em papel e versões digitais dos questionários aplicados em tablets.

Serão apresentados a seguir o detalhamento dos métodos específicos de cada artigo da tese.

7.5. Artigo 1

Descrição do uso de vitaminas e sais de ferro, estratificado por trimestre da gestação e nível socioeconômico.

7.5.1. Delineamento

O presente estudo faz parte da C2015. Serão analisados os dados das mães coletados durante o estudo perinatal e 3 meses. O bloco dos medicamentos será complementado com os dados do acompanhamento pré-natal.

7.5.2. Amostra

Todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e que aceitaram participar do acompanhamento perinatal.

7.5.3. Instrumentos de coleta de dados

A Figura 5 esquematiza como se deu o fluxo das questões relativas as vitaminas e sais de ferro.

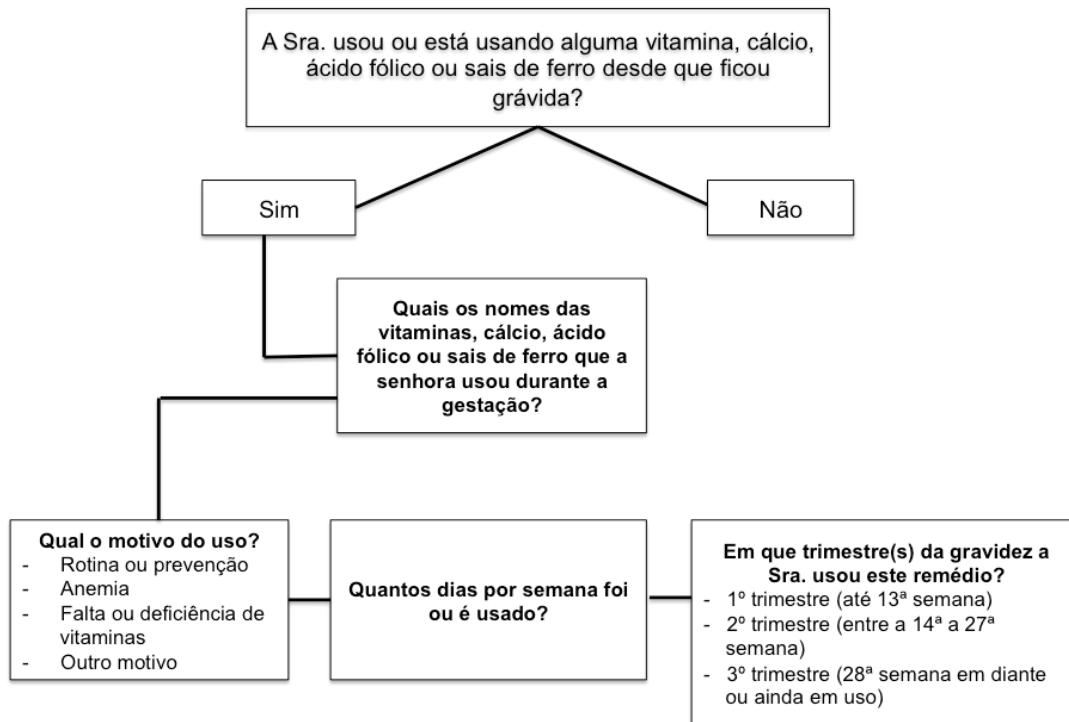


Figura 5: Fluxograma do questionário pré-natal e perinatal com as questões sobre o uso de vitaminas e sais de ferro.

7.5.4. Definição do desfecho principal

Utilização de pelo menos uma vitamina ou sais de ferro durante a gestação. Esse desfecho será medido através da pergunta:

- *A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?*

Questões para caracterização do desfecho:

- *Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou durante a gestação?*

A partir dos nomes dos medicamentos relatados, e posterior classificação dos mesmos, será criada a variável “uso de ferro”, sim ou não.

- *Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou este remédio?*
- *Quantos dias por semana foi ou é usado?*
- *Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou este remédio?*

7.5.5. Definição das variáveis independentes

O Quadro 5 apresenta as variáveis que poderão ser utilizadas nesse artigo, bem como sua forma de mensuração e a possível categorização a ser utilizada.

Quadro 5: Características das variáveis independentes.

Nome da variável	Pergunta	Definição operacional	Questionário
Idade da mãe	Qual é a sua idade?	Em anos completos	Perinatal
Cor auto-referida	A sua cor ou raça é:	Branca, preta, parda, amarela e indígena	Perinatal
Classificação econômica	Será operacionalizada de acordo com os dados por meio dos indicadores da ABEP*	A, B, C, D, E	Perinatal
Escolaridade auto-referida	Até que ano a Sra. completou na escola? A Sra. completou a faculdade?	Em anos completos de estudo Sim/ não	Perinatal
Indicação remédio para anemia	O médico receitou remédio para anemia?	Sim/ não	Perinatal
Primeira consulta do pré-natal	Data da primeira consulta	Data	Cartões de pré-natal
Prescrição de sais de ferro	Data da prescrição de sais de ferro	Data	Cartões de pré-natal
Motivo do uso	Qual o motivo do uso?	Rotina ou prevenção, anemia, falta ou deficiência de vitaminas, outro motivo	Pré-natal e perinatal
Uso de sais de ferro pós-parto	A Sra. usou algum remédio desde o nascimento do(a) <criança> até agora? Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou desde o nascimento do(a) <criança> até agora?	Sim/ não A partir dos nomes dos medicamentos relatados, será criada a variável “uso de ferro”, sim ou não.	3 meses

7.5.6. Análise de dados

A análise dos dados será realizada através do programa estatístico STATA®, versão 12.0. Inicialmente será feita uma descrição da amostra apresentando as proporções das variáveis independentes. Em seguida será calculada a frequência de utilização de vitaminas e sais de ferro de acordo com as variáveis independentes, apresentando os respectivos intervalos de confiança (IC95%), utilizando o teste χ^2 de heterogeneidade de proporções.

O uso de vitaminas e sais de ferro serão analisados por trimestre da gestação, e ainda será realizada uma análise estratificada por nível socioeconômico com os sais de ferro.

7.6. Artigo 2

Avaliação do uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional.

7.6.1. Delineamento

Será conduzido um estudo de Coorte retrospectivo.

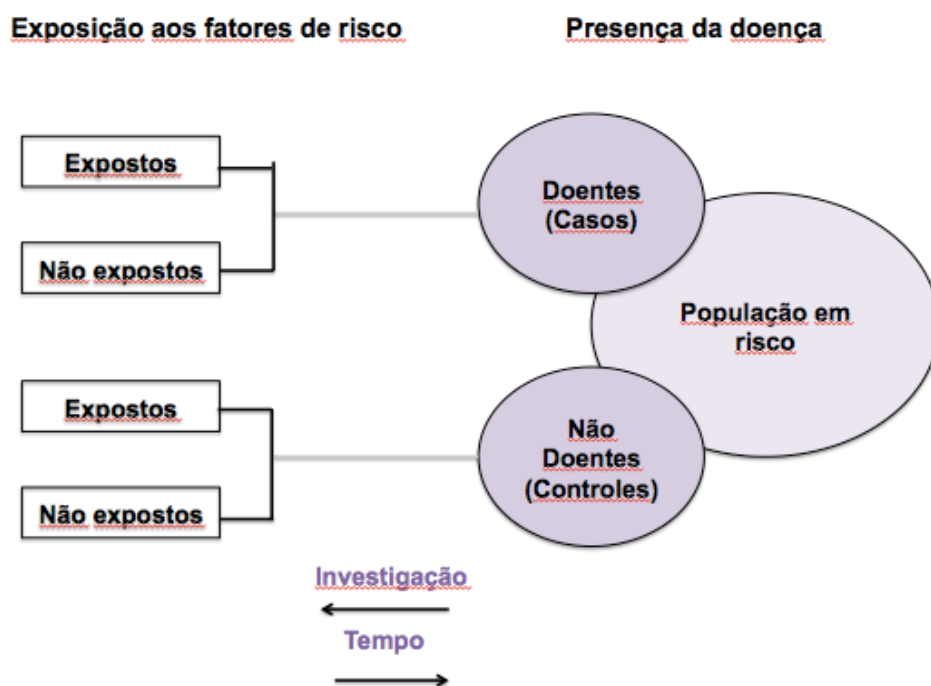


Figura 6: Delineamento do estudo de Coorte retrospectivo.

7.6.2. População alvo

Todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades de Pelotas durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015 e que aceitaram participar do acompanhamento perinatal.

7.6.3. Critérios de inclusão

Levando em consideração que, o diagnóstico de DMG é firmado a partir da 24^a semana de gestação e que a exposição deve preceder o desfecho, serão elegíveis para esse estudo, todas as gestantes não anêmicas antes da 24^a semana.

7.6.4. Definição dos casos

Todas as mães participantes da C2015 não anêmicas (registro de dosagem de hemoglobina >11 g/dL antes da 24^a semana de gravidez – cartões do pré-natal), sem diabetes pré-gestacional, e que tiveram o diagnóstico de DMG a partir da 24^a semana de gravidez (independente de terem usado ferro profilático ou não).

7.6.5. Definição dos controles

Todas as mães participantes da C2015 sem diabetes gestacional e que possuam informação sobre níveis de hemoglobina sérica >11 g/dL antes da 24^a semana de gravidez (cartões do pré-natal).

7.6.6. Definição do desfecho

Diabetes mellitus gestacional (DMG) checado a partir dos exames de glicemia e teste de intolerância a glicose disponíveis nos cartões de pré-natal e diagnosticados a partir da 24 semana de gestação.

Será considerada com DMG a gestante cujo registro na carteira mostrar glicemia >110mg/dl, confirmado por repetição, e/ou glicemia duas horas pós-carga de 75g glicose >140mg/dl entre a 24 e 28 semanas de gestação.

Para as mães que não possuírem informações referentes a estes exames, será utilizada a informação auto-referida de DMG conforme pergunta abaixo realizada durante a entrevista do acompanhamento perinatal:

- “A Sra teve diabetes durante a gravidez?”

Além disso, será utilizada a pergunta abaixo para descartar os casos de gestantes que já tinham diabetes antes da gravidez, independente da definição de diabetes durante a gravidez ter sido realizada utilizando os resultados dos exames ou por auto relato.

- “Já tinha diabetes antes da gravidez?”

A informação auto-referida sobre o conhecimento da DMG pela mãe, no pós-parto imediato, foi validada através de um estudo transversal, realizado nas maternidades de Pelotas⁶⁰ e obteve kappa de 73% e acurácia de 97,9% (IC95%: 96,8-98,7), com alta especificidade (99%; IC95%: 98,1-99,6) e boa sensibilidade (72,9%; IC95%: 55,9-86,2).

7.6.7. Definição da exposição principal

Uso de ferro profilático no primeiro e/ou segundo trimestre da gestação, definido como uso de ferro em gestantes não anêmicas neste período. Para caracterizar essa exposição, será criada uma variável indicadora de uso de ferro na gestação a partir da variável de uso de vitaminas e sais de ferro, sendo considerado “sim” para o uso de ferro todos compostos com sulfato ferroso e todas aquelas vitaminas que continham ferro em sua composição, independente da concentração.

O Quadro 6 apresenta os potenciais confundidores, bem como sua forma de mensuração e a possível categorização a ser utilizada.

Quadro 6: Características das variáveis potenciais confundidoras.

Nome da variável	Pergunta	Definição operacional	Questionário
Idade da mãe	Qual é a sua idade?	Em anos completos	Perinatal
Cor auto-referida	A sua cor ou raça é:	Branca, preta, parda, amarela e indígena	Perinatal
Classificação econômica	Será operacionalizada de acordo com os dados por meio dos indicadores da ABEP*	A, B, C, D, E	Perinatal
Escolaridade auto-referida	Até que ano a Sra. completou na escola? A Sra. completou a faculdade?	Em anos completos de estudo Sim/ não	Perinatal
Histórico familiar de DM	Alguém na sua família tem diabetes? Quem?	Sim/ não Mãe, Pai, Irmão(s), Filho(s), Outro	24 meses
Estado nutricional materno pré-gestacional	Calculado através da divisão do peso no início da gravidez pela altura ao quadrado	IMC em kg/m ²	Cartões de pré-natal ou perinatal
Paridade auto-referida	Quantas vezes a Sra. já engravidou, contando com esta gravidez?	Número de gravidez	Perinatal
Tabagismo	A Sra. fumou durante esta gravidez?	Sim/ não	Perinatal

* ABEP: Associação Brasileira de Empresa e Pesquisa, disponível no endereço eletrônico www.abep.org.

7.6.8. Estimativas de poder

Uma vez que os dados a serem utilizados neste projeto foram coletados previamente, realizou-se o cálculo de poder estatístico para estudo da associação.

Parâmetros utilizados:

- Razão de prevalência de 1,5 (conforme relato da literatura) na associação entre DMG e uso de sais de ferro em gestantes não anêmicas;
- Prevalência de DMG referida na amostra total da C2015 de aproximadamente 8%;
- Nível de significância de 5%.

O cálculo realizado no programa estatístico Stata resultou em poder estimado de 80%.

7.6.9. Análise de dados

As análises estatísticas serão realizadas através do programa estatístico STATA® versão 12.0. Serão utilizados dois bancos de dados: um deles contendo as informações referentes ao acompanhamento pré-natal, perinatal e variáveis dos cartões do pré-natal, no qual o denominador será o número de gestantes; o segundo banco utilizado conterá as variáveis referentes ao uso de sais de ferro, no qual o denominador é o número de medicamentos.

Serão estudadas as relações hierárquicas dos fatores entre si de acordo com o modelo de análise (Figura 7), e serão identificadas os potenciais variáveis de confusão, as quais serão controladas por meio de análise multivariável. Para a análise ajustada será utilizada regressão logística. Serão incluídas no modelo todas as variáveis, independentemente de terem resultado significativas ou não na análise bivariada e se manterá na mesma toda variável com valor p de pelo menos 0,2.

Ainda será realizada uma análise de modificação de efeito, entre o uso de sais de ferro profilático, a incidência de DMG e seus potenciais fatores de risco (alta paridade, idade >35 anos, obesas antes da gestação, histórico familiar de diabetes).

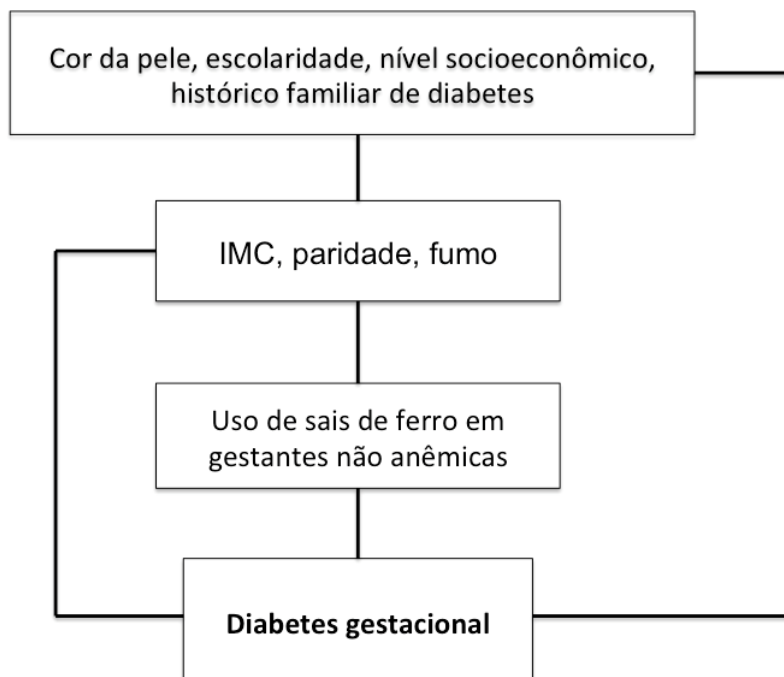


Figura 7: Modelo de análise do uso de sais de ferro em gestantes não anêmicas (com hemoglobina >11g/dl) antes da 24 semana) e a DMG.

7.7. Artigo 3

Níveis elevados de hemoglobina e ferritina sérica na gestação e diabetes gestacional: revisão sistemática da literatura.

O artigo de revisão será realizado utilizando pelo menos cinco bases de dados (PubMed, Scielo, Web of Science, Scopus, Cochrane) para a busca dos artigos que compreendem a temática, por meio dos termos que foram utilizados para a busca da revisão do presente projeto e, também, com a inclusão de novos termos que estejam relacionados. Não serão utilizados limites de idioma. Também será realizada busca na literatura cinzenta, em sites como os seguintes:

- Open Grey – Europa <http://www.opengrey.eu/>
- NTIS <http://www.ntis.gov/>
- Grey Literature Report <http://www.greylit.org/>
- Grey Net International <http://www.greynet.org/>
- ProQuest Dissertations & Theses Global

- www.proquest.com/Banco de Teses da CAPES
<http://bancodeteses.capes.gov.br/banco-teses>

Após a busca serão selecionados os artigos por meio do processo de revisão por pares, avaliando desde os títulos até os artigos na íntegra. Além disso, as referências dos artigos incluídos também serão consultadas.

Com o objetivo de evitar que grupos de pesquisa distintos executem o mesmo trabalho de forma independente, com duplicidade de esforços, será realizado o registro dessa revisão em uma base de registro de revisões sistemáticas tão logo haja aprovação do projeto.

8. VANTAGENS E LIMITAÇÕES

Como limitação, não tivemos informações de valores de glicemia de linha de base, portanto, não poderemos excluir as mulheres com diabetes pré-gestacional não diagnosticadas. Também não tivemos informações do marcador biológico ferritina sérica, o qual iria permitir uma melhor avaliação dos estoques de ferro plasmático das gestantes. Os valores de hemoglobina não estavam disponíveis para todos os trimestres de gestação, o que dificultou a operacionalização da variável indicadora de anemia.

O viés de memória também pode estar presente, principalmente nas questões de uso de vitaminas e sais de ferro, porém esse problema pode ter sido minimizado com a qualificação das respostas através do acompanhamento pré-natal.

Como vantagem, o estudo de caso e controle aninhado a uma Coorte tem origem na mesma coorte original, assim é possível que haja maior comparabilidade entre casos e controles do que poderia encontrar um estudo de casos e controles tradicional, minimizando o possível viés de seleção.

9. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto da C2015 foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas. Em todos os acompanhamentos coletou-se a assinatura da mãe ou responsável legal, concordando em participar da pesquisa, a partir de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

10. FINANCIAMENTO

O estudo “Coorte de Nascimentos de 2015” está sendo conduzido pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com colaboração da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Este estudo recebe apoio financeiro da fundação inglesa Wellcome Trust, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

11. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os achados do presente estudo serão divulgados para a comunidade científica por meio de publicação de artigos científicos que serão submetidos a periódicos de alto impacto. Outra estratégia de divulgação que será adotada, tendo como foco outros setores da sociedade, será a divulgação dos resultados por meio de veículos de comunicação com abrangência municipal, estadual e nacional. As Coortes de Pelotas/RS possuem ampla divulgação de seus resultados, sendo conhecidas internacionalmente.

12. CRONOGRAMA

Atividades	2015					2016						2017						2018						2019*	
	Bimestres																								
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2
Revisão de literatura																									
Plano de trabalho																									
Elaboração do projeto																									
Trabalho de campo																									
Análise de dados																									
Redação de artigos																									
Defesa da tese																									

* O prazo se estendeu até 2019 em função dos 2 bimestres de licença maternidade.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Carências de micronutrientes. Brasília; 2007.
2. Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(1):280s-90s.
3. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP, Jr., Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):274-89. Epub 2016/04/02.
4. WHO. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: World Health Organization; 2012.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Pré-natal e Puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. 2006;5.
6. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients*. 2015;7(3):1744-68.
7. WHO. Diretriz: Suplementação de vitamina A em gestantes. . Genebra. 2013.
8. Dal Pizzol Tda S, Giugliani ER, Mengue SS. [Association between iron supplementation during pregnancy and prematurity, low birth weight, and very low birth weight]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(1):160-8. Epub 2009/01/31. Associação entre o uso de sais de ferro durante a gestação e nascimento pre-termo, baixo peso ao nascer e muito baixo peso ao nascer.
9. Bertoldi AD, da Silva Dal Pizzol T, Camargo AL, Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS. Use of medicines with unknown fetal risk among parturient women from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *J Pregnancy*. 2012;2012:257597. Epub 2013/01/25.
10. Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):272s-9s. Epub 2000/06/29.
11. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008.
12. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339-47. Epub 2015/09/26.
13. Macedo A, Cardoso S. [Routine iron supplementation in pregnancy]. *Acta Med Port*. 2010;23(5):785-92. Epub 2010/12/15. Suplementação de rotina com ferro na gravidez.
14. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f3443. Epub 2013/06/26.
15. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):Cd009997. Epub 2012/07/13.
16. WHO. The Global Prevalence of anaemia in 2011. 2015.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de condutas gerais. 2013.
18. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose? *Ann Hematol*. 2006;85(12):821-8. Epub 2006/06/10.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de Condutas Gerais. Brasília; 2013.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. 2013.
21. FEBRASGO. Manual de assistência pré-natal 2013.

22. Organization WH. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013.
23. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):25-36. Epub 2011/01/21.
24. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002. Epub 2008/05/09.
25. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4284-91. Epub 2009/10/08.
26. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373(9677):1789-97. Epub 2009/05/26.
27. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016.
28. Dode MA, Santos Ida S. [Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(5):1141-52. Epub 2009/06/03. Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional na coorte de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2004.
29. WHO. Global Report on Diabetes 2014 [August 2016]; Available from: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012
31. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):176-85. Epub 2013/12/05.
32. Lao T, Chan P, Tam K. Gestational diabetes mellitus in the last trimester—a feature of maternal iron excess? *Diabetic medicine.* 2001;18(3):218-23.
33. Lao TT, Chan Ly Fau - Tam KF, Tam Kf Fau - Ho LF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. (0029-7844 (Print)).
34. Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2009;23(3):194-8.
35. Bo S, Menato G, Villos P, Gambino R, Cassader M, Cotrino I, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):158.e1-6. Epub 2009/06/17.
36. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, Ahonen S, Virtanen SM, Luoto R. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open.* 2012;2(5):e001730.
37. Javadian P, Alimohamadi S, Gharedaghi MH, Hantoushzadeh S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Medica Iranica.* 2014;52(5):385.
38. Zein S, Rachidi S, Hininger-Favier I. Is oxidative stress induced by iron status associated with gestational diabetes mellitus? *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2014;28(1):65-9.
39. Khambalia A, Aimone A, Nagubandi P, Roberts C, McElduff A, Morris J, et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabetic Medicine.* 2016.
40. Lao TT, Ho LF. Impaired glucose tolerance and pregnancy outcome in Chinese women with high body mass index. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1826-9. Epub 2000/08/02.

41. Lao TT, Ho LF. Gestational diabetes and maternal third-trimester blood count. *J Reprod Med*. 2002;47(4):309-12. Epub 2002/05/16.
42. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1700s-8s. Epub 2003/05/06.
43. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-54.
44. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1926-33. Epub 2007/04/13.
45. Mehrabian F, Hosseini SM. Comparison of gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia in women with high hemoglobin in the first trimester of pregnancy: A longitudinal study. *Pak J Med Sci*. 2013;29(4):986-90. Epub 2013/12/20.
46. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. *J Perinat Med*. 2008;36(2):115-9. Epub 2008/03/12.
47. Chan K, Chan B, Lam K, Tam S, Lao T. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes—a randomised placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(6):789-98.
48. Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki KH, Pouramir M. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2013;4(2):302.
49. Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The Relationship Between Body Iron Status, Iron Intake And Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(2).
50. Zhuang T, Han H, Yang Z. Iron, oxidative stress and gestational diabetes. *Nutrients*. 2014;6(9):3968-80.
51. Forster DA, Wills G, Denning A, Bolger M. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia. *Midwifery*. 2009;25(2):134-46. Epub 2007/06/05.
52. Mezzomo CL, Garcias Gde L, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, et al. [Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(11):2716-26. Epub 2007/10/24. Prevencao de defeitos do tubo neural: prevalencia do uso da suplementacao de acido folico e fatores associados em gestantes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.
53. Barbosa L, Ribeiro Dde Q, de Faria FC, Nobre LN, Lessa Ado C. [Factors associated with folic acid use during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(9):246-51. Epub 2011/12/23. Fatores associados ao uso de suplemento de acido folico durante a gestacao.
54. Johnston EO, Sharma AJ, Abe K. Association Between Maternal Multivitamin Use and Preterm Birth in 24 States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009-2010. *Matern Child Health J*. 2016;20(9):1825-34. Epub 2016/05/23.
55. Haider BA, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes. *BMC Public Health*. 2011;11(3):1.
56. Coimbra LC, Silva AA, Mochel EG, Alves MT, Ribeiro VS, Aragao VM, et al. [Factors associated with inadequacy of prenatal care utilization]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(4):456-62. Epub 2003/08/26. Fatores associados a inadequacao do uso da assistencia pre-natal.
57. Baci Y, Ustuner I, Keskin HL, Ersoy R, Avsar AF. Effect of maternal obesity and weight gain on gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):133-6. Epub 2012/11/01.
58. Perry IJ. Commentary: smoking and diabetes--accumulating evidence of a causal link. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):554-5. Epub 2001/06/21.

59. WHO. ATC/DDD Index 2016 (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). 2016 [cited 2016].
60. Dode MA, Santos IS. [Validity of self-reported gestational diabetes mellitus in the immediate postpartum]. Cad Saude Publica. 2009;25(2):251-8. Epub 2009/02/17. Validade do auto-relato de diabete mellitus gestacional no pos-parto imediato.

14. ANEXOS

ANEXO A

Resultado preliminar do estudo de validação sobre a qualidade do auto-relato da mãe sobre o uso de sais de ferro profilático e terapêutico durante a gestação:

1. Padrão-ouro: exames de hemoglobina na carteira do pré-natal

1.1. Resultados para o uso profilático de sais de ferro

Propriedades do auto-relato de uso profilático de sais de ferro em comparação ao diagnóstico de não anemia na carteira pré-natal (hemoglobina >11g/dl), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Uso de ferro profilático	Hemoglobina >11g/dl		Total
	Sim	Não	
Sim	641	180	821
Não	282	406	688
Total	923	586	1509

Sensibilidade = $a/(a+c) = 69,4\%$; Especificidade = $d/(b+d) = 69,2\%$; Valor preditivo positivo = $a/(a+b) = 78,0\%$; Valor preditivo negativo = $d/(c+d) = 59,0\%$; Acurácia = $a+d/(a+b+c+d) = 69,4\%$.

Prevalência conforme padrão-ouro (hemoglobina >11g/dl): 61,1%

Prevalência de acordo com auto-relato de uso profilático: 54,4%

1.2. Resultado para o uso terapêutico de sais de ferro

Propriedades do auto-relato de uso terapêutico de sais de ferro em comparação ao diagnóstico de anemia na carteira pré-natal (hemoglobina ≤11g/dl), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Uso de ferro terapêutico	Hemoglobina ≤11g/dl		Total
	Sim	Não	
Sim	406	282	688
Não	180	641	821
Total	586	923	1509

Sensibilidade = $a/(a+c) = 69,2\%$; especificidade = $d/(b+d) = 69,4\%$; valor preditivo positivo = $a/(a+b) = 59,0\%$; valor preditivo negativo = $d/(c+d) = 78,0\%$; acurácia = $a+d/(a+b+c+d) = 69,4\%$.

Prevalência conforme padrão-ouro: 38,8%

Prevalência de acordo com uso terapêutico: 45,6%

2. Avaliação da concordância com auto-relato de anemia pela mãe

2.1. Resultado para uso profilático de sais de ferro

Propriedades do auto-relato de uso profilático de sais de ferro em comparação ao auto-relato de não anemia pelas mães informado no estudo perinatal (“não”), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Uso de ferro profilático	Auto-relato de não anemia		Total
	Sim	Não	
Sim	707	157	864
Não	96	629	725
Total	803	786	1589

Sensibilidade = $a/(a+c) = 88,0\%$; especificidade = $d/(b+d) = 80,0\%$; valor preditivo positivo = $a/(a+b) = 81,8\%$; valor preditivo negativo = $d/(c+d) = 86,7\%$; acurácia = $a+d/(a+b+c+d) = 84,0\%$.

Prevalência conforme auto-relato de não anemia (“não”): 50,5

Prevalência de acordo com uso profilático: 54,4%

2.2. Resultado para uso terapêutico de sais de ferro

Propriedades do auto-relato de uso terapêutico de sais de ferro em comparação ao auto-relato de anemia pelas mães informado no estudo perinatal (“sim”), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Uso de ferro terapêutico	Auto-relato de anemia		Total
	Sim	Não	
Sim	629	96	725
Não	157	707	864
Total	786	803	1589

Sensibilidade = $a/(a+c) = 80,0\%$; especificidade = $d/(b+d) = 88,0\%$; valor preditivo positivo = $a/(a+b) = 86,7\%$; valor preditivo negativo = $d/(c+d) = 81,8\%$; acurácia = $a+d/(a+b+c+d) = 84,0\%$.

Prevalência conforme auto-relato de anemia (“sim”): 49,5%

Prevalência de acordo com uso terapêutico: 45,6%

ANEXO B

Questões referentes ao uso de vitaminas, ácido fólico e sais de ferro – acompanhamento pré-natal e perinatal

Agora vou lhe perguntar sobre a utilização de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas.	
136. A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?	Não 0 Sim 1
SE NÃO OU IGN → Erro! Fonte de referência não encontrada.	IGN 9
137. Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou durante a gestação?	
137v1a. Vitamina 1: _____	
137v2a. Vitamina 2: _____	
137v3a. Vitamina 3: _____	
137v4a. Vitamina 4: _____	
137v5a. Vitamina 5: _____	
137a. Número total de vitaminas usadas = ____	
137v1a. Agora vamos falar sobre a(o) <nome Vitamina 1>	
137v1b. Qual o motivo do uso?	Rotina ou prevenção 1 Anemia 2 Falta ou deficiência de vitaminas 3 Outro motivo 4 IGN 9
137v1c. Quem lhe indicou?	Médico ou enfermeiro que acompanhou a gestação 1 Outro médico ou enfermeiro 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9
137v1d. Este remédio é em forma de comprimido, gotas ou líquido?	Drágea/comprimido/cápsula 1 Gotas 2 Líquido/ml 3 IGN 9
137v1e. Qual o nº de <comprimido OU gotas OU ml> usadas por vez?	_____ IGN 99
1 colher chá = 5 ml 1 colher sobremesa = 10 ml 1 colher sopa = 15 ml	
137v1f. Quantas vezes ao dia?	_____ IGN 99
137v1g. Quantos dias por semana foi ou é usado?	_____ IGN 9

Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou este remédio?	Não =0	Sim=1	IGN=9
137v1h. 1º trimestre (até 13ª semana)	0	1	9
137v1i. 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana)	0	1	9
137v1j 3º trimestre (28ª semana em diante ou ainda em uso)	0	1	9

ANEXO C

Manual de instruções das questões referentes ao uso de vitaminas, ácido fólico e sais de ferro – acompanhamento pré-natal e perinatal

BLOCO – USO DE VITAMINAS E SAIS DE FERRO

Quando falamos em vitaminas e ferro estamos nos referindo a um grupo de medicamentos, geralmente usados para prevenir ou tratar anemia, que pode incluir: vitaminas, multivitaminas, vitamina D3, cálcio, sais de ferro como sulfato ferroso ou ferro glicina, ácido fólico, ácido folínico, etc.

Agora vou lhe perguntar sobre a utilização de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas.

Aqui também são medicamentos, geralmente usados para prevenir ou tratar anemia, ou para a formação do tubo neural. Pode incluir: vitaminas, multivitaminas, vitamina D3, cálcio, sais de ferro como sulfato ferroso ou ferro glicina, ácido fólico, ácido folínico, etc. Chamamos no questionário de vitaminas para diferenciar do primeiro grupo de medicamentos, pois as perguntas são diferentes.

As vitaminas e suplementos mais comuns são:

Combiron – contém ácido fólico, cálcio e ferro
Femme - contém ácido fólico, cálcio e ferro
Materna - contém ácido fólico, cálcio e ferro
Natele - contém ácido fólico, cálcio e ferro
Supradyn - contém ácido fólico, cálcio e ferro
Vitalyn – contém ácido fólico e ferro
Noripurum normal – contém ferro
Noripurum fólico – contém ácido fólico e ferro

Caso algum dos medicamentos referidos aqui já tenha sido anotado junto aos remédios nas questões anteriores, eles devem entrar novamente aqui, pois as perguntas são diferentes.

Se o questionário for aplicado no papel e mais de três vitaminas forem referidas pela mãe, utilize a folha extra de medicamentos para o preenchimento das demais.

1. A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?

Marque conforme a resposta da mãe. Se a resposta for não ou se ela não souber informar (IGN),

haverá um pulo automático para a questão 138.

2. Quais os nomes das vitaminas, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro que a senhora usou ou está usando desde que ficou grávida?

137v#a. Vitamina #

Digite o nome da vitamina / suplemento ou polivitamínico referido pela mãe, seja ele o nome comercial ou o nome do princípio ativo. Não é necessário anotar a dosagem. Ex: Folin 5mg. Neste caso anote só FOLIN. Utilize letras maiúsculas, sem acentos ou ç. Se a mãe não souber o nome do suplemento/ vitamina, pergunte: **“A Sra. lembra para o que foi usado?”** e anote o motivo pelo qual ela está tomando a medicação. Ex: **“remédio para anemia”**.

137v#a1. Usou mais alguma vitamina?

Marque conforme a resposta da mãe. Se a resposta for SIM, abrirá novamente a questão 137v#a para preencher o nome de outra vitamina. Se a resposta for NÃO, haverá um pulo automático para a questão 137a.

137a. Número de vitaminas:

Será calculado automaticamente o número de vitaminas utilizadas pela mãe. Apenas confirme com ela o número total de vitaminas/ suplementos utilizados.

137v#a. Agora vamos falar sobre o(a)<nome Vitamina#>

O espaço <nome Vitamina #> será preenchido automaticamente com o nome da vitamina digitado na questão 137v#a. Leia diretamente o nome do remédio para lembrar a entrevistada sobre qual medicamento estarão sendo feitas as próximas perguntas. Ex: Agora vamos falar sobre o SULFATO FERROSO.

137v#b. Qual o motivo do uso?

Leia as opções de resposta de 1 a 3 e marque a opção conforme referido pela mãe. Se ela referir algum motivo que não se encaixe em alguma destas opções, marque a opção 4. Não será necessário digitar o motivo. Se a mãe começou a utilizar o medicamento por um motivo (ex: prevenção) e passou a utilizar ainda na gestação o mesmo por outro (ex: tratamento), registre o primeiro motivo no tablet e, na folha extra de medicamentos, repita o nome do medicamento e coloque o motivo atual da utilização.

137v#c. Quem lhe indicou?

Marque a opção conforme a resposta da mãe. Se for o médico ou enfermeiro que acompanha a

gestação, ou seja, que está envolvido no pré-natal, marque a opção 1. Se for um médico ou enfermeiro, mas que não participou do pré-natal da mãe, marque a opção 2. Se for outra pessoa que indicou o medicamento, como amigo, vizinho, outro profissional de saúde, ou até mesmo a própria mãe, marque a opção 3. Se ela não souber informar, marque IGN.

137v#d. Este remédio é em forma de comprimido, gotas ou líquido?

Marque a opção de resposta conforme referido pela mãe.

Se for relatado, em vez de comprimido, qualquer outra forma farmacêutica sólida (forma de apresentação sólida) como drágeas ou cápsulas, mesmo as cápsulas que contém óleo ou outro líquido dentro, marcar a opção 1. Se forem gotas, marcar 2 e se for um líquido que tem que ser medido em mililitros (ml) e não em nº de gotas, anotar a opção 3 “ml”.

137v#e. Qual o nº de (comprimidos, gotas ou ml) por vez?

Leia a questão utilizando o termo correspondente à forma de apresentação do medicamento referido (se comprimido, gotas ou líquido).

Digite o número de comprimidos/ cápsulas ou drágeas, o número de gotas ou a quantidade em ml que a entrevistada utiliza em cada dose da vitamina/ suplemento. Se ela referir que usa 5,4 ml, arredonde para 5 ml; se ela referir que utiliza 5,5 ou 5,6 ml, arredonde para 6ml.

A mãe pode responder também em forma de colheres. Use a tabela abaixo:

1 colher café = 2 ml
1 colher chá = 5 ml
1 colher sobremesa = 10 ml
1 colher sopa = 15 ml
½ colher sopa = 8 ml
1 tampa de xarope cheia = 15 ml
½ tampa de xarope = 8 ml
1 cálice: 30 ml

Se a dose do medicamento variou no período, anotar a dose utilizada por mais tempo.

137v#f. Quantas vezes ao dia?

Digite o número de vezes que a vitamina/ suplemento é utilizada por dia.

137v#g. Quantos dias por semana foi ou é usado?

Digite o número de dias da semana que a mãe utiliza ou utilizava a vitamina/ suplemento. Se ela

referir todos os dias, digite 7. Se ela não souber responder, digite 9.

137v#h. A Sra. usou este remédio no 1º trimestre?

Marque SIM se vitamina/ suplemento foi usado, mesmo que por pouco tempo, no primeiro trimestre de gestação. Se ela não souber informar, marque IGN.

137v#i. A Sra. usou este remédio no 2º trimestre?

Marque SIM se vitamina/ suplemento foi usado, mesmo que por pouco tempo, no segundo trimestre de gestação. Se ela não souber informar, marque IGN.

137v#j. A Sra. usou este remédio no 3º trimestre?

Marque SIM se vitamina/ suplemento foi usado, mesmo que por pouco tempo, no terceiro trimestre de gestação. Se ela não souber informar, marque IGN.

As questões 137v#a a 137v#j repetirão tantas vezes quanto o número de vitaminas / suplementos referidos pela mãe, sendo # o número correspondente à vitamina referida. Estas questões devem ser feitas sobre cada uma das vitaminas / suplementos anotados, havendo espaço para até 5 vitaminas.



ANEXO D

Formulário do cartão da gestante

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DA CARTEIRA DA GESTANTE	
Nome completo (maiuscula):	
Data de nascimento:	____/____/____
Data da entrevista	____/____/____
Entrevistadora	Número:

Anotar a partir da carteira de Pré-natal					
250.Data da última menstruação: ____/____/____					
251.Primeiro peso da mãe: ____ . ____ Kg					
252.Altura da mãe (cm) ____ cm					
Vacinas (0=não 1= sim 9=sem informação)	1ª dose (a)	2ª dose (b)	3ª dose (c)	Reforço (d)	Já vacinada (e)
253. Vacina antitetânica	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)
254.Vacina Hepatite B	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	-	(0) (1) (9)
255.Vacina Influenza	(0) (1) (9)	-	-	-	-
256.Vacina Tríplice	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	(0) (1) (9)	-

Exames realizados durante a gravidez. Anotar todos os exames. Caso estejam disponíveis apenas 2 ou menos conjuntos de exames em datas diferentes, solicitar a carteira do pré-natal para complementação.						
Exame (a)		Resultado 1 (c)	Resultado 2 (c)	Resultado 3 (c)	Resultado 4(c)	Resultado 5 (c)
257.ABO-RH	não 0					
	sim 1					
258.Hb (Hemoglobina)	não 0					
	sim 1					
259.Ht (Hematócrito)	não 0					
	sim 1					
260.Glicemia de jejum	não 0					
	sim 1					
261.VDRL	não 0					
	sim 1					

262.Urina 1 (EQU)	não 0					
	sim 1					
263.Urina 2 (urocultura)	não 0					
	sim 1					
264.Anti HIV	não 0					
	sim 1					
265.HBsAg	não 0					
	sim 1					
266.Toxoplasmose A (IgG)	não 0					
	sim 1					
267.Toxoplasmose B (IgM)	não 0					
	sim 1					
268.Combs. Indireto	não 0					
	sim 1					
Outros SE NÃO → 270						
269e1a. não 0 sim 1 269e1a1. Nome:_____						
269e2a. não 0 sim 1 269e2a1. Nome:_____						
269e3a. não 0 sim 1 269e3a1. Nome:_____						
269e4a. não 0 sim 1 269e4a1. Nome:_____						
269e5a. não 0 sim 1 269e5a1. Nome:_____						

270. Quantos bebês está esperando? _			
<i>Ultrassonografia (anotar no máximo três, começando pelo ultrassom mais precoce)</i>			
	271f1. Ultrassom 1	272f1. Ultrassom 2	273f1. Ultrassom 3
a. Foi realizado?	não 0 sim 1 SE NÃO → 274	não 0 sim 1 SE NÃO → 274	não 0 sim 1 SE NÃO → 274
b. Data			
c. IG DUM			
d. IG USG			

e. Peso fetal			
f. Placenta			
g. Líquido			
h. CCN			
i. DB ou DBP			
j. Outros ju1a. não 0 sim 1 ju1b. Nome: _____ ju1c. Resultado:			
ju2a. não 0 sim 1 ju2b. Nome: _____ ju2c. Resultado:			
ju3a. não 0 sim 1 ju3b. Nome: _____ ju3c. Resultado:			

Consulta	274. Consulta 1	275. Consulta 2	276. Consulta 3	277. Consulta 4	278. Consulta 5
a. Foi realizada?	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim
b. Data					
c1. IG semanas ECO					
c2. IG semanas DUM					
d. Peso					
e. IMC					
f. Pressão arterial					
g. Edema					
h. Altura uterina(cm)					
i. BCF					
j. Movimento fetal					
Consulta	279. Consulta 6	280. Consulta 7	281. Consulta 8	282. Consulta 9	283. Consulta 10
a. Foi realizada?	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim
b. Data					
c1. IG semanas ECO					
c2. IG semanas DUM					
d. Peso					
e. IMC					
f. Pressão arterial					
g. Edema					
h. Altura uterina(cm)					
i. BCF					
j. Movimento fetal					
Consulta	284.	285.	286.	287.	288.

	Consulta 11	Consulta 12	Consulta 13	Consulta 14	Consulta 15
a. Foi realizada?	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim	não 0 sim 1 SE NÃO → Fim
b. Data					
c1. IG semanas ECO					
c2. IG semanas DUM					
d. Peso					
e. IMC					
f. Pressão arterial					
g. Edema					
h. Altura uterina(cm)					
i. BCF					
j. Movimento fetal					

Checou carteira do pré-natal visando complementação () Sim () Não

Tinha exames para incluir () Sim () Não

Código transcritor: ____

Código digitador: ____

ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Algumas alterações foram realizadas ao projeto de pesquisa proposto.

Artigo 1

- No projeto original foi previsto análise do uso de ferro nos três primeiros meses pós parto entre as mães do acompanhamento dos 3 meses, porém, como sugestão de um dos coautores deste artigo, com objetivo de enriquecer o trabalho e manter o foco no período pré-natal, optamos por analisar o ácido fólico separadamente das demais vitaminas, assim como propomos com os compostos de ferro, visto que ele também faz parte das recomendações de cuidados pré-natais, também seria importante investigar se existe desigualdade socioeconômica na sua utilização.

Artigo 2

- Estava previsto entre as análises deste artigo, o teste de uma possível modificação de efeito entre o uso de ferro, DMG e seus potenciais fatores de risco. Esta análise foi realizada através do teste de interação e não foi encontrado efeito significativo. Como o foco principal deste artigo era testar a associação direta do uso de suplementos de ferro e o risco de desenvolver diabetes gestacional, optamos por não apresentar essas análises.

Artigo 3

- Iríamos utilizar os exames da carteira de pré-natal para construir a variável de DMG, porém, como haviam poucos registros de teste oral de sobrecarga de glicose, confirmados por repetição (N=3) a partir da 24 semana de gestação, optamos por utilizar somente o diagnóstico de DMG autorreferido, o qual já foi validado no estudo da Coorte de 2004.

RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Pesquisas Epidemiológicas
Coorte 2015



Livro da Rotina do Acompanhamento Perinatal

Coorte 2015



Sumário

1. Equipe de trabalho	89
2. População elegível	90
3. Logística relacionada à coleta dos dados	91
4. Processo seletivo da equipe de entrevistadoras e treinamento	93
5. Entrevistadoras.....	95
6. Autorizações para o acesso aos hospitais.....	98
7. Materiais utilizados na coleta de dados	99
8. Plantões.....	102
9. Dos Controles	104
10. Kit de agradecimento pela participação do Acompanhamento Perinatal..	105
11. Controle de Qualidade	107
12. Reversão de Recusas.....	111
13. Agendamento de Entrevistas	114
14. Reuniões.....	114
15. Banco de Dados.....	114

Lista de Figuras

Figura 1	Hospital Santa Casa de Misericórdia.....	5
Figura 2	Hospital São Francisco de Paula	5
Figura 3	Hospital Miguel Piltcher	5
Figura 4	Hospital Escola UFPEL (FAU)	5
Figura 5	Hospital Beneficência Portuguesa	6
Figura 6	Fotos (A e B) da Padronização das medidas do comprimento e perímetro cefálico.	10
Figura 7	Jaleco utilizado como uniforme pelas entrevistadoras e doutorandos.	12
Figura 8	Crachás para acesso aos hospitais.	13
Figura 9	Modelo do tablet utilizado para a entrevista. Foto A. Caixa e tablet. Foto B. Capa protetora numerada utilizada nos tablets.	13
Figura 10	Balança pediátrica.	14
Figura 11	Fita métrica para medida do perímetro cefálico do RN.....	14
Figura 12	Fotos do Infantômetro para medir o comprimento do RN. Foto A. Infantômetro sobre o balcão. Foto B. Trava de segurança.....	15
Figura 13	Escala de plantão doutorandos.	16
Figura 14	Modelo do Registro de Nascimento do Hospital Beneficência Portuguesa.	17
Figura 15	Modelo do Formulário de medidas do Hospital Beneficência Portuguesa.	18
Figura 16	Sacola presente como forma de agradecimento pela participação...	19
Figura 17	Fralda presente como forma de agradecimento pela participação....	20
Figura 18	Relatório final das respostas às questões qualitativas realizadas durante o controle de qualidade telefônico.	21
Figura 19	Planilha de Controle de Recusas.	23
Figura 20	Planilha de Pendências do Banco de Dados (mês de referência: Fevereiro)	26
Figura 21	Planilha de Controle do Número de entrevistas descarregadas (mês de referência: Fevereiro).	29
Figura 22	Exemplo de Planilha de resolução de Inconsistências do banco de dados.	30

Lista de Tabelas

Tabela 1	Cronograma do treinamento das entrevistadoras – Acompanhamento Perinatal.	9
Tabela 2	Escala de trabalho das entrevistadoras.	11
Tabela 3	Relatório final de concordância das respostas às questões realizadas durante a entrevista e controle de qualidade telefônico.	24
Tabela 4	Planilha com a logística de reversão de recusas.....	33
Tabela 5	Planilha de apresentação dos números finais do Banco Registro de Nascimentos.	34
Tabela 6	Planilha de apresentação dos números finais do Banco Registro de Nascimentos, segundo os hospitais.	34
Tabela 7	Números finais do Levantamento Perinatal da Coorte 2015.....	35

1. Equipe de trabalho

Coordenação

- Coordenador Geral da Coorte de Nascimentos de 2015: Pedro Curi Hal
- Coordenadores do Acompanhamento Perinatal: Andréa Dâmaso, Marlos Rodrigues Domingues e Diego Bassani.

Supervisão

- Supervisor Geral do estudo: Inácio Crochemore Mohnsam da Silva (aluno de pós-doutorado).
- Doutorandos responsáveis pela supervisão do trabalho de campo: Carolina Coll, Shana Ginar, Vanessa Miranda, Thaynã Flores, Mariana Cademartori (Programa de Pós-Graduação em Odontologia). Os doutorandos Márcio Mendes, Bruna Gonçalves e Susana Bubach executaram esta função nos dois primeiros meses de campo.

Secretaria Geral da Coorte de Nascimentos de 2015

- Ana Roja e Mariana Hartel.

Antropometria

- Responsável pelas tarefas relacionadas à padronização e repadronização de medidas antropométricas ao longo do trabalho de campo: Bruna Schneider.

Controle de qualidade

- Pós-doutoranda responsável pelo sorteio: Ludmila Entiauspe.
- Doutorandas responsáveis pelas ligações: Wânessa Poton e Elma Magalhães.
- Doutoranda responsável pela equipe de digitação dos dados: Luiza Ricardo.

Informática

- Responsável pelo desenvolvimento do questionário do estudo em software off-line utilizado nos tablets e por todas as atualizações necessárias no sistema ao longo do estudo: Vitor Guido.
- Responsável pelo banco de dados: Cauane Silva.

Entrevistadoras

- 8 entrevistadoras responsáveis pela coleta dos dados nas maternidades.
- Além dos membros citados, um grupo de bolsistas auxiliaram em tarefas específicas durante o trabalho de campo do acompanhamento Perinatal.

2. População elegível

Todas as mães residentes na zona urbana de Pelotas, colônia Z3 ou no bairro Jardim América (Capão do Leão) cujos filhos nasceram no ano de 2015 nas maternidades de Pelotas (Santa Casa de Misericórdia, Hospital Escola-UFPel/FAU, Hospital São Francisco de Paula/UCPel, Beneficência Portuguesa e Hospital Miguel Piltcher).

Maternidades de Pelotas



Foto 1. Hospital Santa Casa de Misericórdia



Foto 2. Hospital São Francisco de Paula



Foto 3. Hospital Miguel Piltcher



Foto 4. Hospital Escola UFPEL (FAU)



Foto 5. Hospital Beneficência Portuguesa

3. Logística relacionada à coleta dos dados

Uma equipe de oito entrevistadoras foi responsável pela cobertura diária das maternidades de Pelotas – incluindo sábados, domingos e feriados. Uma dupla de entrevistadoras se revezava para cobrir os nascimentos de cada hospital. O período de trabalho era das 8 às 14 horas e das 13h30 às 19h30 horas, conservando um intervalo de 30 minutos no qual era realizado a troca de plantão. Devido ao pequeno número de nascimentos (cerca de cinco ao mês), a maternidade Beneficência Portuguesa ficou sob responsabilidade da dupla de entrevistadoras responsáveis pela cobertura do Hospital Miguel Pilther, que realizavam uma passada no turno da manhã e uma passada no turno da tarde para checar a ocorrência de nascimentos.

Cada hospital tinha um sistema próprio de registro dos partos ocorridos, de forma que as entrevistadoras deveriam estar totalmente familiarizada com a rotina. Todos os

nascimentos/partos eram registrados no **Fichário de Registro de Nascimento (Anexo A)**, não importando se a mãe era elegível ou não para a participação no estudo. Os dados necessários para o seu preenchimento eram obtidos do registro de partos do hospital e do prontuário da mãe.

A elegibilidade da mãe era primeiramente verificada com base no endereço do local de residência fornecido ao hospital e, logo após, esta informação era confirmada com a mãe no momento da entrevista. Para as mães confirmadas como elegíveis, a entrevistadora preenchia o **Formulário de Medidas (Anexo B)** com as informações retiradas de registros dos hospitais (nome completo da mãe, dia do nascimento, hora do nascimento, sexo do recém-nascido, peso ao nascer, APGAR no 1º minuto e 5º minuto e se a mãe era HIV positiva). Após o preenchimento dessas informações, a entrevistadora estava apta para realizar a entrevista e as medidas do recém-nascido. Em geral as entrevistas foram realizadas dentro das 24 horas que sucediam os nascimentos, respeitando o estado de saúde das mães e das crianças. Em algumas exceções as entrevistas foram realizadas no domicílio, devido principalmente a recusa das mães em responder o questionário no hospital.

No início da entrevista era realizada a leitura do **Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo C)** para a mãe, que após estar ciente do objetivo e das implicações da sua participação no estudo, assinava autorizando a realização das coletas. Como leitura de apoio e para possíveis dúvidas durante a entrevista, a entrevistadora possuía um **Manual de Instruções (Anexo D)** desenvolvido para o estudo.

No caso de nascimento gemelar, a coleta das informações obedecia a ordem de nascimento das crianças: primeiramente eram coletadas as informações do primeiro gêmeo, seguida da coleta das informações dos demais de acordo com o número de nascidos no parto.

Ao final da entrevista, fotos da Carteira do Pré-Natal eram tiradas com a autorização da mãe para posterior transcrição e digitalização dessas informações.

As medidas antropométricas do recém-nascido (perímetro cefálico e comprimento) eram realizadas em uma sala à parte, acertada previamente com a equipe de trabalho de cada um dos hospitais. O peso da criança era fornecido pelo hospital. No momento das medidas, a entrevistadora entregava um brinde à mãe (sacola com pacote de fraldas), solicitava mais uma vez a permissão para levar o recém-nascido para a sala de medidas e convidava um dos seus acompanhantes para acompanhá-la e auxiliá-la na realização das medidas. Para o manejo do recém-nascido, antes da aferição das medidas, a entrevistadora

tinha como rotina higienizar as mãos com sabão e água e, seguido pelo uso do álcool em gel. Para realizar a medida do comprimento, a entrevistadora despia o recém-nascido e o colocava no antropômetro previamente higienizado com álcool em gel. Lenços umedecidos e fraldas estavam à disposição da entrevistadora caso fosse necessário trocar a fralda do bebê antes de entregá-lo à mãe. Em casos de internação ou outra situação que impedisse a realização das medidas, as medidas do recém-nascido realizadas pelo hospital deveriam ser anotadas.

Nos hospitais, equipes de outros dois estudos, INTERBIO e DEUTÉRIO, estavam realizando entrevistas e medidas ao mesmo tempo que o Acompanhamento Perinatal. Por isso, a comunicação entre a nossa equipe e a deles foi fundamental para que o bebê não fosse medido mais de uma vez por equipes diferentes. Desta forma, a entrevistadora era responsável por identificar junto a equipe desses estudos os bebês que já haviam sido medidos e obter as medidas realizadas. Cabe destacar que os três estudos possuíam exatamente os mesmos protocolos e instrumentos de medida.

Em relação aos casos de mortalidade e morbidade infantil, os bebês eram acompanhados por outra equipe da Coorte de Nascimentos de 2015. Portanto, todos os casos de morte fetal, anteparto e intraparto (feto com mais de 500 gramas de peso e com mais de 20 semanas de gestação), morte infantil (crianças que nasceram vivas, mas morreram com menos de um ano de idade) e internação das crianças que nasceram em 2015, eram avisados imediatamente ao doutorando supervisor, que repassava os dados à equipe responsável pelo estudo.

Assim como para os casos de morte e internação, todas as recusas confirmadas eram repassadas pela entrevistadora diretamente ao doutorando supervisor que acionava imediatamente a equipe responsável pela tentativa de reversão da recusa.

4. Processo seletivo da equipe de entrevistadoras e treinamento

As inscrições para o processo seletivo para vaga de entrevistadora do Acompanhamento Perinatal da Coorte de Nascimentos de 2015 ocorreram no período de 31 de outubro a 21 de novembro de 2014. Para a captação de potenciais candidatas foi realizada divulgação no “Facebook” da Epidemiologia/UFPEL e de outros membros da equipe do estudo. Além disso, foi realizado contato com pessoas que já haviam trabalhado previamente em algum outro estudo do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Para a realização da inscrição no processo seletivo, as candidatas precisaram atender aos pré-

requisitos: ser do sexo feminino, ter ensino médio completo e idade ≥ 20 anos. A divulgação da lista de candidatas selecionadas para o treinamento ocorreu no dia 1º de dezembro de 2014. A seleção foi feita com base na disponibilidade de carga horária suficiente para o desempenho do trabalho e experiência prévia em pesquisa. Após esta etapa, 30 candidatas foram selecionadas para o treinamento. O treinamento ocorreu no período de 8 a 12 de dezembro de 2014 com uma duração de 40 horas semanais, e foi ministrado pelos doutorandos responsáveis pela supervisão do estudo de acordo com cronograma apresentado na Tabela 1.

Horário	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
8h30	Apresentação Coorte 2015 (Pedrinho) Instruções gerais (Todos)	Bloco características da mãe Bloco pré-natal e morbidade gestacional (Shana)	Relato de experiências – Coorte 2004 (Janaína/Marlos) Bloco história reprodutiva	Bloco características de trabalho mãe Bloco características do pai (Marcio)	Prova teórica
10h30	Manuseio dos tablets (Vitor)	Prática	Prática	Prática	Correção da prova
12h às 13h30	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Divulgação dos resultados (1º parte) Intervalo
13h30	Bloco de identificação Bloco Parto e saúde do recém-nascido (Bruna)	Bloco uso de medicamentos (Andréa)	Bloco hábitos de vida da mãe (Carolina) Bloco hábitos de vida da mãe – chimarrão e café (Marcio)	Bloco renda familiar Blocos dados para contato Bloco exames da mãe no pré-natal e exames do RN (Susana)	
15h30 às 17h30	Prática	Prática	Prática	Prática	16:00 – Treinamento teórico de medidas

Tabela 1. Cronograma do treinamento das entrevistadoras – Acompanhamento Perinatal.

A avaliação das candidatas foi realizada por meio da participação, interesse, pontualidade, e desempenho na prova teórica realizada ao final do treinamento. Após esta etapa, 14 candidatas foram selecionadas para realizar o treinamento específico de medidas antropométricas. Esse treinamento foi realizado no Hospital São Francisco de Paula (HU) nos dias 15 e 16/12 sendo ministrado pela professora e médica pediatra Denise Motta, especialista em padronização de medidas antropométricas de recém-nascidos (Figura 6).

As medidas foram feitas com recém-nascidos mediante autorização de seus responsáveis. O treinamento das medidas antropométricas seguiu um manual de instruções disponibilizado pela pediatra. Durante todo o processo o desempenho das candidatas era avaliado através da habilidade durante a coleta das medidas dos voluntários e da mensuração dos erros técnicos de medida (intra observador, entre observadores e com o padrão ouro).



Figuras 6. Fotos (A e B) da Padronização das medidas do comprimento e perímetro cefálico.

Ao final da padronização das medidas, 10 candidatas foram selecionadas para o estudo Piloto (etapa final do processo seletivo), onde tiveram que realizar uma entrevista em contexto real, com mães que haviam tido bebês e estavam internadas no Hospital São Francisco de Paula (dia 17/12). O desempenho das entrevistadoras foi observado pelos coordenadores e doutorandos supervisores, e a partir dessa avaliação foram selecionadas as candidatas da equipe final de entrevistadoras do estudo. Durante o trabalho de campo as entrevistadoras também participaram de treinamentos a cada três meses, onde as orientações do manual de instruções eram reforçadas.

5. Entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras deste estudo foi composta por oito entrevistadoras. Antes do início do trabalho de campo, todas as entrevistadoras foram apresentadas pelos doutorandos supervisores do estudo à equipe de trabalho da maternidade de cada um dos hospitais. Nessa ocasião, a rotina de trabalho de cada hospital foi repassada com todas as

entrevistadoras. O conhecimento da rotina de trabalho de cada um dos hospitais foi extremamente importante para as situações de auxílio ou substituição ao longo do trabalho de campo. A remuneração mensal das entrevistadoras era de R\$ 1.100 reais e vale transporte para o deslocamento. Iniciaram o campo seis entrevistadoras. No final do primeiro mês, mais duas entrevistadoras foram incorporadas à equipe (no mês de janeiro ainda) compondo a equipe de campo oito entrevistadoras. Tivemos 4 dispensas do campo, duas delas foram no início do campo e, as entrevistadoras foram substituídas. A primeira ocorreu trinta dias após o início do campo (fevereiro), pois segundo relato de funcionários do hospital, a entrevistadora falava mal do estudo para as pessoas do hospital. A segunda no mês de março (2015) e foi ocasionada devido a inúmeros problemas identificados no Controle de Qualidade das entrevistas realizadas. A terceira ocorreu no final de setembro. A entrevistadora solicitou dispensa do estudo por motivos pessoais. A última dispensa foi no final de dezembro. Dentre inúmeros problemas durante o campo, o mais grave foi não ter ido trabalhar um dia sem justificativa ou aviso prévio.

5.1 Escala de Trabalho

A escala de trabalho (**Tabela 2**) das entrevistadoras era divulgada mensalmente por meio de publicação na página do grupo fechado do Perinatal criada no “Facebook”, e uma cópia impressa era entregue durante as reuniões. A elaboração da escala e possíveis modificações ficavam a cargo das doutorandas supervisoras do campo.

Cada entrevistadora trabalhava 6 horas diárias durante a semana, alternando a cada semana o turno de trabalho. Aos finais de semana os plantões tinham duração de onze horas (das 8h às 19h), com intervalo de duas horas para o almoço, totalizando 40 horas semanais.

Pelo baixo fluxo de nascimentos nas maternidades dos hospitais Miguel Piltcher e Beneficência Portuguesa de Pelotas, uma dupla de entrevistadoras ficou responsável por estes hospitais. As entrevistadoras realizavam passadas no início de cada turno a fim de sanar as demandas referente aos nascimentos. Após as passadas, as entrevistadoras iam para o Hospital São Francisco de Paula a fim de auxiliar a entrevistadora desse hospital pelo maior número de nascimentos. A FAU também tem um fluxo menor de nascimentos, por isto a mesma rotina foi adotada para auxiliar a entrevistadora da Santa Casa.

Hospitais	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo
	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo
		13/jul	14/jul	15/jul	16/jul	17/jul	18/jul	19/jul		20/jul	21/jul	22/jul	23/jul	24/jul	25/jul	26/jul
Santa Casa	8 - 14hs	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Vanessa	Mirian	8 - 14hs	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Vanessa
	13-19hs	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Mirian	13-19hs	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Mirian	Vanessa
FAU	8 - 14hs	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Viviane	Suelen	8 - 14hs	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Viviane
	13-19hs	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Suelen	13-19hs	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Suelen	Viviane
HU	8 - 14hs	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Túlia	Priscila	8 - 14hs	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Túlia
	13-19hs	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Priscila	13-19hs	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Priscila	Túlia
Beneficiência	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele	Cecília	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele
	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	Rochele
Piltcher	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele	Cecília	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele
	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	Rochele
	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo	Horário	segunda	terça	quarta	quinta	sexta	sábado	domingo
		27/jul	28/jul	29/jul	30/jul	31/jul	01/ago	02/ago		03/ago	04/ago	05/ago	06/ago	07/ago	08/ago	09/ago
Santa Casa	8 - 14hs	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Vanessa	Mirian	8 - 14hs	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Mirian	Vanessa
	13-19hs	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Mirian	13-19hs	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Vanessa	Mirian	Vanessa
FAU	8 - 14hs	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Viviane	Suelen	8 - 14hs	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Suelen	Viviane
	13-19hs	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Suelen	13-19hs	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Viviane	Suelen	Viviane
HU	8 - 14hs	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Túlia	Priscila	8 - 14hs	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Priscila	Túlia
	13-19hs	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Priscila	13-19hs	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Túlia	Priscila	Túlia
Beneficiência	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele	Cecília	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele
	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	Rochele
Piltcher	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele	Cecília	8 - 14hs	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Cecília	Rochele
	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	13-19hs	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Rochele	Cecília	Rochele

Tabela 2. Escala de trabalho das entrevistadoras.

5.2. Uniforme

Todas as entrevistadoras ganharam dois jalecos brancos personalizados com o logo do estudo (**Figura 7**) para ser utilizado durante o trabalho nos hospitais. Os doutorandos supervisores do trabalho de campo também tinham seu jaleco próprio para livre acesso aos hospitais.



Figura 7. Jaleco utilizado como uniforme pelas entrevistadoras e doutorandos.

6. Autorizações para o acesso aos hospitais

Para o livre acesso às maternidades e realização da coleta de dados, as entrevistadoras e supervisoras do campo deveriam ter autorização dos hospitais e portarem crachá de identificação fornecido por estes.

Cada hospital teve um protocolo a ser seguido:

- **Santa Casa:** Primeiramente, um Formulário de Cadastro específico do hospital foi preenchido, bem como a proposta de **Apólice de Seguro**. Estes documentos foram enviados para a Escriturária da Biblioteca desta Instituição. A responsável confeccionou os crachás e avisou sobre a data da retirada. Os crachás foram retirados pelas doutorandas supervisoras na Biblioteca da Santa Casa.

E-mail de contato: ensino@santacasadepelotas.com.br

Fone: 3284-4700 R.807 (Biblioteca).

- **Fundação de Apoio Universitário (FAU/ UFPel):** Um cadastro foi realizado no sistema do Hospital Escola disponível no link: http://fau.com.br/adsensino/pioneer/conteudo/principal_cad_estudante.php. Uma cópia da Apólice e/ou proposta de Seguro foi entregue para o assistente administrativo

na Coordenação de Ensino Pesquisa e Extensão HE/UFPEL, localizada na Rua Professor Araújo, 538 - CEP 96020-360 Centro - Pelotas/RS.

E-mail: ensino@heufpel.com.br

Fone: (53)3284-4934

- Para os hospitais Miguel Pilcher e Beneficência Portuguesa de Pelotas não foi necessária a confecção de crachás de identificação específicos dos hospitais. As entrevistadoras e supervisoras eram identificadas por meio do jaleco e crachá personalizados do acompanhamento Perinatal, bem como por uma lista de permissão presente na Recepção destes hospitais.



Figura 8. Crachás para acesso aos hospitais.

7. Materiais utilizados na coleta de dados

7.1. Entrevistas:

Para a realização da entrevista foi utilizado um tablet no modelo *Samsung Galaxy Tab 3* (Sistema Operacional Android 4.1 Jelly Bean) (**Figura 9**).



Figura 9. Modelo do tablet utilizado para a entrevista. **Foto A.** Caixa e tablet. **Foto B.** Capa protetora numerada utilizada nos tablets.

7.2. Antropometria:

A coleta do peso, comprimento e perímetro cefálico da criança foi realizada através do uso dos seguintes equipamentos:

- Balança pediátrica portátil da marca SECA modelo 376 (**Figura 10**).
- Fita métrica da marca CARDIOMED modelo WCS, com precisão de 0,1 cm (**Figura 11**).
- Infantômetro da marca Harpenden com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm (**Figura 12**).



Figura 10. Balança pediátrica.



Figura 11. Fita métrica para medida do perímetro cefálico do RN.



Figura 12. Fotos do Infantômetro para medir o comprimento do RN. **Foto A.** Infantômetro sobre o balcão. **Foto B.** Trava de segurança.

Em relação às balanças utilizadas para a pesagem dos bebês, segue abaixo a marca da balança de cada hospital, capacidade máxima e precisão:

1. Santa Casa/ Miguel Piltcher e HU:

Marca: Filizola

Capacidade máxima: 15 kg

Precisão: 5g

2. FAU (HE): Digipeso dp 3000 plus 1505

Capacidade máxima: 15 kg

Precisão: 5g

3. Beneficência Portuguesa: Urbano udi 15000 5 ped

Capacidade máxima: 15kg

Precisão: 5g

7.3 Materiais de consumo em cada hospital

Cada hospital permitiu ou cedeu a colocação de um armário ou balcão para o armazenamento do material de coleta de dados. À disposição das entrevistadoras, tinha um fichário com as Fichas de Registro de Parto, um Formulário de Medidas encadernado, uma pasta contendo questionários em papel, questionários em papel para gemelares, **Ficha adicional de uso de medicamentos (Anexo E)** e **Ficha de uso adicional de vitaminas (Anexo F)**, termos de consentimento, filipetas utilizadas para a identificação da mãe nas fotos das carteiras de pré-natal e o manual de instruções. Além disso, tinham em cada armário as sacolas e fraldas utilizadas como

brinde pela participação, bem como lenços umedecidos, álcool gel, papel toalha, fita métrica e o infantômetro.

A reposição era feita por cada doutorando, conforme escala de plantões previamente estabelecida. Esta reposição era realizada a cada dois dias ou, conforme a necessidade em função do número de nascimentos.

8. Plantões

Conforme escala definida previamente, cada Doutoranda possuía um dia fixo de plantão durante a semana. Aos finais de semana e feriados, dias específicos para cada supervisora eram determinados em escala revisada mensalmente.

Os plantões eram realizados a fim de solucionar as possíveis demandas apresentadas, como internações e recusas, abastecimento dos hospitais com os materiais de insumo, supervisão do trabalho executado pelas entrevistadoras, e controle de qualidade.

Para facilitar a comunicação com as entrevistadoras, um celular específico para o plantão foi utilizado.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
2	05/jan	06/jan	07/jan	08/jan	09/jan	10/jan	11/jan
3	Bruna	Márcio/todos	Carolina	Márcio	Shana	Carolina	Carolina
4	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
5	12/jan	13/jan	14/jan	15/jan	16/jan	17/jan	18/jan
6	Shana	Bruna	Márcio	Carolina	Susana	Shana	Shana
7	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
8	19/jan	20/jan	21/jan	22/jan	23/jan	24/jan	25/jan
9	Susana	Bruna	Susana	Shana	Susana	Bruna	Márcio
10	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
11	26/jan	27/jan	28/jan	29/jan	30/jan	31/jan	01/fev
12	Susana	Carolina	Susana	Márcio	Susana	Shana	Carolina
13	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
14	02/fev	03/fev	04/fev	05/fev	06/fev	07/fev	08/fev
15	Thaynã	Mariana	Shana	Carolina	Vanessa	Mariana	Thayna
16	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
17	09/fev	10/fev	11/fev	12/fev	13/fev	14/fev	15/fev
18	Thaynã	Vanessa	Shana	Carolina	Mariana	Vanessa	Vanessa
19	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
20	16/fev	17/fev	18/fev	19/fev	20/fev	21/fev	22/fev
21	Mariana	Vanessa	Carolina	Thayna	Shana	Thayna	Mariana
22	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
23	23/fev	24/fev	25/fev	26/fev	27/fev	28/fev	01/mar

Figura 13. Escala de plantão doutorandos.

9. Dos Controles

9.1. Dos nascimentos nos hospitais

Para o controle dos nascimentos, cada hospital possuía um livro de Registro dos Nascimentos e um Formulário de Medidas. O Registro dos Nascimentos tinha numeração sequencial, composto por cinco dígitos, sendo o primeiro dígito referente ao hospital do nascimento. Cada folha do livro comportava três registros. Cada registro (**Figura 14**) coletava as seguintes informações: elegibilidade, número da Coorte (número de identificação do questionário), nome completo da mãe, data e hora do nascimento da criança, sexo do recém-nascido, número da DN (número de registro do hospital), local de residência, se entrevista e medidas foram realizadas, data e hora de alta do recém-nascido, CPF e SUS da mãe.

Dígito 1 – Hospital Beneficência Portuguesa de Pelotas

Dígito 2 – Hospital Santa Casa Misericórdia de Pelotas

Dígito 3 – Hospital são Francisco de Paula (HU)

Dígito 4 – Hospital FAU (Fundação de Apoio Universitário)

Dígito 5 – Hospital Miguel Piltcher

1. Ordem de nascimento: 10030	Elegível: 0 Não 1 Sim	Número da Coorte:
2. Nome completo da mãe: _____		
3. Data do nascimento do RN (DD/MM): ____ / ____		Hora do nascimento: ____ : ____
4. Sexo do RN: 1 masculino 2 feminino	5. Número da DN: _____	
6. Residência: 1 Pel. urbana 2 Pel. rural 3 Jd. América (C. Leão) 4 Outro _____		
Se rural, anotar a localidade: _____		
7. Entrevista: _____		Medidas: _____
8. Data da alta do RN (DD/MM): ____ / ____		Hora da alta: ____ : ____
9. CPF: _____ - ____		Cartão SUS: _____

Figura 14. Modelo do Registro de Nascimento do Hospital Beneficência Portuguesa.

Nome completo da mãe: _____	
Dia do nascimento: ____/____/____	Hora do nascimento: ____:____
Nascido vivo: () Não () SMM () Sim	Sexo do RN: () Masculino () Feminino
Peso ao nascer: _____ g (copiar)	APGAR 1º minuto: _____ (copiar)
Comprimento: _____ cm (medir)	APGAR 5º minuto: _____ (copiar)
Perímetro cefálico: _____ cm (medir)	
Mãe HIV + : () Não () Sim	Número de leitos no quarto da mãe: _____
Número da Coorte: _____	Observação: _____

Figura 15. Modelo do Formulário de medidas do Hospital Beneficência Portuguesa.

9.2. Das internações e óbitos

No momento em que uma internação ou óbito de RN fosse identificado pela entrevistadora, imediatamente este era informado à doutoranda de plantão, responsável pelo repasse desta informação ao Grupo de Estudo de Morbi-Mortalidade. As internações eram informadas por contato telefônico e/ou por envio de mensagens de texto via celular.

Para a identificação das internações e/ou óbito era informado à equipe responsável o nome completo da mãe, local do parto, tipo de internação, data e hora do parto e o número de identificação (ID) do RN. Este ID, conforme descrito anteriormente, era obtido após a entrevista com a mãe.

10. Kit de agradecimento pela participação do Acompanhamento Perinatal

Nesta etapa do Acompanhamento, como forma de agradecimento à participação, um kit foi entregue à mãe, após a entrevista e antes da realização das medidas do RN, contendo uma sacola de TNT personalizada com o logo da Coorte 2015 Perinatal e um pacote de fraldas, conforme apresentado na **Figura 16** abaixo.



Figura 16. Sacola presente como forma de agradecimento pela participação.



Figura 17. Fralda presente como forma de agradecimento pela participação.

11. Controle de Qualidade

Dois tipos de Controles de Qualidade (CQ) foram realizados no Acompanhamento Perinatal da Coorte 2015: hospitalar e por contato telefônico. O CQ hospitalar era realizado pelas supervisoras do campo mediante visita diária ao hospital e conversa informal com mães escolhidas aleatoriamente. Como protocolo, breve apresentação da supervisora era realizada, seguida de perguntas a respeito do acolhimento feito pela entrevistadora, das informações referentes à continuidade do acompanhamento, como o acompanhamento dos três meses de idade do RN, do recebimento do Kit ao final da entrevista e, se possíveis dúvidas persistiam quanto à Coorte 2015 e seus esclarecimentos.

Além disso, um CQ por contato telefônico era realizado em 10% das entrevistas realizadas. Para tal, uma doutoranda integrante da equipe ficou responsável pelas ligações (Elma). O CQ era realizado a partir de um questionário contendo 13 questões. Quinzenalmente, um relatório com as perguntas qualitativas sobre a entrevista, bem como a concordância (Estatística Kappa) das questões quantitativas era apresentado nas reuniões com a coordenação do estudo e com os doutorandos. O banco de dados para a extração destas informações era obtido através de merge do banco do perinatal

(reduzido – apenas com informações do controle de qualidade) com o banco digitado dos questionários telefônicos do controle de qualidade.

O controle de qualidade das medidas antropométricas foi verificado a cada três meses ao longo do trabalho de campo através de repadronizações com a pediatra responsável pelo treinamento de antropometria.

11.1 Análise das questões utilizadas no Controle de Qualidade

As questões abaixo, numeradas conforme o questionário do controle de qualidade (CQ), foram utilizadas para avaliar a qualidade das entrevistas realizadas.

Em relação as questões qualitativas sobre a entrevista, apenas uma entrevistada referiu não ter sido procurada pela entrevistadora no hospital após o nascimento da criança. Esse fato foi então investigado pelos supervisores e pela coordenação, e após o esclarecimento da situação, a entrevista foi refeita por outra entrevistadora. Todas as entrevistadas afirmaram terem sido bem tratadas pelas entrevistadoras. Algumas mães relataram que a entrevistadora não fez uma explicação clara sobre a pesquisa (2,6%), e que não informaram sobre a visita dos três meses (8,6%) – **Figura 18**. Em relação a essas questões, supomos que o fato de algumas mães ainda estarem cansadas devido ao parto, pode ter levado as mesmas a não se recordarem da explicação sobre a pesquisa e visita dos três meses pelas entrevistadoras. A média geral de tempo de entrevista relatada pelas mães foi de 31,5 minutos (desvio-padrão: 16,5), com uma amplitude de 5 a 120 minutos.

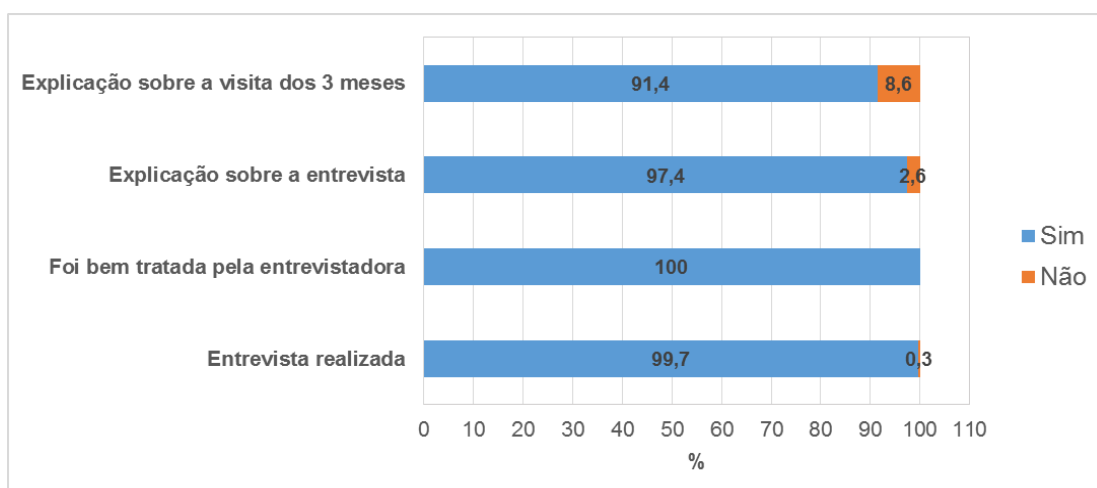


Figura 18. Relatório final das respostas às questões qualitativas realizadas durante o controle de qualidade telefônico.

Segundo os dados analisados, as questões 10, 11 e 13 foram aquelas com maior número de discordâncias entre o CQ e a entrevista realizada (131, 70 e 66 respectivamente). Em contrapartida, as questões 9, 14 e 15 foram aquelas com menor discordância ao final do campo.

Seguem as questões do controle de qualidade com numeração segundo o questionário aplicado.

9. O seu parto foi normal ou cesariana?
10. A Sra. teve ameaça de parto prematuro?
11. A Sra. planejou o bebê ou engravidou sem querer?
12. Quantas vezes a Sra. já engravidou, contando com esta gravidez?
Quero que conte todas as gestações, até as que não chegaram ao final.
13. A Sra. usou algum remédio durante a gestação, sem contar vitaminas e ferro?
14. A Sra. fumou durante esta gravidez?
15. A Sra. trabalhou durante a gravidez?
16. A Sra. fez faculdade?

Em relação às questões com maior discordância, acredita-se que o local de aplicação da entrevista, bem como a presença de familiares possa ter influenciado a resposta das mulheres, como no caso da questão 11 que investigou o intuito de ter engravidado. A questão 13, que aborda o uso de medicamentos durante a gestação, apresentou o maior número de discordâncias. Um dos motivos discutidos em torno desta questão seria o viés de memória.

Em torno da questão 10 sobre ameaça de parto prematuro, acredita-se que as mulheres quando questionadas confundiam nascimento prematuro com ameaça de parto prematuro. As questões 10, 11 e 13 parecem não ter sido adequadas para o controle de qualidade do levantamento Perinatal.

Concordância - Kappa								
Entrevistadora	Tipo de Parto	Ameaça de parto prematuro	Planejamento da gestação	Nº gestações	Uso de remédio	Fumo	Trabalho	Fez faculdade
N. absoluto e relativo de pares discordantes								
	0	66 (14,5%)	70 (15,4%)	28 (6,1%)	131 (28,7%)	6 (1,3%)	32 (7,0%)	8 (1,8%)
Kappa	1.00	0.64	0.71	0.89	0.24	0.95	0.85	0.89
1- Maria Cecília		9 (17,0%)	5 (9,4%)	3 (5,7%)	17 (32,1%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)
2- Miriam		6 (7,7%)	10 (12,8%)	8 (10,3%)	14 (17,9%)	2 (2,6%)	8 (10,3%)	2 (2,6%)
3- Paula			2 (66,7%)		3 (66,7%)			
4- Suzane		2 (11,8%)	2 (11,8%)		5 (11,8%)			
5- Túlia		8 (16,0%)	6 (12,0%)	6 (12,0%)	16 (32,0%)		4 (8,0%)	2 (4,0%)
6- Viviane		13 (23,6%)	10 (18,2%)	3 (5,5%)	17 (30,9%)		5 (9,1%)	
7- Vanessa Alves		5 (8,9%)	11 (19,6%)	2 (3,6%)	14 (25,0%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)	
8- Priscila Ávila		7 (12,3%)	6 (10,5%)	2 (3,5%)	18 (31,6%)		1 (1,8%)	
9- Rochele		7 (28,0%)	3 (12,0%)		7 (28,0%)		4 (16,0%)	
10 - Suélen		7 (14,3%)	13 (26,5%)	3 (6,1%)	19 (38,8%)	1 (2,0%)	4 (8,2%)	1 (2,0%)
73 - Paula Miller		2 (18,2%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)			1 (9,1%)
Número absoluto e proporção de discordantes.								

Tabela 3. Relatório final de concordância das respostas às questões realizadas durante a entrevista e controle de qualidade telefônico.

12. Reversão de Recusas

Diante de uma recusa, as entrevistadoras eram orientadas a comunicar o doutorando de plantão, responsável por acionar a equipe de reversão de recusas, que seguiam uma rotina, conforme o hospital, a qual realizava uma segunda tentativa. Essa equipe era formada por médicas dos hospitais e/ou pessoas da equipe quando larga experiência em pesquisas, com bom conhecimento do estudo e com boa capacidade de argumentação. Além dessa equipe, as doutorandas de plantão também eram responsáveis pelas tentativas de reversão de recusa quando necessário.

Hospitais	1ª pessoa	2ª pessoa	3ª pessoa	4ª pessoa
Beneficência	Iândora	Lisângela	Outra opção	
Santa Casa	Lisângela	Elaine Albernaz		
HU	Denise	Iândora	Renata	Lisângela
FAU – HE	Lisângela	Elaine Albernaz		
Miguel Piltcher	Sílvia	Iândora	Lisângela	

Tabela 4. Planilha com a logística de reversão de recusas.

Em alguns casos também se entrava em contato com o pediatra ou obstetra da puérpera. Para facilitar a comunicação e agilizar a reversão de recusas, contávamos com um grupo no “Whats App” (aplicativo para smartphones), chamado “Recusas Perinatal”. A recusa era informada com detalhes específicos: nome completo da mãe, hospital, tipo de parto, convênio/particular ou SUS, obstetra, pediatra, sexo e peso do RN). A logística de reversão de recusas era realizada conforme o hospital, e assim o encaminhamento era dado ao caso.

A equipe para reversão de recusas era remunerada, sendo que o valor pago para cada tentativa de reversão era de R\$50,00 e R\$100,00 para o sucesso da reversão da recusa. O pagamento era realizado, sempre que possível, no início de cada mês.

Para o controle das recusas realizadas pela equipe, assim como o controle das não revertidas, foi elaborada uma planilha eletrônica no Excel (**Figura 19**), atualizada pelas doutorandas imediatamente após o encaminhamento e desfecho, que continha as seguintes informações: nome completo da puérpera, local de nascimento, hora do

parto, data da entrevista, obstetra e pediatra, cor da pele, idade, motivo da recusa, observação, tipo de parto, sexo e peso do RN, se o RN nasceu vivo, se foi pelo SUS/ Particular ou Convênio, entrevistadora que realizou a abordagem e recebeu a recusa .

Se por ventura a recusa fosse referente à tomada das medidas do RN, a entrevistadora era orientada a anotar as medidas hospitalares.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Nome da mãe	Local	hora parto	Data da entrevista	Obstetra	Pediatra	cor da pele	Idade
2	DANIELA RIBEIRO DA FONSECA	HU		03/01/2015			BRANCA	
3	CIBELE BORCHARDT	FAU	04:23	05/01/2015				
4	JANAÍNA LIMA GILL	HMP	14:06	05/01/2015	Maira		BRANCA	31
5	JANAÍNA LIMA GILL	HMP	14:07	05/01/2015	Maira		BRANCA	31
6	BIANCA GOULART RIBEIRO	STA CASA	22:30	06/01/2015	Marcelo		BRANCA	32
7	LUZIANE MUNHOZ RIBEIRO	HMP	14:20	13/01/2015	MAIRA		BRANCA	23
8	MICHELE NUNES ESTEVES	HMP	07:24	14/01/2015	MAIRA		PRETA	29
9	EULALIE DE SOUZA MELLO	HBF	18:25	15/01/2015	RODRIGO BREZOLIN		BRANCA	40
10	BRUNA NUNES DE SOUZA	FAU	08:52	18/01/2015	RUDINEI SCHVA		BRANCA	25
11	FERNANDA AMOZA FELIX	HU	17:38	03/02/2015	FLORA INÊS MATIAS COSTA		BRANCA	32 sem motivo
12	VÂNIA TIMM MAIA	STA CASA		05/02/2015	FERNANDA LARANJEIRA		BRANCA	40 Bebe ficou internado
13	MÔNICA MULLER CALDEIRA KOCI	STA CASA	09:45	06/02/2015	NARA ERNANDE		BRANCA	35 Disse que foi muito i
14	ETIANE DA SILVA RIBEIRO	PILTCHER	07:10	10/02/2015	MAIRA		BRANCA	33
15	ISTELA BLANK RIBER	HU	01:22	13/fev	RODRIGO BRESOLIN		BRANCA	24 SEM MOTIVO
16	CAROLINA MACHADO PATELLA LARA	HU	10:12	14/02/2015	SILVIO REIS		BRANCA	31 SEM MOTIVO
17	RAFAELA OLIVEIRA DA SILVA	HU	18:33	18/02/2015	FLORA COSTA		BRANCA	28 Já está participando
18	VANESSA DA SILVA GONÇALVES	STA CASA	08:20	23/02/2015	DARCI SEVERICO		BRANCA	32 Já participa, o filho p
19	GISELE FEIJÓ DA ROSA	STA CASA	12:34	04/03/2015	PAULO MATTE		BRANCA	33 Era da Coorte de 82 e
20	DAIANE DA SILVA MAIA	STA CASA	18:00	04/03/2015	FLORA COSTA		BRANCA	30 Colega de quarto da
21	DUANN RODRIGUES	HU	10:50	05/03/2015	SILVIO REIS		BRANCA	25 Sem motivo (disse qu
22	ANA PAULA AVILA BITTENCOURT	FAU	17:00	26/02/2015			BRANCA	Sem motivo

Figura 19. Planilha de Controle de Recusas.

13. Agendamento de Entrevistas

Como as entrevistas eram realizadas nos hospitais de nascimento, não havia uma rotina de agendamentos. Porém, em alguns casos, por solicitação da própria mãe, realizávamos entrevistas domiciliares, as quais eram agendadas pelos doutorandos da equipe conforme disponibilidade da mãe.

14. Reuniões

a) Coordenação

Uma vez por semana, uma reunião era realizada entre todos os supervisores e coordenadores do estudo. Neste momento, fazíamos um relato do acompanhamento da última semana, resolvíamos possíveis dúvidas, problemas e pendências.

b) Supervisores e entrevistadoras

Mensalmente era realizada uma reunião geral com todas as entrevistadoras e supervisoras do campo, a fim de reforçar as condutas e solucionar as demandas.

Além disso, durante o descarrego dos dados, agendados individualmente a cada 15 minutos, orientações específicas eram direcionadas às entrevistadoras, bem como resolução das pendências apresentadas e discussão de dúvidas e problemas encontrados pelas entrevistadoras durante a semana.

15. Banco de Dados

15.1. Descarrego dos dados

Duas vezes por semana os tablets eram descarregados por um doutorando de plantão. Neste mesmo encontro, as entrevistadoras levavam os seus diários de campo com todas as anotações pertinentes e que necessitassem de ajustes no banco de dados. Uma planilha eletrônica no Excel foi desenvolvida para este controle (**Planilha de Pendências – Figura 20**). Havia uma aba na planilha para cada dia de descarrego, onde eram inseridos os problemas e o encaminhamento dado (número da coorte/ID, número da entrevistadora, nome da mãe, hospital, problema da questão e o

encaminhamento). Uma segunda planilha eletrônica no Excel foi desenvolvida para que fosse realizado o controle do número de entrevistas realizadas (**Figura 21**).

15.2. Inconsistências

Periodicamente, um supervisor, fazia uma busca por inconsistências (dados incoerentes) através de um arquivo preparado para esta finalidade e executável no software *Stata versão12.0* (**Figura 22**).

Nesta etapa, análises preliminares foram feitas para detectar possíveis erros que pudessem estar ocorrendo durante a coleta dos dados, uma vez que a detecção de problemas nesta fase permitiria que medidas fossem tomadas para corrigir eventuais problemas. Erros maiores que fossem detectados pelo processo de inconsistências eram checados no banco original para elucidação do problema.

15.3. Rotina de ajustes

Uma vez por semana, a supervisora responsável, se reunia com as entrevistadoras, a fim de resolver as inconsistências detectadas. O encaminhamento era repassado para a pessoa responsável pelo banco corrigir as informações no banco original, juntamente com a planilha de erros informadas pelas entrevistadoras.

16. Banco Registro de Nascimentos

Quinzenalmente, os registros de nascimentos eram entregues durante o descarrego dos dados. Estes registros eram armazenados em caixas de arquivos específicas para cada hospital. Após a digitação dupla dos dados no programa EpilInfo, por uma equipe de bolsistas, as inconsistências e o banco no software *Stata versão12.0* eram encaminhados à doutoranda responsável pelo banco.

Uma planilha de pendências de dados era entregue a cada entrevistadora, conforme o hospital que estavam trabalhando. Esta planilha era entregue durante o descarrego com os dados completos para os ajustes no banco.

	A	B	C	D	E	F
1	Código da entrevistadora	Nome da mãe	Número da coorte	Questão	Problema	Solução
2	6	Lidiane da Costa Bittencourt	41038	78	questão marcada a	Trocar para a alternativa B.
3	6	Angélica Santos de Ávila	41040	287	foi marcado "2 máquinas"	Marcar "1 máquina".
4	6	Sônia Marisa Oliveira Dias	41033	278	foi marcado "não"	Marca "sim"
5	7	Érika de Souza Xavier	241014	135	faltou um medicamento	Incluir: 155a) CEFALOXINA 155 b) alternativa 1; 155c) não "
6	7	Cíntia Schleich Nachtigal Hackbarth	241010	53	ano de nascimento - foi marcado 1974	Trocar para 1984
7	2	Cristiane Lesser Nunes	191078	1	não tem CPF	Incluir CPF: 023883480-80
8	2	Cristiane Lesser Nunes	191078	2	não tem Cartão do SUS	Incluir Cartão do SUS: 128385717120005
9	2	Milene Centeno Vieira	191073	292	foi marcado "0"	Trocar por resposta número "2" televisões
10	5	Ana Elize da Rosa Nunes	171048	135	em relação aos medicamentos DACTIL AB	Retirar todas as informações referentes a estes dois medic
11						

Figura 20. Planilha de Pendências do Banco de Dados (mês de referência: Fevereiro).

	A	B	C
1	Nome da entrevistadora	Total de entrevistas completas	Observações
2	Vanessa	3	2 pendentes: Juliana e Juliani (faltam as medidas, bebê na incubadora)
3	Túlia	4	
4	Suzane	2	2 pendentes: Naiara e Vera (faltam as medidas)
5	Mirian	6	
6	Viviane	3	
7	Maria Cecília	5	1 pendente: Thais (faltam as medidas)
8	Priscila	9	
9	Rochele	2	1 pendente: Tessia (faltam as medidas)
10			

Figura 21. Planilha de Controle do Número de entrevistas descarregadas (mês de referência: Fevereiro).

B	C	D	E	F	G	H	I
nquest	Nome da gestante (b_0a)	Entrevistadora (b_1)	Hospital (b_7)	DN	Questão	Pendência	Encaminhamento
91057	ADRIELE OTRTIZ DOS SANTOS	TA'lia	HE-UFPe/Fau	02/mar	b 1	Sem CPF	Nao constava CPF na internação
91057	ADRIELE OTRTIZ DOS SANTOS	TA'lia	HE-UFPe/Fau	02/mar	b 8	Confirmar se data de nascimento foi 02/03 e não 02/04	Data correta 02/04. Ver pq a data de nascimento e
91057	ADRIELE OTRTIZ DOS SANTOS	TA'lia	HE-UFPe/Fau	02/mar	b 53	Confirmar se gestante com 14 anos	confirmado
91061	ALINE SOARES LEMES	TA'lia	HE-UFPe/Fau	06/abr	b 1	Sem CPF	Vai tentar pegar na internação
191229	ANDRESSA CLASEN DA CRUZ	Miriam	Santa Casa	30/mar	b 1	Sem CPF	VAI PEGAR DO HOSPITAL
51117	CARLA RENATA FEIJO LEITE	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	01/abr	b 1	Sem CPF	vai pegar no hospital
201161	CRISTIANE FISS SILVEIRA	Priscila Avila	Hosp. Clínicas	03/abr	b 10 e b 323	b 10 está Masculino e b 323 Feminino	O correto é masculino
201151	DAIANA PEREIRA RODRIGUES	Priscila Avila	Hosp. Clínicas	01/abr	b 1	Sem CPF	vai tentar na internação
251055	DIOVANA HORNKE FERREIRA	Rochele Santos	Hosp. Clínicas	02/abr	b 1	Sem CPF	nao tem CPF
51124	EMANUELE MENEZES DUARTE	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	05/abr	b 1	Sem CPF	301755000
51124	EMANUELE MENEZES DUARTE	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	05/abr	b 135r3f	Confirmar motivo para IGN	nao lembrava
51124	EMANUELE MENEZES DUARTE	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	05/abr	b 137v1b	Confirmar motivo para IGN	nao lembrava
51124	EMANUELE MENEZES DUARTE	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	05/abr	b 234	Confirmar motivo para IGN	nao sabia precisar, as vez trabalhava e as vezes n
41122	GICELE WAILLA SILVEIRA	Viviane	HE-UFPe/Fau	01/abr	b 1	Sem CPF	vai pegar no hospital
51118	JANIS ALVES FIGUEIREDO	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	01/abr	b 1	Sem CPF	2477180096
191230	JOSIANE CANDIDA ALBUQUERQUE	Miriam	Santa Casa	31/mar	b 1	Sem CPF	VAI PEGAR DO HOSPITAL
51122	KAUANE LESSA DE MOURA	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	03/abr	b 1	Sem CPF	menor de idade, não tem
51122	KAUANE LESSA DE MOURA	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	03/abr	b 324	Medida com valor 99. Confirmar motivo	nao foi medido, bebe na UTI
51122	KAUANE LESSA DE MOURA	Maria Cecília	Hosp. Clínicas	03/abr	b 325	Medida com valor 99. Confirmar motivo	nao foi medido, bebe na UTI

Figura 22. Exemplo de Planilha de resolução de Inconsistências do banco de dados.

17. *Merge* dos Bancos do Pré-natal e Perinatal

No estudo do Pré-natal o número identificador (ID) é referente às gestantes. Trata-se de um número único gerado automaticamente em cada entrevista. No entanto, no estudo do Perinatal o ID é específico para cada criança, sendo também gerado automaticamente no início da entrevista. Dessa forma, para juntar os bancos de dados dos dois estudos duas estratégias foram implementadas. Inicialmente, foram utilizadas duas variáveis coletadas em ambos os estudos, relativas às gestantes/mães: CPF e Cartão SUS. Nesta estratégia, primeiro era realizado o *merge* de acordo com o CPF (variável com maior número de informações nos dois estudos). As gestantes/mães de cada banco de dados que não apresentavam CPF idêntico, eram incluídas em um novo banco de dados para cada estudo. Assim, o mesmo procedimento era realizado por meio da variável “Cartão SUS”.

Além disso, para captar as gestantes/mães que participaram dos dois estudos (estavam nos dois bancos de dados) e não tinham informação de CPF ou cartão SUS, uma segunda estratégia foi realizada no programa Excel. Essa estratégia foi baseada em uma inspeção visual, na qual duas pessoas realizaram independentemente uma busca ativa na lista de nomes do Perinatal por cada nome que aparecia na lista Pré-natal. Essa última estratégia foi capaz de identificar ainda algumas gestantes/mães que não tinha CPF e Cartão SUS nos bancos de dados.

Ao final, 3220 (74,4%) gestantes que participaram no Perinatal participaram também do estudo do Pré-natal. Destas, 3032 (94,2%) foram identificadas pelo CPF, 151 (4,7%) pelo cartão SUS e 32 (0,1%) por meio da busca nas listas de nomes. Cabe ressaltar que em todas as tentativas de *merge* foi utilizada a opção “*one:many*”, disponibilizada pelo pacote estatístico Stata. Assim, uma gestante participante do Pré-natal poderia ser ligada a mais de uma criança do estudo do Perinatal, como é necessário para o caso de gestação múltipla. Além disso, esse procedimento de *merge* dos dados considerou os FM como elegíveis para o estudo Perinatal, embora os mesmos não sejam elegíveis para a Coorte como um todo. Portanto, ao final, 3200 (74,8%) crianças nascidas vivas e incluídas no estudo do Perinatal tiveram suas mães entrevistadas no estudo do Pré-natal.

18. Números finais

18.1 Números finais do Banco Registro de Nascimento

No ano de 2015, 5610 crianças nasceram em Pelotas. Destas, 4387 eram elegíveis para o Levantamento Perinatal da Coorte 2015 (**Tabela 5**).

A **Tabela 6** apresenta os números finais de elegíveis segundo o hospital de nascimento.

18.2 Números finais do Banco Perinatal

Ao final do campo, foram realizadas 4329 entrevistas dos 4387 participantes elegíveis. Dos elegíveis, 51 foram recusas (segundo planilha de acompanhamento de recusas do estudo), 7 perdas (segundo a comparação entre o registro de nascimentos da Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas e o banco do Registro de Nascimentos da Coorte 2015) e 54 casos de feto morto (FM). Assim, como a amostra final da coorte de 2015 é composta apenas por nascidos vivos, o banco do perinatal será composto por 4275 crianças que serão acompanhadas na sequência do estudo. O percentual de sucesso deste estudo foi de 98.7% (Total de entrevistados no Perinatal / (Elegíveis para o estudo - FM)).

Banco de Registros - 2015													
	Jan	Fev	Mar	Abr	Maio	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Nascimentos	478	465	529	491	466	457	488	456	409	465	415	491	5610
Elegíveis	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330	386	4387
Não elegíveis	113	116	136	106	107	92	96	89	83	95	85	105	1223

Tabela 5. Planilha de apresentação dos números finais do Banco Registro de Nascimentos.

Registro de Parto													
	Jan	Fev	Mar	Abr	Maio	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Beneficência Portuguesa	4	4	6	5	4	4	3	6	3	10	3	9	61
Perda													
Recusa	1		2			1							4
Santa Casa	129	138	146	131	111	130	147	127	96	137	122	139	1553
Perda	1	1					2						4
Recusa		3	2	1	1	1	3			1			12
Parto domiciliar									1		1		2
HU	116	124	120	135	141	143	129	140	130	127	114	130	1549
Perda													
Recusa	1	4	5	1	2	2	2	1		3	1		22
Parto domiciliar							1						1
FAU	71	52	76	86	73	53	79	67	63	60	59	81	820
Perda	2										1		3
Recusa	2	1		1			2						6
Parto domiciliar				1									1
Piltcher	45	31	45	28	30	35	34	27	34	36	32	27	404
Perda													
Recusa	4	1			1	1							7
Total nascimentos elegíveis													4387

Tabela 6. Planilha de apresentação dos números finais do Banco Registro de Nascimentos, segundo os hospitais e nascimentos elegíveis.

Perinatal - 2015

	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Elegíveis	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330	386	4387
Perdas	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	7
Recusas	8	9	9	3	4	5	7	1	0	4	1	0	51
FM	6	3	5	8	5	5	2	1	6	2	6	5	54
Total	348	336	379	374	350	355	381	365	320	364	322	381	4275

Tabela 7. Números finais do Levantamento Perinatal da Coorte 2015.

ARTIGO ADICIONAL

Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: Coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

Este artigo encontra-se publicado no *Caderno de Saúde Pública*.

Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

Validity of patient-reported anemia and therapeutic use of iron supplements during pregnancy: 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort

Validez del autoinforme de anemia y uso terapêutico de sales de hierro durante la gestación: cohorte de nacimientos de 2015 en Pelotas, Río Grande do Sul, Brasil

Vanessa Iribarrem Avena Miranda ¹

Iná S. Santos ¹

Mariângela Freitas da Silveira ¹

Marysabel Pinto Telis Silveira ¹

Tatiane da Silva Dal Pizzol ²

Andréa Dâmaso Bertoldi ¹

doi: 10.1590/0102-311X00125517

Resumo

O objetivo deste estudo é investigar a validade do autorrelato de anemia e de uso terapêutico de sais de ferro, frente à informação de hemoglobina da carteira da gestante. O estudo utiliza dados da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Para a validação do autorrelato de anemia, foram incluídas todas as mães que tinham registro de hemoglobina na carteira da gestante ($N = 3.419$), ao passo que, para a validação do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, foram incluídas as que tinham registro de exames de hemoglobina na carteira da gestante e que relataram haver utilizado algum medicamento com sulfato ferroso em sua composição durante a gestação. Anemia foi definida como, pelo menos, um registro de hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$ na carteira da gestante (padrão-ouro). A prevalência de anemia conforme padrão-ouro foi 35,9% (34,3-37,5), ao passo que a de anemia autorrelatada foi 42,2% (40,8-43,7), e o autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, 43,2% (41,3-45,1). A sensibilidade do autorrelato de anemia foi 75,2% (72,8-77,6) e a especificidade, 75,1% (73,3-76,9). Para o autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, a sensibilidade foi 66,4% (63,5-69,2) e a especificidade, 71,9% (69,7-74,0). A especificidade do autorrelato de anemia e do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro entre mães com ≥ 12 anos de escolaridade foi 78,4% (75,4-81,4) e 79,5% (76,1-82,9). Na população estudada, com alta prevalência de anemia, de cada cinco puérperas que relataram anemia ou uso terapêutico de sais de ferro, três relatavam a verdade. A especificidade de ambos os autorrelatos foi mais elevada entre mães com ≥ 12 anos de escolaridade.

Correspondência

V. I. A. Miranda

Universidade Federal de Pelotas.

Rua Marechal Deodoro 1160, Pelotas, RS 96015-300, Brasil.
vanessairi@gmail.com

¹ Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Anemia; Sais de Ferro; Farmacoepidemiologia; Serviços de Saúde; Estudos de Validação

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.



Cad. Saúde Pública 2018; 34(6):e00125517

Introdução

O uso de sais de ferro durante a gestação é uma medida utilizada em muitos países com o objetivo de prevenir a anemia por deficiência de ferro, que é a carência nutricional de maior magnitude no mundo. A anemia por deficiência de ferro ocorre em todas as fases da vida, mas é mais prevalente em mulheres grávidas e em crianças ^{1,2}. Globalmente, a anemia afeta 41,8% (IC95%: 39,9-43,8) das gestantes ¹ e, no Brasil, essa prevalência chega a 32% (IC95%: 11,0-62,0) ^{3,4}.

Na gravidez, aumenta a necessidade de ferro, dada a expansão do volume sanguíneo e do crescimento do feto, da placenta e de outros tecidos ^{5,6}. A quantidade de ferro absorvida na dieta é insuficiente para satisfazer às necessidades fisiológicas aumentadas durante a gravidez ^{6,7,8}. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil preconizam, além de dieta adequada, a suplementação de rotina com ferro em todas as mulheres grávidas, de forma a satisfazer as necessidades fisiológicas desse mineral ⁶.

No Brasil, a conduta de intervenção profilática para gestantes é de 40mg de ferro elementar, todos os dias, até o final da gestação. A conduta de intervenção terapêutica para gestantes com anemia, por sua vez, é de 120mg de ferro elementar por dia, por três meses ⁹, seguida da dose profilática.

Revisão da literatura conduzida nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO não identificou a existência de estudos que tenham avaliado a acurácia do autorrelato de anemia e de uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação. O uso desse tipo de informação autorreferida permite que sejam estudadas grandes amostras populacionais com maior rapidez e menor custo, além de ser muito útil para os serviços de saúde e profissionais da atenção básica. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro, por mulheres no puerpério imediato, frente à informação de hemoglobina registrada na carteira das gestantes, tomada como padrão-ouro.

Métodos

O presente trabalho utiliza dados do estudo da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, que incluiu todos os nascidos vivos cujas mães residiam na zona urbana de Pelotas, Colônia Z3 (zona rural) e bairro Jardim América, do Município de Capão do Leão, contíguo a Pelotas (N = 4.275).

As análises deste artigo foram realizadas com recorte da amostra. Para o estudo de validação do autorrelato de anemia, foram incluídas todas as puérperas da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, incluindo as que tiveram feto morto, que tinham registro de exames de hemoglobina na Carteira da Gestante (N = 3.419). Para o estudo de validação do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, foram incluídas todas as puérperas da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, inclusive as que tiveram feto morto, que tinham registro de exames de hemoglobina na Carteira da Gestante e que relataram haver utilizado algum medicamento com sulfato ferroso em sua composição (independente da concentração) (N = 2.700).

As questões utilizadas para o autorrelato foram coletadas no acompanhamento perinatal, no hospital onde foi realizado o parto. Foram consideradas portadoras de anemia autorreferida as mães que responderam afirmativamente à pergunta “A Sra. teve anemia durante a gestação?”. Para o autorrelato do uso terapêutico de sais de ferro, foram utilizadas as seguintes perguntas: “A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?”. Se sim, era feita a seguinte pergunta: “Qual o motivo do uso?” (rotina/prevenção, anemia, falta ou deficiência, outro motivo). Foi considerado uso terapêutico autorreferido quando as mães respondiam “sim” para o motivo “anemia”.

O padrão-ouro utilizado foi o registro na carteira da gestante do resultado de exames de hemoglobina, feito por profissional de saúde, durante o pré-natal. Foi considerada anêmica aquela mãe com, pelo menos, um resultado de hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$ durante a gestação.

Visando a caracterizar a amostra, foram utilizadas informações sobre idade, cor da pele, escolaridade, nível socioeconômico e paridade. A idade foi coletada em anos completos e, posteriormente, categorizada em ≤ 19 , 20-29 e 30 anos ou mais. A cor da pele foi obtida por meio do autorrelato das

mães, e classificada como branca, preta e parda/outra. A escolaridade foi coletada em anos completos de estudo e, posteriormente, categorizada (0-4, 5-8, 9-11 e 12 anos ou mais). A classificação econômica foi realizada conforme os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (A, B, C, D/E) ¹⁰. Para a paridade, foi considerado o número total de gestações, inclusive os natimortos (1, 2, 3 e 4 ou mais).

Análises *post hoc* mostraram que o tamanho da amostra era suficiente para identificar os parâmetros de sensibilidade e especificidade obtidos, com ± 2 pontos percentuais de precisão para o autorrelato de anemia e ± 1 ponto percentual para o autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, com 95% de confiança.

A análise dos dados foi realizada por meio do programa estatístico Stata (StataCorp LP, College Station, Estados Unidos), versão 12.1, com as respostas das mães comparadas ao padrão-ouro através do comando *roctab*. Foram obtidos sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP), negativos (VPN), acurácia e seus respectivos intervalos de confiança.

Para o autorrelato de anemia, a sensibilidade foi o quociente obtido da divisão entre o número de puérperas que relataram acertadamente ter apresentado anemia na gestação e o total de puérperas da amostra que apresentaram anemia de acordo com o padrão-ouro. A especificidade foi obtida pela divisão do número de puérperas que relataram acertadamente não ter apresentado anemia na gestação pelo total de puérperas que efetivamente não tiveram anemia conforme o padrão-ouro. O VPP foi o quociente das que declararam ter apresentado anemia na gestação e que, de fato, tinham anemia, conforme o padrão-ouro, dividido por todas as que declararam ter apresentado anemia na gestação. O VPN, por sua vez, foi o quociente das que declararam não ter apresentado anemia na gestação e que efetivamente não tiveram anemia conforme o padrão-ouro, dividido pelo total das que declararam não ter apresentado anemia na gestação. A acurácia foi o resultado da soma das que declararam acertadamente ter e não ter apresentado anemia na gestação, dividido pelo total de mulheres na amostra. Além disso, para avaliar o desempenho do autorrelato entre mães que tiveram maior chance de receber diagnóstico de anemia, foram conduzidas análises com uma subamostra que incluiu apenas as que tinham três ou mais resultados de exames de hemoglobina na carteira da gestante. Cálculos semelhantes foram realizados para estimar os parâmetros de validade do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro. Para avaliar a diferença de validade dos dois autorrelatos conforme a escolaridade materna, foram realizados cálculos que estratificaram a amostra para mães com < 12 anos e ≥ 12 anos de estudo.

Foram calculados intervalos de 95% de confiança (IC95%) para todos os parâmetros estimados.

O projeto do estudo da coorte de nascimento de 2015 de Pelotas foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas (parecer nº 522.064). Todas as entrevistas foram realizadas após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

A média de idade das puérperas foi de 27 anos, variando de 13 a 46 anos. A cor da pele predominante foi a branca (70,8%), e a maioria das mães pertencia à classe econômica C (51,6%). Cerca de um terço das puérperas tinha de 9-11 anos de estudo, e a metade delas estava dando à luz o primeiro filho (Tabela 1).

A prevalência geral de anemia, conforme o padrão-ouro, foi de 35,9% (IC95%: 34,3-37,5). A prevalência de anemia autorrelatada foi de 42,9% (IC95%: 40,8-43,7), e de autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro, de 43,2% (IC95%: 41,3-45,1). A anemia obteve maiores prevalências nas mães menores de vinte anos de idade (43,7%; IC95%: 39,3-48,1), de cor da pele preta (47,7%; IC95%: 43,3-52,0), pertencentes aos níveis econômicos mais pobres (43%; IC95%: 39,1-46,9), com 5-8 anos de estudo (42,3%; IC95%: 39,0-45,6) e que relataram 4 ou mais partos (47,6%; IC95%: 41,4-53,8) (Tabela 1).

O número médio de exames de hemoglobina por carteira de gestante foi de dois (DP = 0,86), sendo que 1.005 (29,4%) tinham apenas um, 1.303 (38,1%) tinham dois e 1.111 (32,5%) tinham três ou mais exames. A Tabela 2 mostra os resultados de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do autorrelato de anemia comparados com o registro do exame de hemoglobina da carteira de gestante. Entre as 3.419 mulheres que portavam carteira de gestante e que possuíam registros de hemoglobina, 1.227

Tabela 1

Características das mães participantes da coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, que apresentaram carteira de gestante com resultado de, pelo menos, um exame de hemoglobina (N = 3.419).

Características	Amostra		Prevalência de anemia (Hb ≤ 11g/dL)		
	n	%	n	%	IC95%
Idade (anos)					
≤ 19	485	14,2	212	43,7	39,3-48,1
20-29	1.655	48,4	579	35,0	32,7-37,3
30-46	1.278	37,4	437	34,2	31,6-36,8
Cor da pele					
Branca	2.420	70,8	799	33,0	31,1-34,9
Preta	552	16,2	258	46,7	42,6-50,9
Parda/Outra	447	13,0	171	38,3	33,7-42,8
Classificação econômica *					
A	133	4,0	38	28,6	20,8-36,3
B	853	25,7	264	30,9	27,8-34,1
C	1.714	51,6	626	36,5	34,2-38,8
D-E	621	18,7	267	43,0	39,1-46,9
Escolaridade (anos)					
0-4	284	8,3	115	40,5	34,7-46,2
5-8	861	25,2	364	42,3	39,0-45,6
9-11	1.236	36,2	442	35,7	33,1-38,4
12 ou mais	1.038	30,3	307	29,6	26,8-32,4
Paridade					
1	1.730	50,6	585	33,8	31,6-36,0
2	1.075	31,5	376	34,9	32,1-37,8
3	363	10,6	148	40,8	35,7-45,9
4 ou mais	250	7,3	119	47,6	41,4-53,8

Nota: o número máximo de missing foi de 98 para a variável classificação econômica.

* Conforme os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa ¹⁰.

apresentaram anemia na gestação. Declararam ter apresentado anemia 1.469 mulheres, das quais 923 eram casos verdadeiros positivos, correspondendo a uma sensibilidade de 75,2% (IC95%: 72,8-77,6). A especificidade do autorrelato de anemia foi de 75,1% (IC95%: 73,3-76,9). Dentre as 1.469 que se declararam como anêmicas na gestação, 546 eram casos falso-positivos, resultando em um VPP de 62,8% (IC95%: 60,3-65,2). O VPN do autorrelato foi de 84,4% (IC95%: 82,8-86,0), e a acurácia, de 75,1% (IC95%: 73,7-76,5). A acurácia do autorrelato de anemia entre mães com maior escolaridade foi maior (77,6%) do que a das mães com menos de 12 anos de educação formal (74%; $p = 0,02$).

A Tabela 3 mostra os resultados de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro comparados com o padrão-ouro. Um total de 1.167 mulheres declararam ter utilizado ferro terapeuticamente. Dessas, 708 apresentavam anemia, sendo os casos verdadeiros positivos da doença, correspondendo a sensibilidade de 66,4% (IC95%: 63,5- 69,2) e a especificidade de 71,9% (IC95%: 69,7-74,0). Entre as mães que declararam utilizar sais de ferro terapêutico, 459 eram falsos-positivos, correspondendo a VPP de autorrelato de 60,6% (IC95%: 57,8- 63,4). O VPN foi de 76,6% (IC95%: 74,4-78,7), e a acurácia, de 69,7% (IC95%: 67,9-71,4). A acurácia do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro foi maior entre as mães com maior escolaridade, comparadas às com menos de 12 anos de estudo (73,2% e 68,2%, respectivamente; $p = 0,01$).

Realizando as mesmas análises de sensibilidade e especificidade para o grupo de mães com três ou mais exames de hemoglobina na carteira de gestante, o autorrelato de anemia apresentou sensibilidade de 75,5% (IC95%: 71,4-79,3) e especificidade de 79,7% (IC95%: 76,4-82,7), ao passo que a sensibilidade do autorrelato de uso terapêutico de ferro foi de 63,3% (IC95%: 58,4-68,1), e a especificidade, de 77,7% (IC95%: 73,7-81,4).

Tabela 2

Propriedades do autorrelato de anemia em comparação ao diagnóstico de anemia na Carteira da Gestante (hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$) e de acordo com a escolaridade das puérperas. Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil (N = 3.417) *.

Relato de anemia	Hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$		Total
	Sim	Não	
Amostra total			
Sim	923	546	1.469
Não	304	1.644	1.948
Total	1.227	2.190	3.417
< 12 anos de escolaridade			
Sim	690	388	1.078
Não	230	1.071	1.301
Total	920	1.459	2.379
≥ 12 anos de escolaridade			
Sim	233	158	391
Não	74	573	647
Total	307	731	1.038

Notas: autorrelato de anemia – sensibilidade = 75,2% (IC95%: 72,8-77,6), especificidade = 75,1% (IC95%: 73,3-76,9), VPP = 62,8% (IC95%: 60,3-65,2), VPN = 84,4% (IC95%: 82,8-86,0), acurácia = 75,1% (IC95%: 73,7-76,5); autorrelato de anemia entre puérperas com menos de 12 anos de escolaridade – sensibilidade = 75% (IC95%: 72,2-77,8), especificidade = 73,4% (IC95%: 71,2-75,6), VPP = 64% (IC95%: 59,4-68,5), VPN = 82,3% (IC95%: 80,3-84,3), acurácia = 74% (IC95%: 72,3-75,7); autorrelato de anemia entre puérperas com 12 anos ou mais de escolaridade – sensibilidade = 75,9% (IC95%: 71,1-78,8), especificidade = 78,4% (IC95%: 75,4-81,4), VPP = 60% (IC95%: 55,2-64,8); VPN = 88,6% (IC95%: 86,2-91,0), acurácia = 77,6% (IC95%: 75,1-80,1).

* Número de mães com autorrelato de anemia e Carteira de Gestante com registro de hemoglobina. Houve dois *missings* para o autorrelato de anemia.

Discussão

O presente estudo avaliou a validade do autorrelato de anemia e de uso terapêutico de sais de ferro em uma população de puérperas do Sul do Brasil. Embora a sensibilidade e a especificidade de ambos os autorrelatos não sejam altas, a alta prevalência de anemia entre as gestantes garantiu bom ganho em termos de VPP, uma vez que a probabilidade de a puérpera ter apresentado anemia durante a gestação, após uma resposta positiva para o uso de sais de ferro, aumentou a probabilidade da doença em 75% (de 35,9% para 62,8%). De acordo com a prevalência, a probabilidade de uma gestante dessa população apresentar anemia na gestação é de cerca de 40%, ou seja, duas de cada cinco mulheres apresentaram anemia na gestação. Com o autorrelato positivo, a probabilidade de uma puérpera ter, de fato, apresentado anemia na gestação aumenta em cerca de 50% (passa de 40% para 60%). Assim, de cada cinco mulheres que declararam ter apresentado anemia na gestação, três estavam dando uma resposta correta.

Estudo realizado com amostra sistemática de todas as mulheres casadas e em idade reprodutiva, em Istambul, Turquia ¹¹, por meio de entrevistas domiciliares e entrevistas médicas, avaliou a sensibilidade e a especificidade do autorrelato de morbidades, entre elas a anemia, frente ao diagnóstico médico (padrão-ouro). A prevalência de anemia nesse estudo foi de 33%. Para anemia, a sensibilidade do autorrelato foi de 58,3%, e a especificidade, de 41,7%, ao passo que, para a entrevista médica, foi de 74% e 30,8% respectivamente ¹¹. Nosso valor de sensibilidade assemelha-se ao obtido nesse estudo para as entrevistas médicas.

Todavia, a acurácia do autorrelato depende do conhecimento das puérperas sobre a sua situação, capacidade de recordar diagnósticos médicos e desejo de informar ¹². A gravidez aumenta a chance de contato das mulheres com os serviços de saúde e, portanto, de diagnósticos médicos ¹³. Além disso, a consciência da responsabilidade com o feto leva a uma maior atenção da gestante a

Tabela 3

Propriedades do autorrelato de uso terapêutico de sais de ferro em comparação ao diagnóstico de anemia na carteira da gestante (hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$) e de acordo com a escolaridade das puérperas. Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil (N = 2.700).

Uso terapêutico de ferro	Hemoglobina ≤ 11g/dL		
	Sim	Não	Total
Amostra total			
Sim	708	459	1.167
Não	359	1.174	1.533
Total	1.067	1.633	2.700
< 12 anos de escolaridade			
Sim	549	351	900
Não	255	754	1.009
Total	804	1.105	1.909
≥ 12 anos de escolaridade			
Sim	159	108	267
Não	104	420	524
Total	263	528	791

Notas: autorrelato do uso terapêutico de sais de ferro – sensibilidade = 66,4% (IC95%: 63,5-69,2), especificidade = 71,9% (IC95%: 69,7-74,0), VPP = 60,6% (IC95%: 57,8- 63,4), VPN = 76,6% (IC95%: 74,4-78,7), acurácia = 69,7% (IC95%: 67,9-71,4); autorrelato do uso terapêutico de sais de ferro entre puérperas com menos de 12 anos de escolaridade – sensibilidade = 68,3% (IC95%: 65,1-71,5), especificidade = 68,2% (IC95%: 65,5-70,9), VPP = 61% (IC95%: 57,8-64,2), VPN = 74,7% (IC95%: 72,0-77,4), acurácia = 68,2% (IC95%: 66,1-70,3); autorrelato do uso terapêutico de sais de ferro entre puérperas com 12 anos ou mais de escolaridade – sensibilidade = 60,4% (IC95%: 54,5-66,3), especificidade = 79,5% (IC95%: 76,1-82,9), VPP = 59,6% (IC95%: 53,7-65,4), VPN = 80,2% (IC95%: 76,8-83,6); acurácia = 73,2% (IC95%: 70,1-76,3).

diagnósticos e orientações. Um estudo de coorte de nascimentos realizado em Pelotas em 2004 mostrou que aproximadamente 99% das mulheres comparecem a, pelo menos, uma consulta pré-natal ¹⁴, fato que proporciona maior conhecimento da gestante sobre sua saúde, devendo refletir diretamente na acurácia do autorrelato de anemia. No presente estudo, para 91,2% das mães que portavam a carteira de gestante, havia o registro de, pelo menos, um exame de rastreamento para anemia. Logo, em Pelotas, a oportunidade de conhecer o diagnóstico de anemia é alta.

Estudo realizado em 2007, com uma amostra muito semelhante, em puérperas, com idade entre 13 e 49 anos, nas três maiores maternidades da cidade de Pelotas, as quais concentram 70% dos nascimentos, com o objetivo de avaliar a acurácia do autorrelato de diabetes gestacional comparado ao registro de glicemia na carteira pré-natal em 869 mulheres que tinham este registro obteve altos valores de sensibilidade e especificidade. A sensibilidade do autorrelato para diabetes gestacional foi de 72,9%, e a especificidade, de 99%, com acurácia de 97,9% ¹².

A menor sensibilidade do autorrelato sobre uso terapêutico de sais de ferro durante o pré-natal (66,4%) em comparação à sensibilidade do autorrelato de anemia (75,2%) reflete a compreensão e a experiência das mulheres a respeito do que elas estão usando como tratamento. Uma hipótese para tais resultados talvez esteja no fato de as puérperas não distinguirem a prescrição de uso profilático da de uso terapêutico de ferro. Além disso, como geralmente há orientações dos profissionais de saúde sobre a importância de uma dieta rica em ferro e vitaminas ^{2,9,15}, tal fato pode levá-las a pensar que estão em tratamento de uma suposta anemia.

O VPN do uso terapêutico de ferro foi bom (aproximadamente 80%). Essa informação é útil, principalmente para os serviços de saúde, já que informa que aquelas mulheres que relatam não ter utilizado ferro terapeuticamente durante a gestação realmente não tiveram diagnóstico de anemia.

Como vantagem deste estudo, destaca-se que foi realizado em uma coorte de base populacional, de forma que a sensibilidade e a especificidade observadas poderão ser usadas em inquéritos de saúde

entre puérperas, para corrigir a prevalência de anemia obtida por autorrelato. Além disso, em estudos farmacoepidemiológicos, a informação sobre uso de medicamentos a partir do autorrelato é muito comum ¹⁶. Nesse sentido, estudos como este contribuem para a qualificação das medidas comumente usadas nesta área de pesquisa.

Dentre as limitações, salienta-se que os resultados são aplicáveis a mulheres no puerpério imediato. Os parâmetros de sensibilidade e especificidade do autorrelato de anemia poderão não se aplicar a mulheres em mais longos períodos pós-parto. Montgomery et al. ¹⁷ avaliaram o autorrelato de algumas morbididades no pós-parto, comparado com os exames clínicos, e encontraram que o autorrelato não era uma ferramenta confiável nem válida para medir a morbidade aos seis meses pós-parto.

Além disso, como a pergunta de uso de ferro foi realizada juntamente com outros suplementos vitamínicos e minerais, talvez a categoria de resposta “falta/deficiência” possa ter sido utilizada por algumas mães anêmicas, gerando um falso positivo. Ademais, a definição de não anêmica, no nosso estudo, pelo padrão-ouro, pode ter ficado pouco precisa, pois aquelas mães com apenas um registro de exame de hemoglobina na carteira da gestante podem ter desenvolvido anemia em momento posterior. Porém, quando replicamos as análises apenas com as mães que tinham três ou mais resultados de hemoglobina, não encontramos diferenças, pois os intervalos de confiança se sobrepunham em todas as estimativas.

Cabe ressaltar que a capacidade de generalização dos resultados deste estudo deverá ser considerada com cautela, pois dependerá da população de mulheres nas quais o diagnóstico autorreferido de anemia foi investigado. Fatores como a qualidade da atenção pré-natal recebida, adesão dos profissionais ao rastreamento da doença, escolaridade materna e capacidade materna de recordação do medicamento utilizado durante a gestação deverão influenciar a validade do autorrelato em estudos conduzidos em contextos socioculturais distintos, podendo gerar resultados diferentes.

Em suma, os dois autorrelatos avaliados neste estudo poderão ser úteis em estudos populacionais entre puérperas em cidades brasileiras de porte médio com contextos sociais e de atenção ao pré-natal semelhantes aos de Pelotas.

1. Colaboradores

V. I. A. Miranda participou da revisão de literatura, supervisão de campo, análise dos dados e redação do artigo. I. S. Santos, M. P. T. Silveira e T. S. Dal Pizzol colaboraram na elaboração do projeto, análise dos dados e redação do artigo. M. F. Silveira participou do trabalho de campo, preparação do banco de dados, análise dos dados e revisão do artigo. A. D. Bertoldi contribuiu na orientação de todas as etapas da pesquisa e revisão do artigo final.

2. Agradecimentos

Wellcome Trust, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

3. Referências

1. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Ministério da Saúde. Carências de micronutrientes. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
3. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013; 1:e16-25.

5. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol* 2015; 52:339-47.
6. Macedo A, Cardoso S. Routine iron supplementation in pregnancy. *Acta Med Port* 2010; 23:785-92.
7. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f3443.
8. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7):CD009997.
9. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
10. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; 2015.
11. Filippi V, Marshall T, Bulut A, Graham W, Yosal N. Asking questions about women's reproductive health: validity and reliability of survey findings from Istanbul. *Trop Med Int Health* 1997; 2:47-56.
12. Dode MASO, Santos IS. Validade do auto-relato de diabete mellitus gestacional no pós-parto imediato. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:251-8.
13. Hessel NA, Missett B, Fuentes-Afflick E. Lower agreement on behavioral factors than on medical conditions in self-reported data among pregnant Latina women. *Arch Med Res* 2004; 35:241-5.
14. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR, et al. Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública* 2008; 24 Suppl 3:S381-9.
15. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. (Cadernos de Atenção Básica, 32).
16. Bertoldi AD, Barros AJ, Wagner A, Ross-Degnan D, Hallal PC. A descriptive review of the methodologies used in household surveys on medicine utilization. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:222.
17. Montgomery A, Goufodji S, Kanhonou L, Alihonou E, Collin S, Filippi V. Validity and reliability of postpartum morbidity questionnaires in Benin. *Matern Child Health J* 2012; 16:1728-31.

Abstract

This study aimed to investigate the validity of patient-reported anemia and therapeutic use of iron supplements, compared to hemoglobin values recorded on the patient's prenatal card. The study used data from the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort. For validation of self-reported anemia, we included all mothers with hemoglobin values recorded on their prenatal card ($N = 3,419$), while validation of self-reported therapeutic use of iron supplements included those who had hemoglobin values recorded on their prenatal card and who reported having used medicines containing ferrous sulfate during pregnancy. Anemia was defined as at least one record of hemoglobin $\leq 11\text{g/dL}$ on the prenatal card (gold standard). Prevalence of anemia according to the gold standard was 35.9% (34.3-37.5), while patient-reported anemia was 42.2% (40.8-43.7), and patient-reported therapeutic use of iron supplements was 43.2% (41.3-45.1). Sensitivity of patient-reported anemia was 75.2% (72.8-77.6) and specificity was 75.1% (73.3-76.9). For patient-reported therapeutic use of iron supplements, sensitivity was 66.4% (63.5-69.2) and specificity was 71.9% (69.7-74.0). Specificity of patient-reported anemia and patient-reported therapeutic use of iron supplements in mothers with ≥ 12 years of schooling was 78.4% (75.4-81.4) and 79.5% (76.1-82.9), respectively. In the study population, for every five postpartum women that reported anemia or therapeutic use of iron supplements, three were telling the truth. The specificity of both self-reports was high in mothers with ≥ 12 years of schooling.

Anemia; Iron Salts; Pharmacoepidemiology; Health Services; Validation Studies

Resumen

El objetivo de este estudio es investigar la validez del autoinforme de anemia y uso terapéutico de sales de hierro, respecto a la información sobre la hemoglobina, presente en la cartilla de la embarazada. El estudio utiliza datos de la cohorte de nacimientos en Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2015. Para la validación del autoinforme de anemia, se incluyeron a todas las madres que tenían un registro de hemoglobina en la cartilla de la embarazada ($N = 3.419$), al mismo tiempo que, para la validación del autoinforme del uso terapéutico de sales de hierro, se incluyeron a quienes tenían registro de exámenes de hemoglobina en la cartilla de la embarazada, y que informaron haber utilizado algún medicamento con sulfato ferroso en su composición durante la gestación. La anemia se definió como, por lo menos, un registro de hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$ en la cartilla de la embarazada (patrón ideal). La prevalencia de anemia, según el patrón ideal, fue de un 35,9% (34,3-37,5), mientras que la de la anemia autoinformada fue de un 42,2% (40,8-43,7), y el autoinforme de uso terapéutico de sales de hierro, 43,2% (41,3-45,1). La sensibilidad del autoinforme de anemia fue de un 75,2% (72,8-77,6) y la especificidad, 75,1% (73,3-76,9). Para el autoinforme de uso terapéutico de sales de hierro, la sensibilidad fue 66,4% (63,5-69,2) y la especificidad, 71,9% (69,7-74,0). La especificidad del autoinforme de anemia y del autoinforme de uso terapéutico de sales de hierro entre madres con ≥ 12 años de escolaridad fue 78,4% (75,4-81,4) y 79,5% (76,1-82,9). En la población estudiada, con una alta prevalencia de anemia, de cada cinco puérperas que informaron anemia o uso terapéutico de sales de hierro, tres relataban la verdad. La especificidad de ambos autoinformes fue más elevada entre madres con ≥ 12 años de escolaridad.

Anemia; Sales de Hierro; Farmacoepidemiología; Servicios de Salud; Estudios de Validación

Recebido em 23/Jul/2017

Versão final reapresentada em 17/Dez/2017 Aprovado em 26/Dez/2017

ARTIGO 1

The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort: Is there socioeconomic inequality?

Este artigo encontra-se submetido ao periódico *BMC Public Health*.

The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort: Is there socioeconomic inequality?

Short title: Folic acid, iron salts and other vitamins used by pregnant women

Vanessa Iribarrem Avena Miranda¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Marysabel Pinto Telis Silveira^{1,3}, Sotero Serrate Mengue², Mariângela Freitas da Silveira ^{1,4}, Bárbara Heather Lutz¹, Andréa Dâmaso Bertoldi¹

1- Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil. E-mail: vanessairi@gmail.com

2- Tatiane da Silva Dal Pizzol

Faculty of Pharmacy, Department of Production and Control of Medicines, Federal University of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. E-mail: tatiane.silva@ufrgs.br

3- Marysabel Pinto Telis Silveira

Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil. E-mail: marysabelfarmacologia@gmail.com

4- Sotero Serrate Mengue

Faculty of Pharmacy, Department of Production and Control of Medicines, Federal University of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. E-mail: sotero@ufrgs.br

5- Mariângela Freitas da Silveira

Faculty of Medicine, Maternal and Child Department, Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil. E-mail: mariangelafreitassilveira@gmail.com

6- Bárbara Heather Lutz

Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil. E-mail: barbaralutz@msn.com

7- Andréa Dâmaso Bertoldi

Post-Graduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas. Pelotas, Brazil. E-mail: andreadamaso.epi@gmail.com>

Corresponding author:

Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Post-Graduate Program in Epidemiology.

Federal University of Pelotas (UFPel). Pelotas, RS, Brazil.

Rua Marechal Deodoro, 1160, Centro CEP 96020-220, Pelotas, RS

E-mail: vanessairi@gmail.com

The use of folic acid, iron salts and other vitamins by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort: Is there socioeconomic inequality?

Short title: Folic acid, iron salts and other vitamins used by pregnant women

Abstract

Context/Aim: Many low- and middle-income countries recommend micronutrient supplements for pregnant women to improve their nutritional status, prevent possible deficiencies and avoid fetal health consequences. This study evaluated the influence of socioeconomic status on the use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals among pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort.

Methods: This population-based birth cohort study was carried out with 4270 women. Participants were interviewed during gestation and at the maternity hospital about the antenatal period; including the use of iron salts, vitamins and other minerals. Descriptive analyses were performed to characterize the sample. The analyses were adjusted according to socioeconomic variables (maternal education, ethnicity, household income).

Results: The overall prevalence of the use of folic acid, iron salts or other vitamins and minerals was 91.0% (95% CI: 90.1-91.8). Specifically, 70.9% (95% CI: 69.5 - 72.3) used folic acid, 72.9% (95% CI: 71.5 - 74.3) used iron compounds, and 31.8% (95% CI: 30.3 - 33.2) used other vitamins or minerals. In the adjusted analysis, the use of iron salts was associated with nonwhite mothers, with ≤ 4 years of education whose family income was less than or equal to the monthly minimum wage. The use of folic acid and other vitamins and minerals was associated with white mothers who were more highly educated and had a higher family income.

Conclusion: Although folic acid and other vitamins and minerals were more frequently used in white, richer and more educated mothers, which indicates inequality, iron supplements were more frequently used in the poorer, less educated nonwhite mothers, suggesting the opposite association for this supplement.

Keywords: pregnant women, folic acid, iron salts, vitamins, use medication, cohort studies.

Introduction

Micronutrient deficiencies are common among women of reproductive age, and multiple supplements are often indicated for pregnant women. These micronutrient deficiencies may occur due to losses or malabsorption associated with disease, inadequate intake, high fertility rate, short intervals between pregnancies, lack of knowledge about the importance of nutrition during the antenatal period, pregnancy or physiological changes that occur during pregnancy (1-3). Thus, many low- and middle-income countries recommend micronutrient supplements for pregnant women to improve their nutritional status, prevent possible deficiencies and avoid fetal health consequences (1-5).

Although adequate food intake remains the preferred means of meeting micronutrient requirements, some micronutrient requirements are difficult to meet during pregnancy through diet alone. The most important micronutrients during pregnancy, which are commonly obtained in the form of supplements, include vitamins A, C, D, and E; folic acid; iron; zinc; iodine; copper; selenium; and the B vitamins (2, 4).

Supplementation during the antenatal period can benefit both the mother and fetus (3). Prophylactic use of iron salts prevents anemia and reduces the risk of low birth weight (6, 7). Folic acid helps prevent neural tube defects (8). Iodine can prevent cretinism and aid in fetal growth, as well as reduce the risk of stillbirths, miscarriages and anomalies (1). Calcium is associated with reduced risks of pre-eclampsia, low birth weight and premature birth (1). Supplementation with other minerals, such as copper, selenium, magnesium and zinc, has also been shown to reduce labor complications and contribute to fetal development (1, 2, 9).

In response to these needs, some countries fortify selected foods and/or recommend the use of supplements during the antenatal period (6). The World Health Organization (WHO) strongly recommends daily oral iron and folic acid supplements as part of antenatal care to reduce micronutrient deficiencies. Iron and folic acid supplements should be taken throughout the pregnancy, and the supplementation should begin as soon as possible, regardless of gestational age (6).

In Brazil, although almost all Brazilian pregnant women attend at least one antenatal visit, the proportion of women who attended six or more visits was 73% in 2012, and this percentage was lower in young women with lower socioeconomic status and those who were less educated (10, 11). Additionally, receiving antenatal care early in a pregnancy is common in only three-quarters of women, with a lower prevalence in women who are younger, black and from the North and Northeast regions of the country (11), consistently pointing out socioeconomic inequalities in antenatal care (11, 12).

Despite the existence of health programs that recommend supplementation as a component of antenatal care, the literature indicates that the use of iron and folic acid is lower than expected (5, 12-14). Although some studies have reported the use of supplements during pregnancy, few have focused on socioeconomic inequality in their use (12, 15, 16), which is a very important fact, especially in low- and middle-income countries where there are diverse socioeconomic contexts (17).

Thus, the objective of this study was to analyze the influence of socioeconomic status on the use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals during pregnancy.

Methodology

This study is part of the Pelotas Birth Cohort of 2015 (C2015), which was conducted in the city of Pelotas in southern Brazil. All women living in the urban area of Pelotas who gave birth in the city's five maternity wards between January 1 and December 31, 2015 were invited to participate. More details of the study can be found in the cohort profile paper (18).

Mothers were interviewed at the maternity hospital a few hours after delivery and responded to a standardized questionnaire about the antenatal period, including the use of folic acid, iron salts or other vitamins and minerals. In total, 4270 women were recruited for the perinatal study, representing 98.7% of all women in the eligible population.

A total of 75% of the women included in the perinatal study were followed up since gestation, which allowed us to qualify the information regarding the use of supplements during this period.

The following questions (translated to English) were used for the collection of data regarding supplement use: "Have you used or are you using any vitamin, calcium, folic acid, or iron salt supplements since you became pregnant?" For each supplement reported, the following questions were asked to characterize their usage: "Why do/did you use it?" (routine/prevention, anemia/deficiency, other), "How many days per week do/did you use it?", "Who told you to use it?" (a doctor or nurse, another person or yourself), and "In which trimester/s did you use this supplement?" (first, second or third).

The supplements were initially classified as folic acid, iron salts or vitamins and other minerals. Those containing iron salts were classified as isolated ferrous sulfate, associations of iron, other isolated forms of iron, and unspecified iron

compounds. There was only one subgroup for folic acid due to the recommended daily allowance for pregnant women: folic acid associated with vitamin E. Due to the low dosage, any other forms were classified with the other groups.

The other vitamins and minerals were classified into large groups: calcium carbonate, mineral supplements, multivitamins (including vitamins only), vitamin D, multivitamin and mineral supplements, and other vitamins.

After classifying all supplement groups, it was possible to generate the dependent variables "use of iron salts", "use of folic acid" and "use of other vitamins and minerals".

The independent variables that were analyzed were maternal age (collected in complete years and categorized as ≤ 19 , 20-29, 30-46); ethnicity (self-reported by mothers as white, black or other); parity (total number of deliveries, including stillbirths and current gestation; later categorized as 1, 2, 3 or 4 or more); mother's schooling (number of years of study, later categorized into four groups: 0-4, 5-8, 9-11 and 12 or more years) and family income expressed in local currency and converted into a multiple of minimum wage at the time of the perinatal interview (categorized as ≤ 1 , 1.1 to 3.0, 3.1 to 6.0, 6.1 to 10 and >10). A 'minimum wage' is a measure of the legal minimum monthly salary for formal employees in Brazil.

All deliveries were performed in one of five Pelotas maternities (two medical school hospitals, one of them exclusively for users of the Unified Health System (SUS)).

Data analysis was performed using STATA®, version 12.1. The sample was initially described according to the independent variables. Supplement use

frequency was then calculated according to the independent variables, yielding the respective confidence intervals (95% CIs).

Crude and adjusted analyses using Poisson regression with robust variance were carried out to verify whether the use of iron, folic acid and other vitamins and minerals differed according to socioeconomic variables. All socioeconomic variables (ethnicity, education and family income) obtained a p value <0.2 in the crude analysis, so they were included in the adjusted analysis. A heterogeneity test and a linear trend test (ordinal variables) were performed. The variables with a p value <0.05 were considered statistically significant.

To characterize the supplements, a stratified analysis according to gestational trimester was performed. To illustrate the absolute inequality between the use of these supplements according to the trimester of use and family income, we use an equiplot, a graph illustrating the frequency of use of supplements by socioeconomic strata.

This study was approved by the Universidade Federal de Pelotas School of Physical Education Ethics Committee (522.064) and was registered in the National Ministry of Health's *Plataforma Brasil*. All mothers signed a free and informed consent form before being interviewed.

Results

Of the 4270 mothers who participated in C2015, 3886 (91.0%, 95% CI, 90.1 - 91.8) reported using folic acid, iron salts or other vitamins and minerals during pregnancy. Of these, 70.9% (95% CI 69.5-72.3) used folic acid, 72.9% (95% CI 71.5-74.3) used some type of iron compound and 30.3% (95% CI 30.3 - 33.2) used other vitamins or minerals. Table 1 shows the sample characteristics

and prevalence of supplement use according to the studied variables. The majority of the mothers were white (70.5%), between 20 and 29 years of age (47.3%), had 9 to 11 years of education (34.3%), had a family income of 1.1-3.0-times the minimum wage (47.2%) and were experiencing their first pregnancy (49.5%).

The use of folic acid, iron salts or other vitamins and minerals was more frequent in the following groups: white women, women between 30 and 46 years of age, those with 12 years or more of schooling, those with a family income over 10-times the minimum wage and those who were experiencing their first pregnancy. However, the 95% CIs of these prevalence rates overlapped in most categories (Table 1).

Considering the delivery hospitals, 46.4% of deliveries occurred in private hospitals; 35.0% occurred in a school hospital, which also attends private patients and accepts health insurance; and 18.5% occurred in a SUS hospital.

Regarding the characteristics of supplement use according to family income, the majority of supplement use was recommended by doctors or nurses, although iron and other vitamin and mineral supplements were recommended equally for both rich and poor women (approximately 98%). Folic acid was recommended for 99.0% the poorest mothers, compared to 95.0% of the richest mothers. Routine/prevention was the most commonly reported reason for using iron salts, and the reasons were equally distributed between the richest and the poorest mothers. For folic acid and other vitamins and minerals, the most commonly reported reason for use was routine/prevention (92.4% and 69.3%, respectively), differing between rich (97.0% and 74.4%, respectively) and poor mothers (87.0% and 62.3%, respectively). Poor mothers more frequently cited

deficiency, while richer mothers reported the usage as routine (data not shown in the table).

Folic acid use declined closer to delivery, falling from 62.0% in the first trimester (T1) to 15.2% in the third trimester (T3) (Figure 1). The opposite occurred with iron salts; the use in T3 was 60.7%. The use of the other vitamins and minerals totaled 14.1% of all supplements in T1 and 25.3% in T3. The frequency of the use of the other vitamins and minerals was 13.0% in T1 and 23.2% in T3.

Figure 2 shows the use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals according to trimester and family income. In the first trimester of gestation, folic acid was more frequently used by the richest mothers with family incomes between 6.1- 10-times the minimum wage (67.0%) and >10-times the minimum wage (77.6%). Iron salts were more frequently used in the poorest mothers, regardless of the trimester. Other vitamins and minerals were more frequently used in the richest mothers (>10-times the minimum wage) during all trimesters ($p < 0.005$ for all values).

Table 2 describes the socioeconomic factors associated with the use of folic acid and iron salts separately. In both the crude and adjusted analyses, all variables were significantly associated with both outcomes. In the adjusted analysis of folic acid use, black mothers used folic acid 9.0% less than white mothers. Women with four years or less of education used 22.0% less folic acid than those who were better educated. The use of folic acid was 17.0% lower among mothers with lower family income than among the wealthiest mothers.

Nonwhite mothers used up to 8.0% more iron salts than white mothers. Women with ≤ 4 years of schooling used 46.0% more iron salts than those with

more education. In addition, those with a family income ≤ 1 -times the minimum wage used iron more frequently (39.0%).

The adjusted analysis of other vitamins and minerals showed that mothers who were white, more educated and had higher incomes used more vitamins and minerals than any other group (Table 3).

Discussion

The findings of the present study were a 91% overall prevalence of supplement use, a result similar to those obtained by Forster et al. in Australia (5) and Bagheri et al. in Iran (19), who found that 92.7% of the women used some multivitamin during pregnancy. However, the majority of similar studies have found lower prevalences, ranging from 70.3% to 88.7% (20-23).

The prevalence of folic acid and iron compound use decreased to 70.9% and 72.9%, respectively, by T3. The use of these supplements during pregnancy is advocated by both the WHO and the Brazilian Ministry of Health, which recommend the use of these supplements for all pregnant women as part of antenatal care (6, 24). An Australian study (5) of women in the immediate postpartum period revealed iron and folic acid use of 52.0% and 79.0%, respectively, during pregnancy, while a study from Portugal found prevalence rates of 55.4% and 81.9% for iron and folic acid use, respectively (23). On the other hand, an Italian cohort study of 1000 women found a prevalence of iron salt use of 95.0% (25). Lower prevalences of folic acid use, approximately 30.0%, were found by Mezzomo, et al. (26) and Barbosa et al. (14) in Brazil. With respect to iron supplementation, these differences could be attributable to different social contexts and regional variations in recommendations, a factor especially present

in low- and middle-income countries where dietary iron intake is often insufficient (15, 17). Differences in folic acid use could be due to differences between protocols and the fact that this supplement is often not prescribed when a woman's antenatal care begins at a late stage. However, for women seeking preconception counseling, there is a high chance that it will be prescribed.

Despite the fact that iron and folic acid are commonly prescribed in most countries, their nonuse by pregnant women persists for a variety of reasons. For iron, these include adverse reactions, ignorance of its importance (15) and divergent usage recommendations. There is also controversy in the literature about the benefits and possible side effects of iron use by non-anemic mothers (27, 28). For folic acid, it is believed that nonuse occurs mainly in women who become aware of their pregnancy after T1, the only period in which folic acid was formerly recommended.

Consistent with the literature, we found that the use of supplements in general was more prevalent among white women (26, 29), older women (28, 29), those with a higher education level (9, 14, 26) and those with a higher income (15, 21, 26). Although these characteristics suggest some inequality, their differences were not significant. Multiparous women used fewer supplements than those experiencing their first pregnancy. This difference is perhaps due to greater concern for the first child, which diminishes somewhat with subsequent pregnancies, given that prior experience and changes in attitudes about health make the mother less insecure (15, 30).

The characteristics of folic acid, iron salt and other vitamin and mineral use indicate that practically all supplements used during antenatal care were recommended by doctors (16, 22). Regarding the different reasons for use,

49.8% of women in the iron salts group were treating a deficiency, while for folic acid and other vitamins and minerals, the most frequently reported reason was routine prevention. This difference could be due to increased clinical and laboratory monitoring of iron deficiency anemia compared with that of other micronutrient deficiencies.

The results for the use of each supplement according to trimester and family income are in agreement with the findings of the stratified analysis. Regarding iron salts, the results showed that the nonwhite, poorer and less educated mothers used them more, which would seem to suggest that iron supplementation is more frequent among poorer and nutritionally vulnerable women, although the opposite has been found in other studies (12, 15, 16).

Unlike the use of iron salts, the use of folic acid and other vitamins and minerals reflected different user profiles, i.e., white, wealthier and more educated (9, 14-16, 23, 29) (13). This difference could be due to the fact that poorer mothers seek health services later in pregnancy when folic acid would no longer be recommended, whereas mothers with better purchasing power and greater access to information would tend to have a planned pregnancy and, thus, a greater chance of beginning antenatal care (and supplementation) early in T1 (15, 16).

Our study has the advantage of being a cross-sectional study nested in a population-based cohort, which provides more timely information about supplement use. However, it also has some limitations. No information regarding dose or adherence was analyzed. However, the fact that iron salts, vitamins and other minerals were used on average 6.9 days per week can be considered a proxy for the continuity of treatment.

The elapsed time between supplement use and the interview can lead to recall error and underestimation of prevalence. Nevertheless, a recent study demonstrated good agreement between short recall periods for continuously used drugs (31). In addition, the supplement use data collected during antenatal care minimizes this problem.

Since part of the sample did not participate in the antenatal study, subgroup analyses were conducted. The results indicated no differences in the prevalence of iron salt use among those who participated only in the perinatal study. However, there was a lower prevalence of the use of other compounds in this group. Thus, there may have been an underestimation of the general use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals when analyzed separately.

Conclusion

This exploration of socioeconomic differences in the use of supplements found inequalities in the use of folic acid and other vitamins and minerals in favor of the richer and more educated white mothers, but in the case of vitamins and other minerals, there are no recommendations for their use or evidence of well-established benefits in the pregnant population. However, in the case of folic acid, this inequality is relevant since it is universally recommended and has well-established benefits. Regarding the use of iron salts, the opposite occurred: an inequality favored nonwhite, less educated and poorer mothers. This suggests equity in access and demonstrates the reach of this important public health policy.

References

1. Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):280s-90s.
2. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients*. 2015, doi: 10.3390/nu7031744.
3. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, doi: 10.1002/14651858.
4. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP, Jr., Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):274-89. doi: 10.1038/nrendo.2016.37.
5. Forster DA, Wills G, Denning A, Bolger M. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia. *Midwifery*. 2009;25(2):134-46.
6. World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: World Health Organization; 2012. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/77770>. Accessed in: April 06, 2018.
7. Ministério da Saúde do Brasil. Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de Condutas Gerais. Ministério da Saúde Brasília; 2013. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf. Accessed in: March 02, 2018.
8. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(2):170-5. doi: 10.1002/jcph.616.
9. Johnston EO, Sharma AJ, Abe K. Association Between Maternal Multivitamin Use and Preterm Birth in 24 States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009-2010. *Maternal Child Health J*. 2016;20(9):1825-34. doi: 10.1007/s10995-016-1985-1.
10. Rasia ICRB, Albernaz E. Atenção pré-natal na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2008; 8:401-10.
11. Viellas Elaine Fernandes, Domingues Rosa Maria Soares Madeira, Dias Marcos Augusto Bastos, Gama Silvana Granado Nogueira da, Theme Filha Mariza Miranda, Costa Janaina Viana da et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30 (Supl 1): S85-S100. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00126013.12>.
12. Tomasi Elaine, Fernandes Pedro Agner Aguiar, Fischer Talita, Siqueira Fernando Carlos Vinholes, Silveira Denise Silva da, Thumé Elaine et al . Qualidade

da atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. *Cad. Saúde Pública*. 2017; 33(3): e00195815. Epub Apr 03, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00195815>.

13. Linhares AO, Cesar JA. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciênc. saúde coletiva*. 2017;22:535-42. doi: 10.1590/1413-81232017222.06302016.
14. Barbosa L, Ribeiro Dde Q, de Faria FC, Nobre LN, Lessa Ado C. [Factors associated with folic acid use during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(9):246-51.
15. Titilayo A, Palamuleni ME, Omisakin O. Sociodemographic factors influencing adherence to antenatal iron supplementation recommendations among pregnant women in Malawi: Analysis of data from the 2010 Malawi Demographic and Health Survey. *Malawi Med J*. 2016;28(1):1-5.
16. Nisar YB, Dibley MJ, Mir AM. Factors associated with non-use of antenatal iron and folic acid supplements among Pakistani women: a cross sectional household survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:305. doi: 10.1186/1471-2393-14-305.
17. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience: Summary. Geneva, Switzerland: WHO; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf;jsessionid=8A3C9A947556B939590227EDAEC CADD9?sequence=1>
Accessed in: April 05, 2019.
18. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Silveira MFD, Demarco FF, da Silva ICM, et al. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2017. doi: 10.1093/ije/dyx219.
19. Azam Bagheri NE, Fatemeh Abbaszadeh. Self-medication and Supplement Use by Pregnant Women in Kashan Rural and Urban Areas. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2014;24(114):151-7.
20. Gomes KR, Moron AF, Silva R, Siqueira AA. [Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors]. *Rev Saúde Pública*. 1999;33(3):246-54. doi: 10.1590/S0034-89101999000300005
21. Sullivan KM, Ford ES, Azrak MF, Mokdad AH. Multivitamin use in pregnant and nonpregnant women: results from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Public Health Rep*. 2009;124(3):384-90.
22. Holguín-Hernández Esperanza O-DJG. Administración de ácido fólico y otros micronutrientes en mujeres embarazadas de Colombia. *Rev bol ped*. 2013;52(3)(143-154).

23. Lunet N, Rodrigues T, Correia S, Barros H. Adequacy of prenatal care as a major determinant of folic acid, iron, and vitamin intake during pregnancy. *Cad Saude Publica*. 2008;24(5):1151-7.
24. Ministério da Saúde do Brasil. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. 2013.
<http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab32>.
Accessed in: March 02, 2018.
25. Bo S, Menato G, Villos P, Gambino R, Cassader M, Cotrino I, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(2):158.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.049.
26. Mezzomo CL, Garcias Gde L, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, et al. [Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(11):2716-26.
27. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, Ahonen S, Virtanen SM, Luoto R. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2012;2(5):e001730. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001730
28. Javadian P, Alimohamadi S, Gharedaghi MH, Hantoushzadeh S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Med Iran*. 2014;52(5):385.
29. Yu SM, Keppel KG, Singh GK, Kessel W. Preconceptional and prenatal multivitamin-mineral supplement use in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Am J Public Health*. 1996;86(2):240-2.
30. Beria JU, Victora CG, Barros FC, Teixeira AB, Lombardi C. [Epidemiology of drug consumption in children of a urban center of the southern region of Brazil]. *Rev Saude Publica*. 1993;27(2):95-104.
31. Moraes CG, Mengue SS, Pizzol T. Agreement between different recall periods in drug utilization studies. *Rev bras de epidemiol*. 2017;20(2):324-34. doi: 10.1590/1980-5497201700020012

List of abbreviations

CI: confidence interval

C2015: Pelotas Birth Cohort of 2015

T1: first trimester

T2: second trimester

T3: third trimester

WHO: World Health Organization

Figure legends

Figure 1. Use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals among pregnant women in the Pelotas Birth Cohort (N = 4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

Figure 2: Use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals among pregnant women in the Pelotas Birth Cohort according to the trimester of use and family income (N=4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Research Ethics Committee at the Federal University of Pelotas Medical School (CEP/UFPEL) under the number 522.064. Mothers who agreed to undergo an interview entered the study after signing free informed consent. Voluntary participation was guaranteed by explaining to the participants they could withdraw from the study at any time without providing any reason. The confidentiality of the provided information was assured.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available because they are extremely long and costly, both in terms of the money and time involved in project writing and data collection, which involves complex data and local specificities. Thus, responsible use of the data includes knowledge of the study design and objectives and of the local health system. However, data can be made available by the 2015 cohort team coordinator on reasonable request and agreement.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by the Wellcome Trust, the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) Grant nº 095582/Z/11/Z.

Authors' contributions

VIAM, TSDP, MPTS, SSM and BHL contributed to the analysis, writing the manuscript and the final review.

MFS and ADB contributed to the design, data collection and logistics of the study, as well as writing the manuscript and final review.

Acknowledgements

Not applicable

Table 1. Description of mothers participating in the 2015 Pelotas Birth Cohort perinatal study regarding the use of folic acid, iron salts or other vitamins and minerals (N = 4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

	N	%	Folic acid, iron salts or other vitamins and minerals		
			N	%	IC 95%
Ethnicity					
White	3005	70.5	2765	92.0	91.0 - 93.0
Black	680	15.9	607	89.2	86.9 - 91.6
Other	578	13.5	510	88.2	85.6 - 90.9
Age (years)					
<=19 years	630	14.7	556	88.3	85.7 - 90.8
20 – 29	2021	47.3	1839	91.0	89.7 - 92.2
30 – 46	1618	37.9	1490	92.1	90.8 - 93.4
Education (years)					
0 - 4 years	394	9.2	321	81.5	77.6 - 85.3
5 – 8	1098	25.7	958	87.3	85.3 - 89.2
9 - 11	1463	34.3	1346	92.0	90.6 - 93.4
12 or more	1314	30.8	1261	96.0	94.9 - 97.0
Family Income (multiple of minimum wage)^a					
≤1	548	12.8	464	84.6	81.6 - 87.6
1.1 – 3.0	2015	47.2	1810	89.8	88.5 - 91.1
3.1 – 6.0	1126	26.4	1054	93.6	92.2 - 95.0
6.1 – 10.0	316	7.4	299	94.6	92.1 - 97.1
>10.0	263	6.2	258	98.1	96.4 - 99.8
Parity					
1	2114	49.5	1988	94.0	93.0 - 95.0
2	1315	30.8	1206	91.7	90.2 - 93.2
3	472	11.1	409	86.7	83.6 - 89.7
4 or more	367	8.6	282	76.8	72.5 - 81.2
Total	4270	100	3886	91.0	90.1 – 91.8

^a: monthly minimum wage in 2015 (R\$788 or \$201).

Table 2. Prevalence of folic acid and iron salt use by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort perinatal study, crude and adjusted prevalence ratios and respective confidence intervals (95% CI) (N = 4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

	Iron salts					Folic acid				
	Crude analysis			Adjusted analysis ^a		Crude analysis			Adjusted analysis ^a	
	P (%)	PR	95% CI (p value)	PR	95% CI (p value)	P (%)	PR	95% CI (p value)	PR	95% CI (p value)
Ethnicity			(<0.001)		(<0.001)			(<0.001)		(0.03)
White	68.2	1		1		73.4	1		1	
Other	85.8	1.25	1.20 - 1.31	1.11	1.07 - 1.16	66.6	0.90	0.85 - 0.96	0.97	0.91 - 1.03
Black	82.8	1.21	1.15 - 1.27	1.08	1.03 - 1.13	62.4	0.85	0.79 - 0.91	0.91	0.85 - 0.98
Education (years)			<0.001		<0.001			(<0.001)		(<0.001) ^c
≤ 4 years	90.6	1.72	1.61 - 1.83	1.46	1.36 - 1.56	58.6	0.71	0.65 - 0.79	0.78	0.71 - 0.86
5 – 8	87.4	1.66	1.56 - 1.75	1.45	1.35 - 1.53	62.7	0.77	0.72 - 0.81	0.82	0.77 - 0.87
9 – 11	77.3	1.46	1.38 - 1.56	1.31	1.23 - 1.40	69.9	0.86	0.82 - 0.89	0.88	0.84 - 0.93
≥ 12	52.6	1		1		81.3	1		1	
Family Income^b			(<0.001)		(<0.001)			(<0.001)		(0.02) ^c
≤1	86.4	1.93	1.68 - 2.23	1.39	1.20 - 1.61	57.9	0.68	0.61 - 0.74	0.82	0.74 - 0.90
1.1 – 3.0	80.7	1.81	1.57 - 2.07	1.39	1.20 - 1.59	68.3	0.80	0.75 - 0.85	0.91	0.85 – 0.97
3.1 – 6.0	67.3	1.50	1.30 - 1.74	1.28	1.11 - 1.48	75.8	0.88	0.83 - 0.94	0.95	0.89 - 1.01
6.1 – 10.0	48.8	1.10	0.91 - 1.31	1.06	0.89 - 1.26	77.6	0.90	0.84 - 0.98	0.92	0.85 - 1.00
>10.0	44.6	1		1		85.3	1		1	

^a Model adjusted for ethnicity, family income and years of education.

^b Monthly minimum wage in 2015 (R\$788 or \$201).

^c **p-value:** χ^2 test for trend

Table 3. Prevalence of the use of other vitamins and minerals by pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort perinatal study, crude and adjusted prevalence ratios and respective confidence intervals (95% CI) (N = 4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

	Crude analysis				Adjusted analysis ^a		
	P (%)	PR	95% CI	(p value)	PR	95% CI	(p value)
Ethnicity				<0.001			<0.001
White	62.7	1			1		
Other	18.3	0.49	0.41 – 0.58		0.77	0.65 – 0.91	
Black	17.8	0.48	0.39 – 0.58		0.73	0.61 – 0.86	
Education (years)				<0.001			<0.001
≤ 4 years	6.9	1			1		
5 – 8	11.7	1.70	1.10 – 2.64		1.50	0.97 – 2.33	
9 – 11	26.0	3.80	2.50 – 5.73		2.91	1.91 – 4.43	
≥ 12	59.6	8.70	5.79 – 13.0		5.22	3.44 – 7.93	
Family Income ^b				<0.001			<0.001
≤1	10.8	1			1		
1.1 – 3.0	20.9	1.94	1.47 – 2.56		1.37	1.04 – 1.80	
3.1 – 6.0	40.2	3.73	2.84 – 4.90		1.86	1.41 – 2.44	
6.1 – 10.0	67.2	6.23	4.74 – 8.20		2.37	1.78 – 3.15	
>10.0	70.2	6.51	4.95 – 8.55		2.35	1.76 – 3.10	

^a Model adjusted for ethnicity, family income and years of education.

^b Monthly minimum wage in 2015 (R\$788 or \$201).

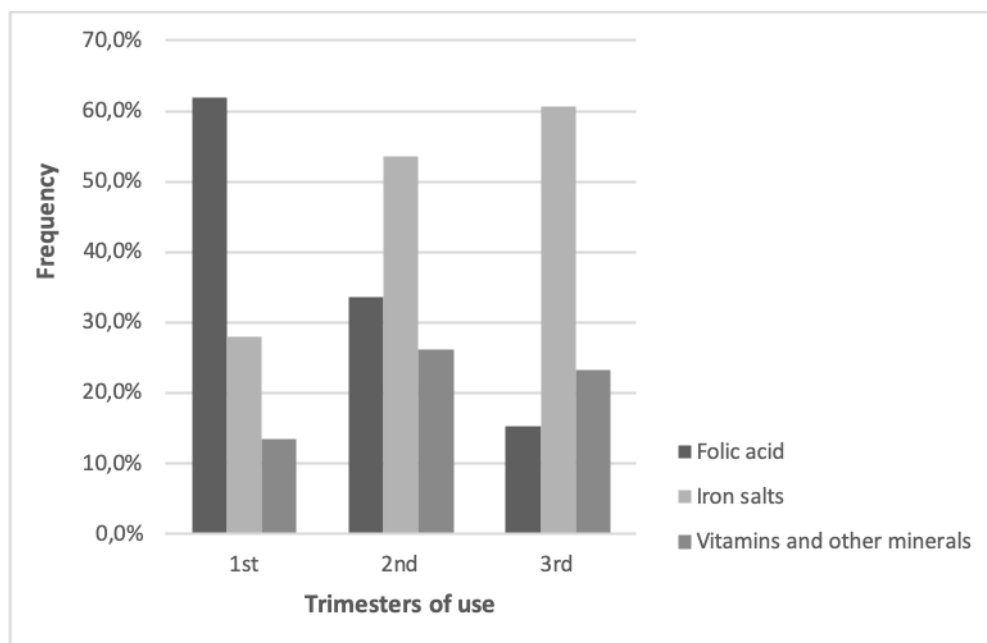


Figure 1. Use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals among pregnant women in the Pelotas birth cohort (N = 4270). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

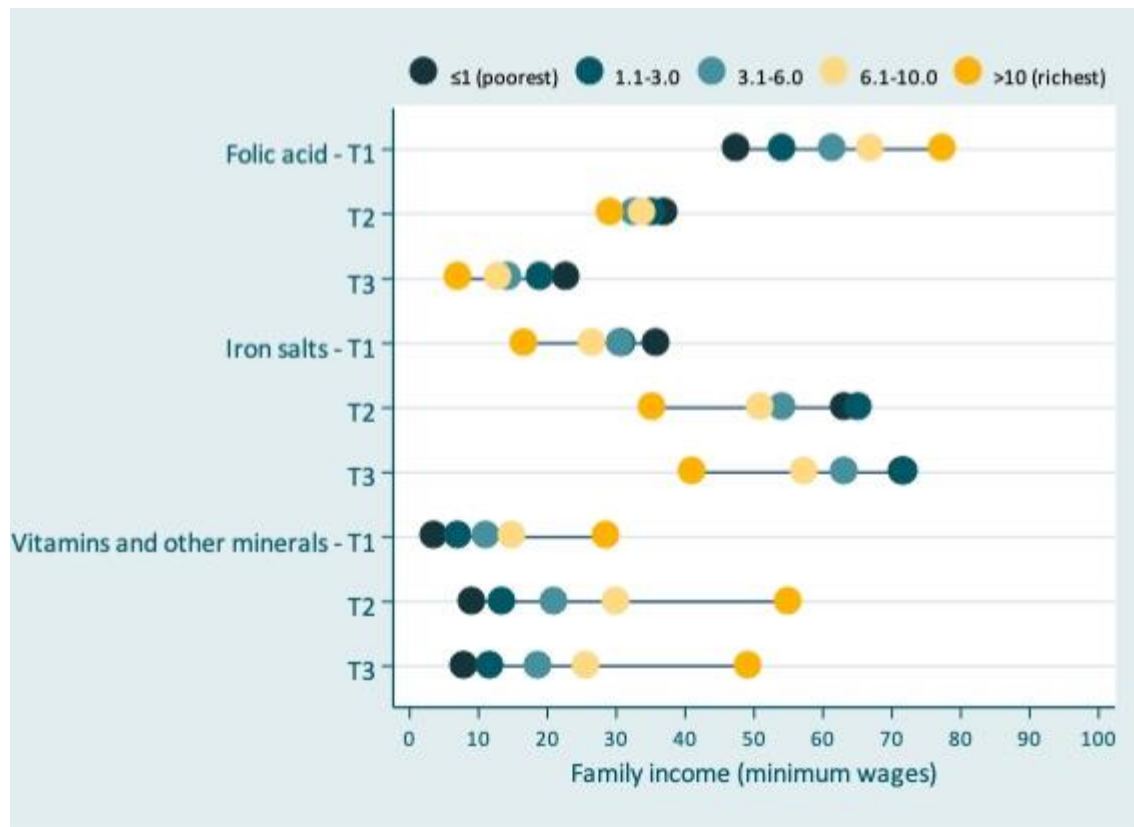


Figure 2. Use of folic acid, iron salts and other vitamins and minerals among pregnant women in the Pelotas Birth Cohort according to the trimester of use and family income (N=4270 women). Pelotas, RS, Brazil, 2015.

ARTIGO 2

Uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional em mulheres da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015.

Este trabalho será traduzido e submetido à *BMC Public Health* após aprovação da banca examinadora.

Uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional em mulheres da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015

Vanessa Iribarrem Avena Miranda¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Marysabel Pinto Telis Silveira^{1,3}, Sotero Serrate Mengue², Mariângela Freitas da Silveira ^{1,4}, Bárbara Heather Lutz¹, Andréa Dâmaso Bertoldi¹

1- Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

2- Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

3- Instituto de Biologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

4- Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Correspondência ao autor:

Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia.

Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Pelotas, RS, Brasil.

Rua Marechal Deodoro, 1160, Centro CEP 96020-220, Pelotas, RS

E-mail: vanessairi@gmail.com

Uso de sais de ferro, níveis de hemoglobina na gestação e desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional em mulheres da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015

Vanessa Iribarrem Avena Miranda¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Marysabel Pinto Telis Silveira^{1,3}, Sotero Serrate Mengue², Mariângela Freitas da Silveira^{1,4}, Andréa Dâmaso Bertoldi¹

1- Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

2- Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

3- Instituto de Biologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

4- Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Correspondência ao autor:

Vanessa Iribarrem Avena Miranda

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia.

Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Pelotas, RS, Brasil.

Rua Marechal Deodoro, 1160, Centro CEP 96020-220, Pelotas, RS

E-mail: vanessairi@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar se o uso de suplementação profilática de ferro em gestantes não anêmicas (hemoglobina $>11\text{g/dL}$) está associado com aumento do risco de desenvolver diabetes mellitus gestacional (DMG) entre as gestantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015.

Métodos: O estudo utiliza dados maternos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015. As mães foram entrevistadas na maternidade, respondendo a um questionário padronizado sobre o período pré-natal. As análises deste artigo foram realizadas com as mulheres que fizeram parte do estudo perinatal ($N=4270$). Foram elegíveis para este estudo todas as gestantes não anêmicas antes da 24ª semana ($N=2463$). Para o desfecho “diabetes mellitus gestacional” foi considerada a informação autorreferida da mãe. A caracterização da amostra foi realizada por meio de análises descritivas e bivariadas. Razões de prevalências entre uso de suplementação profilática de ferro e DMG foram estimadas em análise bruta e ajustada usando Regressão de Poisson com variância robusta, considerando nível de significância de 0,05.

Resultados: Entre as mulheres da amostra estudada ($N=2463$), 68,4% foram expostas à suplementação profilática de ferro no primeiro e/ou segundo trimestre de gestação. A prevalência de DMG entre as expostas foi de 8,6% (IC95% 7,3 – 10,0) e entre as não expostas foi de 9,2% (IC95% 8,9 – 9,2). A suplementação de ferro não se mostrou associada ao aumento do risco de DMG nas análises bruta ($RP=0,9$ IC95% 0,6 – 1,3) e ajustada ($RP=1,1$ IC95% 0,8 – 1,5).

Conclusão: Os resultados sugerem que o uso de ferro de rotina em gestantes não anêmicas não aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes gestacional. Essa evidência suporta as diretrizes nacionais e internacionais que recomendam a suplementação profilática de ferro para todas as gestantes, assim que iniciam o pré-natal, com o objetivo de prevenir anemia por deficiência de ferro.

Abstract

Objective: To evaluate whether the use of prophylactic iron supplementation in non-anemic pregnant women (hemoglobin > 11g / dL) is associated with an increased risk of developing gestational diabetes mellitus (GDM) among pregnant women in the 2015 Pelotas Birth Cohort.

Methods: The study used maternal data from the 2015 Pelotas Birth Cohort. Mothers were interviewed at the maternity hospital, responding to a standard questionnaire about the prenatal period. Analyses of this paper were carried out using data from women included in the perinatal study (N = 4270). All non-anemic women at week 24^a (N= 2463) were eligible for this study. Gestational diabetes mellitus was self-reported by the mothers. To characterize the sample, descriptive and bivariate analyzes were performed. It was estimated prevalence ratios using Poisson regression with robust variance, considering level of significance = 0.05.

Results: Among the women in the sample studied, 68.4% were exposed to prophylactic iron supplementation at the beginning of gestation. The prevalence of DMG among those exposed was 8.6% (95%CI 7.3 - 10.0) and among those no-exposed it was 9.2% (CI95% 8.9 - 9.2). Iron supplementation was not associated with increased risk of GDM in crude (PR= 0.9; 95%CI 0,6 – 1,3) and adjusted analysis (PR= 1.1; 95% CI 0,8 – 1,5).

Conclusion: The results suggested that routine iron use in non-anemic pregnant women do not increase the risk of developing gestational diabetes. This evidence supports the existing national and international guidelines that recommend prophylactic iron supplementation for all pregnant women as soon as they initiate antenatal care in order to prevent iron deficiency anemia.

Introdução

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição temporária, caracterizada por hiperglicemia, que ocorre devido à intolerância aos carboidratos e glicose, com início pela primeira vez durante a gestação e que, geralmente, desaparece pouco tempo após o parto¹. As estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia na gestação são conflitantes, pois há diferentes critérios de diagnóstico de DMG, com prevalências variando de 1 a 18% das gestantes em diferentes populações^{2,3}.

Mulheres em maior risco de desenvolver DMG incluem aquelas com idade superior a 25 anos, obesas (IMC $>30\text{kg/m}^2$) ou com ganho excessivo de peso na gravidez atual e histórico familiar de diabetes (primeiro grau)⁴. Aproximadamente metade dos casos de DMG são atribuíveis à obesidade³. Alguns estudos mostram que etnia não branca deve ser considerada como fator indicativo de rastreamento para DMG^{5,6}.

A DMG é responsável por inúmeras consequências na saúde materno-fetal em curto e longo prazo³. As mais comuns, entre as crianças, são o maior risco de macrosomia fetal, hipoglicemia neonatal, distócia do ombro e hiperinsulinemia ao nascimento. Mães com DMG estão em maior risco de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, cesariana e polidrâmnio. Além disso, há aumento do risco de malformações fetais, perda fetal, mortalidade neonatal e perinatal, bem como aumento do risco de mortalidade materna⁷⁻¹⁰. A longo prazo, o efeito materno da DMG é o risco elevado para o desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes tipo 2⁵. Para a criança, há quase o dobro de risco de desenvolver obesidade infantil e síndrome metabólica, em comparação com crianças nascidas de mães não diabéticas⁵.

Outro problema muito prevalente durante a gestação é a anemia por deficiência de ferro, chegando a afetar 42,0% de todas as gestantes¹¹. Nesse sentido, diretrizes atuais da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil preconizam, além de dieta adequada, a suplementação de ferro profilática (de rotina) em todas as mulheres grávidas, de forma a satisfazer as necessidades fisiológicas deste mineral^{12,13}. No entanto, esta suplementação profilática universal tem sido questionada, pois, segundo alguns autores, a alta ingestão de ferro pode aumentar o risco de DMG, especialmente para aquelas mulheres com níveis normais de hemoglobina no início da gravidez^{14,15}, a qual tem sido relatada como um fator de risco independente para o DMG¹⁶.

O estudo da associação entre o uso de sais de ferro e o desenvolvimento de diabetes gestacional ainda é recente na literatura e os resultados não permitem uma conclusão sobre esta possível relação causal. Portanto, faz-se necessário mais estudos que testem essa hipótese. Nesse sentido, este artigo objetiva avaliar a associação entre o uso de sais de ferro em mulheres com níveis normais de hemoglobina no início da gestação e o desenvolvimento de DMG em uma coorte de nascimentos cujas mães foram acompanhadas desde o período pré-natal.

Métodos

O presente artigo utiliza dados dos estudos pré e perinatal da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (C2015), realizado na cidade de Pelotas, no sul do Brasil. Todas as mulheres que tiveram filhos, incluindo os natimortos, nas cinco maternidades da cidade, durante o período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2015 e que residiam na zona urbana do município, colônia Z3 e bairro Jardim América do município do Capão do Leão, foram convidadas a participar do estudo.

As mães foram entrevistadas na maternidade, poucas horas após o parto (estudo perinatal), respondendo a um questionário padronizado sobre o período pré-natal, o qual incluía questões demográficas, socioeconômicas, biológicas e comportamentais, além de características da gravidez, do parto e uso de medicamentos, incluindo ácido fólico, sais de ferro e outras vitaminas e sais minerais. Além disso, 75% das mães que participaram do estudo perinatal, foram acompanhadas desde o período pré-natal por esta coorte, o que permitiu melhor qualificação das respostas referentes ao uso de medicamentos e suplementos. Mais detalhes sobre o estudo podem ser encontrados no artigo Cohort Profile¹⁷.

As análises deste artigo foram realizadas com todas as mães do estudo perinatal que eram elegíveis para este estudo (N=2463) (Figura 1). Como critério de inclusão levou-se em consideração que o diagnóstico de DMG é confirmado a partir da 24^a semana de gestação e que a exposição deve preceder o desfecho; logo, foram elegíveis para esse estudo todas as gestantes não anêmicas antes da 24^a semana (registro de pelo menos um exame de hemoglobina >11g/dL na carteira de pré-natal da gestante).

Para o desfecho “diabetes mellitus gestacional” foi considerada a informação autorreferida conforme a pergunta, “A Sra teve diabetes durante a gravidez?”. Além disso, foi utilizada a pergunta “Já tinha diabetes antes da gravidez?”, para descartar os casos de gestantes que já tinham diabetes antes de engravidar (n=44). A informação autorreferida sobre o conhecimento da DMG pela mãe, no pós-parto imediato, foi validada através de estudo anteriormente realizado nas maternidades de Pelotas, com alta especificidade (99%, IC95%: 98.1- 99.6) e boa sensibilidade 73.0% (IC95%: 55.9-86.2)¹⁸.

As variáveis utilizadas nas análises como possíveis fatores de confusão foram: idade, cor da pele, escolaridade, renda familiar, paridade, histórico familiar de diabetes mellitus, índice de massa corporal pré-gestacional e fumo. A idade foi coletada em anos completos e posteriormente categorizada (≤ 19 , 20-29, 30-46). A cor da pele foi autorreferida pelas mães e classificada como branca, preta e parda/outra. A escolaridade foi coletada em anos completos de estudo e posteriormente categorizada (0-4, 5-8, 9-11 e 12 ou mais anos). A renda familiar foi coletada em salários mínimos (R\$788,00 em 2015) e categorizada em ≤ 1 , 1.1 – 3, 3.1 – 6.0, 6.1 – 10.0 e >10.0 .

O histórico familiar de diabetes mellitus foi relatado pela mãe na entrevista dos 24 meses de idade da criança, e referia-se a ter, pelo menos, um parente (mãe, pai, irmãos e filhos) com diabetes mellitus. O índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi obtido através da divisão do peso pré-gestacional em quilogramas (kg) pela altura em metros ao quadrado (m^2) - ambos autorreferidos e categorizado em baixo peso (IMC $<18.5kg/m^2$), peso normal (IMC entre 18.5 e 24.9 kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25.0 – 29.9 kg/m^2), e obesidade (IMC $\geq 30.0kg/m^2$). Para a paridade foi considerado o número total de gestações, incluindo os natimortos e a gestação atual (1, 2, 3 e 4 ou mais). O tabagismo foi classificado como fumo durante a gestação quando a mãe referia ter fumado, ao menos um cigarro por dia, por pelo menos 30 dias.

As informações referentes ao uso de suplementos foram extraídas das seguintes questões: “A Sra. usou ou está usando alguma vitamina, cálcio, ácido fólico ou sais de ferro desde que ficou grávida?”. Se sim, os nomes dos medicamentos eram questionados e, para cada medicamento relatado eram realizadas perguntas sobre o trimestre de uso: “Em que trimestre da gravidez a Sra. usou esse remédio?” (1º trimestre / 2º trimestre, 3º trimestre).

A partir destas questões, foi possível criar a exposição principal, “uso de ferro profilático no primeiro e/ou segundo trimestre da gestação”, a qual foi formulada utilizando todos os compostos de ferro isolado ou em associação com outras substâncias ativas, desde que o ferro estivesse presente de forma prioritária na sua composição. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 12.1. Realizou-se a descrição da amostra de acordo com a exposição e o desfecho (DMG) utilizando o teste qui-quadrado. A associação do uso de suplementos de ferro com desenvolvimento de DMG foi avaliada usando regressão de Poisson com variância robusta, obtendo-se a medida de efeito bruta e ajustada. Variáveis com $p > 0.2$ na análise bruta não foram levadas para análise ajustada.

A regressão seguiu um modelo conceitual hierarquizado, previamente estabelecido, o qual compreende três níveis. O nível distal incluiu as variáveis sócio demográficas e histórico familiar de diabetes; o segundo nível incluiu IMC pré-gestacional, paridade e fumo; e o nível proximal incluiu o uso de sais de ferro. Variáveis com $p < 0.20$ foram mantidas no modelo para controle de fatores de confusão. Considerou-se o nível de significância de 0.05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas sob o Protocolo 522.064. Todas as entrevistas foram realizadas após assinatura, pelas mães, do termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Das 2463 mães que fizeram parte deste estudo, cerca de metade tinha entre 20 e 29 anos de idade (48.0%), a maioria cor da pele branca (75.8%) e mais de nove anos de escolaridade (72.1%). A renda familiar predominante foi de 1.1 a 3 salários mínimos (46.0%) e 47.0% das mães tinham IMC pré-gestacional considerado normal pelo critério da OMS¹⁹. Mais da metade das mulheres estava na primeira gestação (52.7%), não tinha histórico familiar de diabetes gestacional (55.5%) e a grande maioria não era fumante (86.6%) (Tabela 1).

As mulheres elegíveis para este estudo não diferiram das mulheres participantes do estudo perinatal da C2015 quanto às características analisadas (Tabela 1).

De todas as mulheres da amostra analisada (N=2463), 68.4% foram expostas à suplementação de ferro no primeiro e/ou segundo trimestre da gestação. A prevalência de DMG foi maior entre as gestantes mais velhas (12.8%), com menor escolaridade (13.7%), com renda familiar entre 1.1 e 3.0 salários mínimos/mensais (10.2%), IMC pré-gestacional ≥ 30 (16.9%), que tinham 4 ou mais filhos (12.6%) e com histórico de diabetes familiar (12.5%) (Tabela 2).

A prevalência de DMG autorreferida em toda a coorte (N=4270) foi de 8.5% (IC95% 7.6 – 9.3) e entre as elegíveis para este estudo foi de 8.8 % (IC95% 7.7 – 10.0), sendo 8.6% (IC95% 7.3 – 10.0) entre as expostas e 9.2% (IC95% 8.9 – 9.2) entre as não expostas a suplementos de ferro (Tabela 2).

Quanto às características analisadas entre as expostas à suplementação profilática de ferro, observou-se que mulheres com IMC pré-gestacional de sobrepeso e obesidade apresentaram menor prevalência de uso de suplementos de ferro (69.7% e 62.0%, respectivamente) que aquelas com IMC pré-gestacional normal. O mesmo ocorreu entre as gestantes fumantes (63.6%), em comparação às não-fumantes (69.2%). A paridade foi inversamente proporcional ao uso de ferro, quanto maior o número de filhos, menor a prevalência de uso, todas essas diferenças foram estatisticamente significativas, $p < 0.05$ (Dados não apresentados em tabela).

O uso de sais de ferro no primeiro ou segundo trimestre gestacional não mostrou associação positiva com GMG na análise bruta (RP=0.9 IC95% 0.6 – 1.3) e ajustada para cor da pele, idade, escolaridade, renda familiar, IMC pré-gestacional, paridade, histórico familiar de diabetes mellitus e fumo durante a gestação (RP=1.1 IC95% 0.8 – 1.5) (Tabela 3).

Análise complementar foi realizada com as mulheres não anêmicas no primeiro trimestre de gestação e que estavam em uso de suplementos de ferro neste período. Também neste caso, o uso de suplementação de ferro profilático não se mostrou associado ao risco de desenvolver DMG na análise ajustada (RP=1.2 IC95% 0.8 – 1.7) (Tabela 3).

Discussão

Este estudo mostrou que o uso profilático de ferro no primeiro e segundo trimestre de gestação entre mulheres com níveis normais de hemoglobina não foi um fator de risco independente para DMG.

Estudos observacionais e algumas revisões têm sugerido que maiores reservas de ferro estariam associadas a distúrbios no metabolismo da glicose e aumento no risco de DMG²⁰⁻²⁵. Essa relação é biologicamente plausível, pois o ferro tem grande capacidade de oxirredução e sua forma livre pode catalisar a formação de radicais livres, gerando dano celular, também conhecido como estresse oxidativo. Assim, um dos mecanismos sugeridos envolve a formação do radical hidroxila que pode danificar as membranas celulares das células β pancreáticas, afetando a síntese e secreção de insulina, associada à resistência à insulina induzida pela gravidez^{26,27}. Ainda, o excesso de deposição de ferro no músculo pode diminuir a captação de glicose²⁷.

No entanto, três ensaios clínicos randomizados, realizados em hospitais e serviços de atenção primária da China (N=1164)²⁸, Finlândia (N=2912)²⁹ e Emirados Árabes (N=960)³⁰, não encontraram diferença significativa na incidência de DMG entre mulheres do grupo controle e experimental. A dose de ferro diária no grupo experimental variou de 30mg a 60mg, administrada no primeiro e no segundo trimestre gestacional²⁹⁻³¹. No grupo controle dois estudos utilizaram placebo^{29, 31} e um utilizou ferro com menor dosagem e frequência de uso menor que o grupo experimental³⁰. Cabe salientar que um dos ensaios clínicos randomizados citados²⁸ relatou baixa adesão ao suplemento, o que é uma realidade entre as gestantes, e ocorre principalmente devido aos efeitos adversos indesejáveis do suplemento de ferro³², fato que pode afetar os resultados desta e de outras pesquisas, subestimando o real efeito deste composto.

Em nosso estudo não foram encontradas diferenças nas prevalências de DMG entre as mulheres expostas e não expostas ao suplemento, assim como no estudo de Chan et al., 2009²⁸, que não encontraram aumento da incidência de DMG no grupo exposto. A análise da associação em estudo pode estar limitada por falta de informações relativas à dosagem, adesão, frequência de uso e tempo de exposição. Informações relativas à dosagem seriam úteis para qualificar a variável de exposição (uso de sais de ferro), considerando “sim” apenas aqueles compostos com dosagem profilática. O conhecimento sobre a adesão aos

compostos de sais de ferro permitiria melhor seleção das mulheres elegíveis ao estudo, e o tempo de exposição seria útil para estimar o efeito dose-resposta.

Independente dos achados em relação à ocorrência de DMG e o uso de ferro, é fato que o DMG vem aumentando em vários países como reflexo do crescimento populacional, do aumento da idade materna, da falta de atividade física e, principalmente, do aumento da prevalência de obesidade^{3, 4}, e nossos achados confirmam essa tendência, apresentando prevalência de diabetes gestacional autorreferida quase três vezes maior (8.5%; IC= 7.8 - 9.6) que outro estudo de coorte de nascimentos, realizado no ano de 2004, também na cidade de Pelotas, com 4231 gestantes, que encontrou prevalência de diabetes gestacional autorreferida de 3.0% (IC95%: 2.53 - 3.64)⁶. Sabe-se que há muitas divergências entre os critérios diagnósticos utilizados para DMG, mas entre 2004 e 2015 não houve mudanças nos pontos de corte dos testes diagnósticos nas recomendações vindas do Ministério da Saúde^{13, 33}.

Entre as limitações deste estudo, salienta-se que muitas gestantes tinham apenas um ou dois resultados de hemoglobina na carteira de pré-natal, então, aquela gestante que tinha apenas um exame de hemoglobina, e este era considerado normal (não-anêmica), foi elegível para o nosso estudo, porém, ela pode ter desenvolvido anemia posteriormente e não ter sido registrado na carteirinha. Por outro lado, a utilização de informações das carteiras de pré-natal preenchidas pelos profissionais de saúde que acompanharam as gestantes foi um aspecto positivo e foram indispensáveis para a definição das mulheres elegíveis para o estudo, visto que por meio desses resultados foi possível identificar as gestantes não anêmicas de acordo com o trimestre gestacional, o que garantiu a temporalidade da associação em estudo.

O fato de a informação de diagnóstico de DMG e uso de ferro ter sido apenas por autorrelato, e sem informações específicas como dose, tempo de uso em cada trimestre e adesão também pode ser considerada uma limitação. Um outro fator é a respeito da variável de controle "histórico familiar de diabetes", a qual ficou com número elevado de perdas (27.4%), pois foi coletada apenas a partir do terceiro mês do acompanhamento dos 24 meses das crianças da C2015.

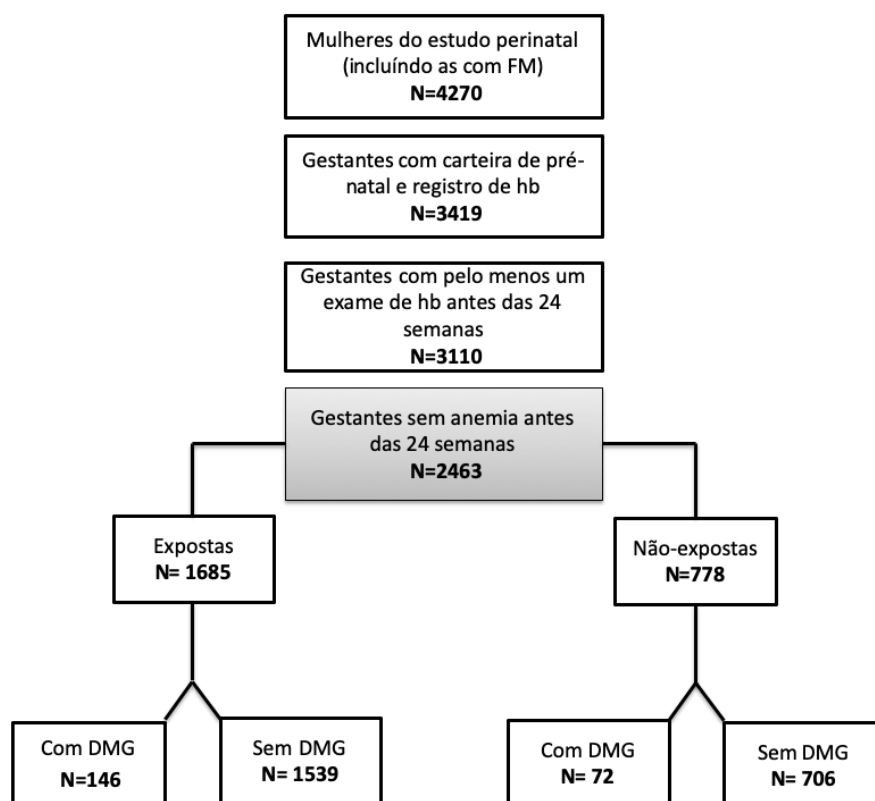
Entre os aspectos positivos salienta-se o fato de terem sido entrevistadas todas as gestantes que tiveram parto hospitalar no município, no período de um ano, e o pequeno número de recusas, o que permite a generalização dos resultados para outras gestantes nas mesmas condições da nossa amostra.

Em conclusão, nosso estudo evidenciou que o uso de suplemento de ferro em gestantes saudáveis não demonstrou qualquer efeito no desenvolvimento de DMG, o que vai ao encontro das diretrizes nacionais e internacionais em vigor, que recomendam a suplementação de rotina a todas as gestantes assim que iniciam o acompanhamento pré-natal, com o objetivo de prevenir anemia por deficiência de ferro.

Referências

1. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013.
2. Association American Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012.
3. Organização Pan-Americana da Saúde. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS. 2016.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016.
5. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009;373(9677):1789-97. Epub 2009/05/26.
6. Dode MA, Santos Ida S. [Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(5):1141-52. Epub 2009/06/03. Fatores de risco para diabetes mellitus gestacional na coorte de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2004.
7. Ministério da Saúde. Pré-natal e Puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. 2006;5.
8. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):25-36. Epub 2011/01/21.
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. Epub 2008/05/09.
10. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4284-91. Epub 2009/10/08.
11. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008.
12. World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: World Health Organization; 2012.
13. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. 2013.
14. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, Ahonen S, Virtanen SM, Luoto R. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2012;2(5):e001730.
15. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose? *Ann Hematol*. 2006;85(12):821-8. Epub 2006/06/10.
16. Lao TT, Chan Ly Fau - Tam KF, Tam Kf Fau - Ho LF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. (0029-7844 (Print)).
17. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Silveira MFD, Demarco FF, da Silva ICM, et al. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2017. Epub 2017/11/11.
18. Dode MA, Santos IS. [Validity of self-reported gestational diabetes mellitus in the immediate postpartum]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(2):251-8. Epub 2009/02/17. Validade do auto-relato de diabete mellitus gestacional no pos-parto imediato.
19. World Health Organization. Obesity and overweight. 2016; Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/.
20. Ardabili NS, Kariman N, Fathali AH, Alavi Majd H. Hemoglobin level during the first trimester of pregnancy in gestational diabetes. *Ginek Pol*. 2012;83(12):929-33.
21. Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in chinese women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5):807-12.
22. Javadian P, Alimohamadi S, Gharedaghi MH, Hantoushzadeh S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Medica Iranica*. 2014;52(5):385.
23. Ozyigit EA, Ugur M, Unlu S, Ozaksit G, Avsar F. The Effect of Oral Iron Supplementation on the Glucose Metabolism in Non-Anemic Pregnant Women: A Prospective Case-Control Study. *Uhd-Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2008;18(3):155-62.
24. Rawal S, Hinkle SN, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert PS, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia*. 2017;60(2):249-57. Epub 2016/11/11.

25. Fernandez-Cao JC, Aranda N, Ribot B, Tous M, Arija V. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2017;13(4). Epub 2016/12/15.
26. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 2):1700s-8s. Epub 2003/05/06.
27. Liu Q, Sun L, Tan Y, Wang G, Lin X, Cai L. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem.* 2009;16(1):113-29. Epub 2009/01/20.
28. Chan K, Chan B, Lam K, Tam S, Lao T. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes—a randomised placebo - controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009;116(6):789-98.
29. Kinnunen TI, Luoto R, Helin A, Hemminki E. Supplemental iron intake and the risk of glucose intolerance in pregnancy: re-analysis of a randomised controlled trial in Finland. *Maternal and Child Nutrition.* 2016;12(1):74-84.
30. Ouladsahebmadarek E, Sayyah-Melli M, SiminTaghavi, Abbasalizadeh S, Seyedhejazie M. The effect of supplemental iron elimination on pregnancy outcome. *Pak J Med Sci.* 2011;27(3):641-5.
31. Chan KKL, Chan BCP, Lam KF, Tam S, Lao TT. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes-a randomised placebo-controlled trial. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009;116(6):789-98.
32. Titilayo A, Palamuleni ME, Omisakin O. Sociodemographic factors influencing adherence to antenatal iron supplementation recommendations among pregnant women in Malawi: Analysis of data from the 2010 Malawi Demographic and Health Survey. *Malawi Med J.* 2016;28(1):1-5. Epub 2016/05/25.
33. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. *Cadernos de Atenção Básica.* n°8. 1998.



Legenda: FM – feto morto, Hb – hemoglobina, DMG – diabetes mellitus gestacional

Figura 1. Fluxograma da população de mulheres elegíveis do estudo. Coorte de Nascimentos de 2015, Pelotas, RS.

Tabela 1. Comparação das características das mães participantes do estudo perinatal da Coorte (N=4270) e das mães elegíveis (N=2463). Coorte de Nascimentos de 2015, Pelotas, RS, Brasil.

	Amostra Total (perinatal)		Amostra elegível	
	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%
Idade				
<=19	630 (14.8)	13.7 – 15.8	282 (11.5)	10.2 – 12.7
20 - 29	2021 (47.3)	45.8 – 48.8	1182 (48.0)	46.0 – 50.0
30 - 46	1618 (37.9)	36.4 – 39.4	998 (40.5)	38.5 – 42.4
Cor da pele				
Branca	3005 (70.5)	69.1 – 71.8	1864 (75.8)	74.1 – 77.4
Preta	680 (16.0)	14.8 – 17.1	305 (12.4)	11.1 – 13.7
Parda/Outra	578 (13.5)	12.5 – 14.5	291 (11.8)	10.5 – 13.1
Escolaridade				
0 - 4	394 (9.3)	8.3 – 10.1	168 (6.8)	5.8 – 7.8
5 - 8	1098 (25.7)	24.4 – 27.0	520 (21.1)	19.5 – 22.7
9 - 11	1463 (34.3)	32.8 – 35.7	894 (36.3)	34.4 – 38.2
12 ou mais	1314 (30.7)	29.4 – 32.1	881 (35.8)	33.9 – 37.6
Renda em salários mínimos^a				
<=1	512 (12.6)	11.6 – 13.6	222 (9.5)	8.3 – 10.6
1.1 - 3.0	1906 (47.0)	45.4 – 48.5	1077 (46.1)	44.0 – 48.0
3.1 - 6.0	1077 (26.5)	25.2 – 27.9	684 (29.2)	27.4 – 31.1
6.1 - 10.0	307 (7.5)	6.6 – 8.2	191 (8.2)	7.0 – 9.2
>10.0	257 (6.4)	5.5 – 7.0	164 (7.0)	5.9 – 8.1
IMC pré-gestacional^b				
<18,5	155 (3.8)	0.3 – 4.3	62 (2.5)	1.2 – 3.1
18,5 - <25,0	1037 (49.3)	47.8 – 50.8	1150 (47.5)	45.5 – 49.5
25,0 - <30,0	1160 (28.1)	26.7 – 29.4	717 (29.6)	27.8 – 31.4
>=30,0	778 (18.8)	17.6 – 20.0	490 (20.2)	18.6 – 21.8
Paridade				
1	2114 (49.6)	48.0 – 51.0	1298 (52.7)	50.7 – 54.6
2	1315 (30.8)	29.4 – 32.2	780 (31.7)	29.8 – 33.5
3	472 (11.0)	10.1 – 12.0	242 (9.8)	8.6 – 11.0
4 ou mais	367 (8.6)	7.7 – 9.4	142 (5.8)	4.8 – 6.6
Histórico familiar^c				
Não	1707 (55.9)	54.2 – 57.8	993 (55.5)	53.2 – 57.8
Sim	1345 (44.1)	42.2 – 45.8	795 (44.4)	42.2 – 46.7
Fumo				
Não	3553 (83.3)	82.1 – 84.3	2132 (86.6)	85.2 – 87.9
Sim	714 (16.7)	15.6 – 17.8	330 (13.4)	12.1 – 14.8

a: Renda familiar em salários mínimos (R\$788,00)

b: Índice de massa corporal pré-gestacional.

c: Histórico familiar de diabetes mellitus. Variável com maior número de missing (n=675), informações de 3062 mães durante o acompanhamento dos 24 meses da C2015.

Tabela 2. Prevalência de diabetes mellitus gestacional (DMG) de acordo com as variáveis independentes (N=2463). Coorte de Nascimentos de 2015, Pelotas, RS.

	Prevalência de DMG			
	N	%	IC95%	p valor ^a
Idade				<0.001
<=19	6	2,1	0.9 – 4.6	
20 - 29	84	7.1	5.7 – 8.7	
30 - 46	128	12.8	10.8 – 15.1	
Cor da pele				0.202
Branca	156	8.4	7.1 – 9.7	
Preta	35	11.4	8.3 – 15.6	
Parda/Outra	27	9.2	6.4 – 13.2	
Escolaridade				0.004
0 - 4	23	13.7	9.2 – 19.8	
5 - 8	37	7.1	5.1 – 9.6	
9 - 11	95	10.6	8.7 – 12.8	
12 ou mais	63	7.2	5.6 – 9.1	
Renda familiar em SM^b				0.002
<=1	19	8.5	5.5 – 13.0	
1.1 - 3.0	110	10.2	8.6 – 12.2	
3.1 - 6.0	68	9.9	7.9 – 12.4	
6.1 - 10.0	8	4.2	2.1 – 8.1	
>10.0	4	2.4	0.9 – 6.3	
IMC pré^c				<0.001
<18,5	1	1.6	0.2 – 11.1	
18,5 - <25,0	61	5.3	4.1 – 6.7	
25,0 - <30,0	70	9.7	7.7 – 12.1	
>=30,0	83	16.9	13.8 – 20.5	
Paridade				<0.001
1	83	6.4	5.1 – 7.8	
2	87	11.2	9.1 – 13.5	
3	30	12.4	8.7 – 17.2	
4 ou mais	18	12.6	8.0 – 19.3	
Histórico familiar^d				<0.001
Não	77	7.8	6.2 – 9.6	
Sim	100	12.5	10.4 – 15.1	
Fumo				0.644
Não	191	8.9	7.8 – 10.2	
Sim	27	8.1	5.6 – 11.6	
Uso de suplemento de ferro				0.632
Não	72	9.3	7.4 – 11.5	
Sim	146	8.6	7.4 – 10.1	
Total	251	8.8	7.7 – 10.0	

a: p valor do teste qui-quadrado

b: Renda familiar em salários mínimos (R\$788,00)

c: Índice de massa corporal pré-gestacional.

d: histórico familiar de diabetes mellitus. Variável com maior número de missing (n=675), informações de 3062 mães durante o acompanhamento dos 24 meses da C2015.

Tabela 3. Associação entre suplementação com sais de ferro e diabetes mellitus gestacional entre as mulheres não anêmicas. Coorte de Nascimentos de 2015, Pelotas, RS.

Suplementação de ferro	Análise bruta			Análise ajustada ^b		
	RP	IC95%	p valor	RP	IC95%	P valor
Gestantes não anêmicas até 24ª semana (N=2463).			0,509			0,420
Não	1,0			1,0		
Sim	0,9	0,6 - 1,3		1,1	0,8 - 1,5	
Gestantes não anêmicas até 12ª semana (N=2559)			0,631			0,405
Não	1,0			1,0		
Sim	1,1	0,8 - 1,6		1,2	0,8 - 1,7	

^bModelo ajustado para cor da pele, idade, escolaridade, renda familiar em salários mínimos, IMC pré-gestacional, paridade, fumo durante a gestação, histórico familiar de diabetes mellitus.

ARTIGO 3

Iron salts, high levels of hemoglobin and serum ferritin in pregnancy and development of gestational diabetes: a systematic review

Após aprovação da banca examinadora, pretende-se submeter este artigo ao periódico *Maternal and Child Health Jornal*.

Iron salts, high levels of hemoglobin and serum ferritin in pregnancy and development of gestational diabetes: a systematic review

Short title: Use iron salts and gestational diabetes

Vanessa Iribarrem Avena Miranda¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Marysabel Pinto Telis Silveira³, Andréa Dâmaso Bertoldi¹

¹ Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

² Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Institute of Biology, Department of Physiology and Pharmacology and Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a temporary condition, developed during gestation and that generally disappears shortly after delivery. In the long term, GDM increases the risk of type 2 diabetes. The aim of this study was to systematically review literature on the use of iron supplements, increased levels of hemoglobin and /or ferritin and the risk of developing GDM.

Methods: This review protocol was registered in the international database of systematic reviews PROSPERO (CRD42018086269). Original studies in humans, with GDM as the outcome and medicinal use of iron supplement during pregnancy (not including iron derived from diet) and hemoglobin and/or serum ferritin values as exposures were included. The systematic review was conducted in PUBMED, Cochrane, Web of Science, Scopus, Embase, Cinahl and Lilacs databases. Methodological quality in randomized controlled trials were assessed according to the Cochrane Collaboration tool and for the observational studies, the National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool was used.

Results: A total of 4901 titles/abstracts were reviewed, eight of which met the final inclusion criteria. Among the five observational studies, women with a higher hemoglobin or ferritin level were more likely to develop GDM when compared to those with lower levels of these parameters. Among the three randomized clinical trials, none found a significant difference in the incidence of GDM among women in the intervention group and control group. however, many risks of bias have been identified.

Limitations: We did not find a standard of collection of the biochemical parameters of interest. Publication bias could not be ruled out.

Conclusions: Based on the studies included in this review and due to the important methodological problems pointed out, it was not possible to conclude about the association between iron supplementation and GDM

Keywords: ferritin, gestational diabetes, hemoglobin, iron supplement, pregnancy, systematic review

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a temporary condition characterized by hyperglycemia, which occurs due to glucose intolerance, with onset during

pregnancy and usually disappearing shortly after delivery¹. DMG is responsible for several maternal-fetal health consequences, such as increased risk of malformations, fetal loss, neonatal, perinatal, and maternal mortality²⁻⁵. In the long term, the maternal effect of GDM is the increased risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. In children, it almost doubles the risk of developing childhood obesity and metabolic syndrome, compared to children born from non-diabetic mothers⁶.

The prevalence of GDM is increasing globally, in parallel with the increase in type 2 diabetes mellitus and female obesity⁷. However, there is no accurate estimate of the overall incidence of gestational diabetes because screening and diagnostic patterns are not uniform throughout the world⁶. Estimates from the American Diabetes Association (ADA) indicate a prevalence of 1% to 14%⁸. However, in 2013, World Health Organization (WHO) generated new estimates from the update of its new criterion, where the prevalence ranged from 4 to 25%, with more than 90% occurring in low- and middle-income countries^{7, 9}.

According to the American Diabetes Association, women at greater risk of developing GDM are those over the age of 25, obese (BMI ≥ 30) or overweight in current pregnancy, central deposition of body fat, family history of diabetes (gestational or type 2) in first-degree relatives, short stature (<151cm), excessive fetal growth, polyhydramnios, hypertension or preeclampsia in the current pregnancy, as well as a history of fetal or neonatal death, macrosomia or GDM^{7, 8}.

In recent years, several authors have hypothesized that iron supplementation in women with normal levels of hemoglobin and serum ferritin, a practice recommended by several entities to prevent gestational anemia, may contribute to an increased risk of GDM¹⁰⁻¹². However, some studies have not confirmed this hypothesis¹³⁻¹⁷. With this in mind, the present systematic review was conducted to answer the following question: "Does the use of iron supplements (not including dietary iron), high levels of hemoglobin and / or ferritin increase the risk of developing GDM in non-anemic women?".

Methodology

Systematic review performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁸. The review protocol was registered in the international database of PROSPERO systematic reviews in May 2018, under the number CRD42018086269, available at: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Original studies in humans were included, with GDM as the outcome and use of iron supplement during pregnancy (not including iron derived from diet), and the presence of at least one biochemical parameter of iron (hemoglobin or serum ferritin) as exposure. Animal studies, uncontrolled studies, reviews, meta-analysis, protocols, abstracts, charts and those that measured exposure through dietary iron intake were excluded. The systematic review of the literature was carried out in PUBMED, Cochrane, Web of Science, Scopus, Embase, Cinahl and Lilacs databases, from April to May 2018. No limits for year of publication and language were used. The following terms were searched in PUBMED: ("iron" OR "hemoglobin" OR "Hemoglobins" OR "Eryhem" OR "Ferrous Hemoglobin" OR "Ferritins" OR "Ferritin" OR "Isoferritin" OR "Basic Isoferritin" AND ("Gestational Diabetes" OR "Pregnancy Induced Diabetes" OR "Gestational Diabetes Mellitus"). The list of references of the included studies were reviewed to check for other possible studies to be included. The gray literature was accessed through Capes Thesis database, the Gray literature Report (<http://www.greylit.org>) and Open Gray (<http://www.opengrey.eu>). The online tool "Covidence" (<https://www.covidence.org/>) was used independently by two reviewers (VIAM and TDSP) for article selection, data extraction and quality evaluation of the studies. In the discordant cases, a third reviewer (ADB) performed the evaluation. The following characteristics were extracted from the eligible articles: country and year of study, design, health service used, sample size, number of women with GDM, gestational week of GDM diagnosis, biochemical parameters of iron and gestational trimester of collection of these parameters. The authors were contacted when additional information was needed. Of the seven authors we have contacted by e-mail, three responded.

Methodological quality and risk of bias in randomized controlled trials (RCTs) were assessed according to the Cochrane Collaboration tool¹⁹, which

recommended the evaluation of the following domains: random sequence generation, concealment of allocation sequence, blinding of participants and staff, blindness of outcome evaluation, incomplete outcome data (imbalance between placebo and treatment groups of around 10% was considered relevant) and selective outcome reporting. The risk of bias for each domain assessed was classified as low, high or uncertain. For the observational studies, the National Institutes of Health (NIH)²⁰ quality assessment tool was used, with 14 questions for cohort and cross-sectional studies and another one with 12 questions for case-control studies.

The main measures to summarize studies' results were obtained through relative risk, odds ratio and means. Due to the variation in the study design, participants, interventions and measures of results reported, it was decided to describe the studies, their results, applicability and limitations in a qualitative synthesis, instead of performing a meta-analysis.

Results

Of a total of 4901 studies identified, 3028 were screened after exclusion of duplicate studies. After reading the titles and abstracts, 35 manuscripts were selected for a full reading. Most studies were ruled out for not using iron supplements or biomarkers (ferritin and / or hemoglobin). After reading the articles and reviewing references, eight studies were included in the review (Figure 1).

The characteristics of the included articles were described in Tables 1 and 2. The studies included cohort studies (n= 2)^{21, 22}, case controls (n= 3)²³⁻²⁵ and RCT (n= 3)^{15, 26, 27}. In terms of location, studies were conducted in China (n= 2), Iran (n= 2), the United States (n= 1), the United Arab Emirates (n= 1), Finland (n= 1) and Turkey (n=1). Sample sizes ranged from 58 to 2912 participants.

In the observational studies, participant samples came from hospitals²¹⁻²³, clinical centers²⁵ and polyclinics²⁴. The diagnosis of GDM was performed in the first²⁵ or second pregnancy trimester²¹⁻²⁵ and blood collection for hemoglobin and / or ferritin tests was performed at different times between studies, from the first antenatal visit²², or by gestational trimester (first²¹, second²⁵ or third²³). In two

cohort studies the risk of developing GDM in third trimester was 73%²² and 76%²¹ higher in women with increased hemoglobin levels during pregnancy. Among the case-control studies, two used average hemoglobin and ferritin and another used only ferritin, having the Odds Ratio as effect measure. The average hemoglobin and ferritin levels were higher in women with GDM in both studies^{23, 24}. Women with a higher level of ferritin were almost four times more likely to develop GDM when compared to women with lower levels of ferritin²⁵ (Table 1).

Among the RCTs, none of them found a significant difference in the incidence of GDM between women in the control and experimental groups. The elemental dose of iron in the experimental group ranged from 30mg to 60mg, lasting in a range from 12 weeks to the entire pregnancy and performed in the first and second pregnancy trimesters^{15, 26, 27}. In the control group two studies used placebo^{15, 27} and one used 100mg elemental iron²⁶ administered with duration and trimester of use identical to the experimental groups (Table 2).

Most of the trials presented low risk of bias in relation to random sequence generation and two studies presented unclear risk for concealment of allocation sequence^{26, 27}, and one of them presented high risk in this domain¹⁵. The risk of bias related to participants and study staff blinding was high in two studies^{15, 26}. In two trials^{15, 26} the evaluators who measured the outcome were not blinded to the evaluation of the biochemical measures (Figure 1).

In the domain "incomplete results data" two studies were assessed with high risk of bias^{15, 27}, with loss of follow-up around 10% in study Chan et al, 2009 and 15% in the intervention group and 23% in the placebo group in study of Ouladsahebmadarek et al, 2011 (Figure 1).

The RCTs protocols were not available, but as it was clear that the studies included the specified outcome, the risk of reporting bias was considered low in two them^{15, 26}. In domain "other sources of bias", there were two studies with high risk, and in one of them¹⁵, an expressive number of women developed anemia in the placebo group and in this way, they became part of the intervention group. The other, carried out exclusions and inclusion of new women after randomization²⁶ (Figure 1).

As for the observational studies, cohort studies had a low risk of bias for most of the questions^{21, 22}. However, the cohort study Lao et al, 2002 did not provide

justification for sample size, power description, variance and effect estimates. The same study also did not provide information on loss of follow-up after the baseline showing a high risk of bias in these domains²² and, another presented a high risk for evaluation of repeated exposure, that is, were not performed multiple measurements of the hemoglobin and/or ferritin, which would provide greater confidence that the exposure status was correctly classified. In addition, it did not realize adjustments considered important in the analyzes, such as parity and maternal age²¹ (Figure 3).

Ozyigit et al, 2008 selected the study sample from exposure to the use of iron, and Rawal et al, 2017 did not have clearly defined and differentiated cases of controls, and two studies did not report whether the evaluators were blinded to the status of cases and controls^{23, 24} (Figure 4).

Discussion

A systematic review with a robust search strategy was conducted to evaluate the association between iron supplementation, hemoglobin levels and/or serum ferritin, and the risk of developing GDM. There were few studies of which only three were RCTs with exposure to the use of iron supplementation and information on iron biomarkers (ferritin and / or hemoglobin).

The association investigated in this review has biological plausibility. Iron has a high oxidation capacity and its free form can catalyze the formation of free radicals which may lead to cellular damage, also known as oxidative stress. It is known that pregnancy by itself is a condition that favors the occurrence of oxidative stress because the placenta is rich in mitochondria and also for the fact that the transition metals, especially iron, are particularly abundant in the placenta, which would already boost the production of free radicals²⁸. Thus, one of the suggested mechanisms involves the formation of the hydroxyl radical that can damage β -cell membranes, affecting the synthesis and secretion of insulin by the pancreas²⁸.

Another proposed mechanism would be more peripheral. The deposition of iron in the muscle would damage the muscle tissue, which would consequently lead to a decrease in glucose uptake. In addition, insulin would be responsible for

stimulating iron uptake by the cell, which could lead to an even greater accumulation of cellular iron, forming a sort of vicious cycle, that could induce insulin resistance and diabetes mellitus^{29, 30}.

In this review we found a positive association between hemoglobin and ferritin levels and increased risk of developing GDM based on longitudinal cohort and case-control studies; however, the same association was not found in randomized controlled trials. Researchers have suggested that the associations between hemoglobin and ferritin, and the risk of GDM are significantly positive when measured in the first trimester of pregnancy³¹, however, only one study evaluated hemoglobin in the first trimester²¹ and showed a strong association with relative risk of 1.76 (95% CI = 1.26-2.46).

Among the reasons for the differences found in the types of studies, the methodological aspects stand out. ECR is a type of study very similar to prospective cohort studies, with the difference that its design allows removing several biases, such as selection bias and confounding factors, since the treatment and control groups are allocated using random techniques and the characteristics are similarly distributed in both groups. However, the RCTs included in this review presented important methodological problems that may have compromised their ability to assess the causality between iron supplementation, elevated hemoglobin and ferritin, and the development of GDM.

Among the problems found, there was no blindness of participants and staff involved in the study and there were failures in concealment of the random sequence of the intervention^{15, 26}, being that in one of them¹⁵ the envelopes of the participants were not numbered and the person responsible for the allocation knew the order of the envelopes and could have violated the allocation. In this same study, the measure of effect found may have been diluted by the fact that many participants in the control group developed anemia and were therefore relocated in the intervention group¹⁵. In addition, Ouladsahebmadarek et al., 2011, did not provide a description for most of the evaluated domains, not allowing precise judgment regarding the quality of the presented results²⁷.

Regarding observational studies, in the case-control studies, the selection bias was the most important one, mainly regarding the representativeness. Not

presenting information on sample calculation and power^{23, 24}, one of them performed the collection of hemoglobin and ferritin only in the third gestational trimester, not guaranteeing the temporality criterion in relation to the development of GDM²³. Besides, one of the included studies selected the cases and controls regarding the exposure²⁴.

Although the cohort studies also showed a positive association with iron supplementation and DMG, they had significant problems regarding sample selection, one of them used a convenience sample and did not report information on losses and refusals. Furthermore, it did not specify the trimester of collection of biochemical parameters²². Ardalib et al, 2012 did not use important confounding variables in the adjustment (maternal age, parity) and did not exclude anemic women from the sample, impairing the main criterion of temporality²¹.

Some limitations related to the revised data and the review process need to be considered. Regarding the reviewed studies, we identified that there was no standard for the hemoglobin and/or ferritin collection in the trimester of pregnancy, which did not allow us to evaluate the dose-response effect of these parameters on the use of iron supplementation. The time of use, period of onset and dosage of iron supplement was also different between the RCTs evaluated. In relation to how the review was conducted, a possible publication bias cannot be ruled out.

This review, unlike other existing ones^{31, 32}, used as an inclusion criterion the presence of at least one hematological parameter of iron (hemoglobin and/or ferritin) commonly required during antenatal care and, as exposure, the use of iron through supplements, not iron derived from diet. In addition, this is the only review on the topic that has included observational and interventional studies.

Conclusion:

Based on the studies included in this review and due to the important methodological problems pointed out, it was not possible to conclude about the association between iron supplementation and GDM.

References

1. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes research and clinical practice. 2013.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Pré-natal e Puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. 2006;5.
3. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(1):25-36.
4. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2008;358(19):1991-2002.
5. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(11):4284-91.
6. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet (London, England). 2009;373(9677):1789-97.
7. Sociedade Brasileira de Diabetes Gestacional. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016.
8. Association American Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012.
9. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes research and clinical practice. 2014;103(2):176-85.
10. Lao T, Chan P, Tam K. Gestational diabetes mellitus in the last trimester—a feature of maternal iron excess? Diabetic medicine. 2001;18(3):218-23.
11. Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. Journal of diabetes and its complications. 2009;23(3):194-8.
12. Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki KH, Pouramir M. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. Journal of Natural Science, Biology and Medicine. 2013;4(2):302.
13. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose? Annals of hematology. 2006;85(12):821-8.
14. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, Ahonen S, Virtanen SM, Luoto R. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. BMJ open. 2012;2(5):e001730.
15. Chan KKL, Chan BCP, Lam KF, Tam S, Lao TT. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes-a randomised placebo-controlled trial. Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009;116(6):789-98.
16. Chen XH, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women - The Camden study. Diabetes care. 2006;29(5):1077-82.
17. Behboudi-Gandevani S, Safary K, Moghaddam-Banaem L, Lamyian M, Goshtasebi A, Alian-Moghaddam N. The relationship between maternal serum iron and zinc levels and their nutritional intakes in early pregnancy with gestational diabetes. Biological trace element research. 2013;154(1):7-13.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate

healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2700.

19. Cochrane. Assessing risk of bias in included studies. 2018 [Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies>].
20. Study Quality Assessment Tools: National Institutes of Health [Internet]. 2014. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
21. Ardabili NS, Kariman N, Fathali AH, Alavi Majd H. Hemoglobin level during the first trimester of pregnancy in gestational diabetes. *Ginekologia polska*. 2012;83(12):929-33.
22. Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in chinese women. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(5):807-12.
23. Javadian P, Alimohamadi S, Gharedaghi MH, Hantoushzadeh S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta medica Iranica*. 2014;52(5):385-9.
24. Ozyigit EA, Ugur M, Unlu S, Ozaksit G, Avsar F. The Effect of Oral Iron Supplementation on the Glucose Metabolism in Non-Anemic Pregnant Women: A Prospective Case-Control Study. *Uhod-Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2008;18(3):155-62.
25. Rawal S, Hinkle SN, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert PS, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia*. 2017;60(2):249-57.
26. Kinnunen TI, Luoto R, Helin A, Hemminki E. Supplemental iron intake and the risk of glucose intolerance in pregnancy: re-analysis of a randomised controlled trial in Finland. *Maternal and Child Nutrition*. 2016;12(1):74-84.
27. Ouladsahebmadarek E, Sayyah-Melli M, SiminTaghavi, Abbasalizadeh S, Seyedhejazi M. The effect of supplemental iron elimination on pregnancy outcome. *Pakistan journal of medical sciences*. 2011;27(3):641-5.
28. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5 Suppl 2):1700s-8s.
29. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-54.
30. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes care*. 2007;30(7):1926-33.
31. Fernandez-Cao JC, Aranda N, Ribot B, Tous M, Arija V. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Maternal & child nutrition*. 2017;13(4).
32. Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The Relationship Between Body Iron Status, Iron Intake And Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(2).

Table 1. Description of the articles included in the systematic review. Cohort study (N= 2) and case-control (N= 3).

Author Year Study design	Country Sample size Health service	Gestation al week diagnosis GDM/OG TT	Biomarker of iron, trimester collected	Exposure (hemoglobin)	Exposure (ferritin)	Control for confounding
Ardabili et al. ²¹ 2012 Cohort	Iran N=700 Hospital	24-28	Hemoglobi n 1 ^o trimester	RR _{crude} = 3.94 (CI= 1.74 – 8.95) RR _{adjusted} = 1.76 (CI= 1.26 – 2.46)	NA	BMI, duration of iron supplementatio n
Lao et al. ²² 2002 Cohort	China N=730 Hospital	28-30	Hemoglobi n First visit antenatal	OR _{crude} = 1.87 (CI= 1.18-2.96) - highest vs lowest quartiles OR _{adjusted} = 1.73, CI= 1.08, 2.78	NA	BMI, maternal age, parity
Javadian et al. ²³ 2014 Case-control	Iran N=102 Hospital	24-28	Hemoglobi n and ferritin 3 ^o trimester	Hb case= 12.9+0.1 Hb control = 12.2+0.1 (p=0,005)	Case= 31.22+15.44 vs Control= 24.76+8.94 (p= 0.012)	BMI, gestational age, maternal age
Özyigit et al. ²⁴ 2008 Case-control	Turkey N=58 Polyclinic	24-28	Hemoglobi n and ferritin -	Exposed group = 12.3 +-1.3 Control group = 12.1 +-1.04	Exposed group = 16.5 +- 6.9 Control group = 12.5 +-9.7	BMI, age, parity
Rawal et al. ²⁵ 2016 Case-control	Unites States N=321 Clinical centers	10-14 and 15-26	Ferritin 2 ^o trimester	NS	OR _{crude} = 3,06 (CI= 1,27 – 7,34) 15-26 weeks - highest vs lowest quartiles OR _{adjusted} = 3.95 (CI= 1.38 - 11.30) - weeks - highest vs lowest quartiles	BMI, parity, education, family history of diabetes

GDM: gestational diabetes mellitus, OGTT: oral glucose tolerance test, RR: relative risk, OR: Odds ratio, CI: confidence interval of 95%, Hb: hemoglobin, IMC: Body mass index, NA: not applicable

Table 2. Description of the articles included in the systematic review. Randomized placebo-controlled trial (N=3).

Author	Health service, Gestational week diagnosis GDM	Experimental group, dose, duration, trimester	Control group, dose, duration, trimester	Outcomes
Year				
Country				
Chan et al. ¹⁵	Hospital 28-30 and 36 gestational weeks	N=565	N=599	There was no significant difference in the incidence of GDM among women in the control and experimental groups at 28 or 36 weeks (OR: 1.04, CI=0.7 - 1.53)
2009		60 mg of iron supplement daily	Placebo	
China		Duration: minimum of 12 weeks (from 16 - 28 weeks) 1 st trimester	Duration: minimum of 12 weeks (from 16 - 28) 1 st trimester	
Kinnunen et al. ²⁶	Primary health care Diagnosis obtained through medical records	N=1461	N=1451	There was no significant difference in the incidence of GDM among women in the control and experimental groups (11.0 vs. 13.0%, p= 0.12)
2016		50mg elemental iron twice a day only if Hb fell below 100 g/L. Continue supplementation 2 months or until their Hb increased to 110 g/L	100 mg elemental iron during pregnancy	
Finland		Duration: through- out the pregnancy 2 nd trimester	Duration: until delivery All trimester	
Ouladsahebmadarek et al. ²⁷	Hospital Not described	N=480	N=480	There was no significant difference in the incidence of GDM among women in the control and experimental groups (0.5% GDM iron group and 0.8% placebo group, p=0.67).
2011		30 mg elemental iron	Placebo	
Arab Emirates		Duration: 13 weeks 1 st trimester	Duration: 13 weeks 1 st trimester	

GDM: gestational diabetes mellitus, OR: Odds ratio, CI: confidence interval of 95%, Hb: hemoglobin

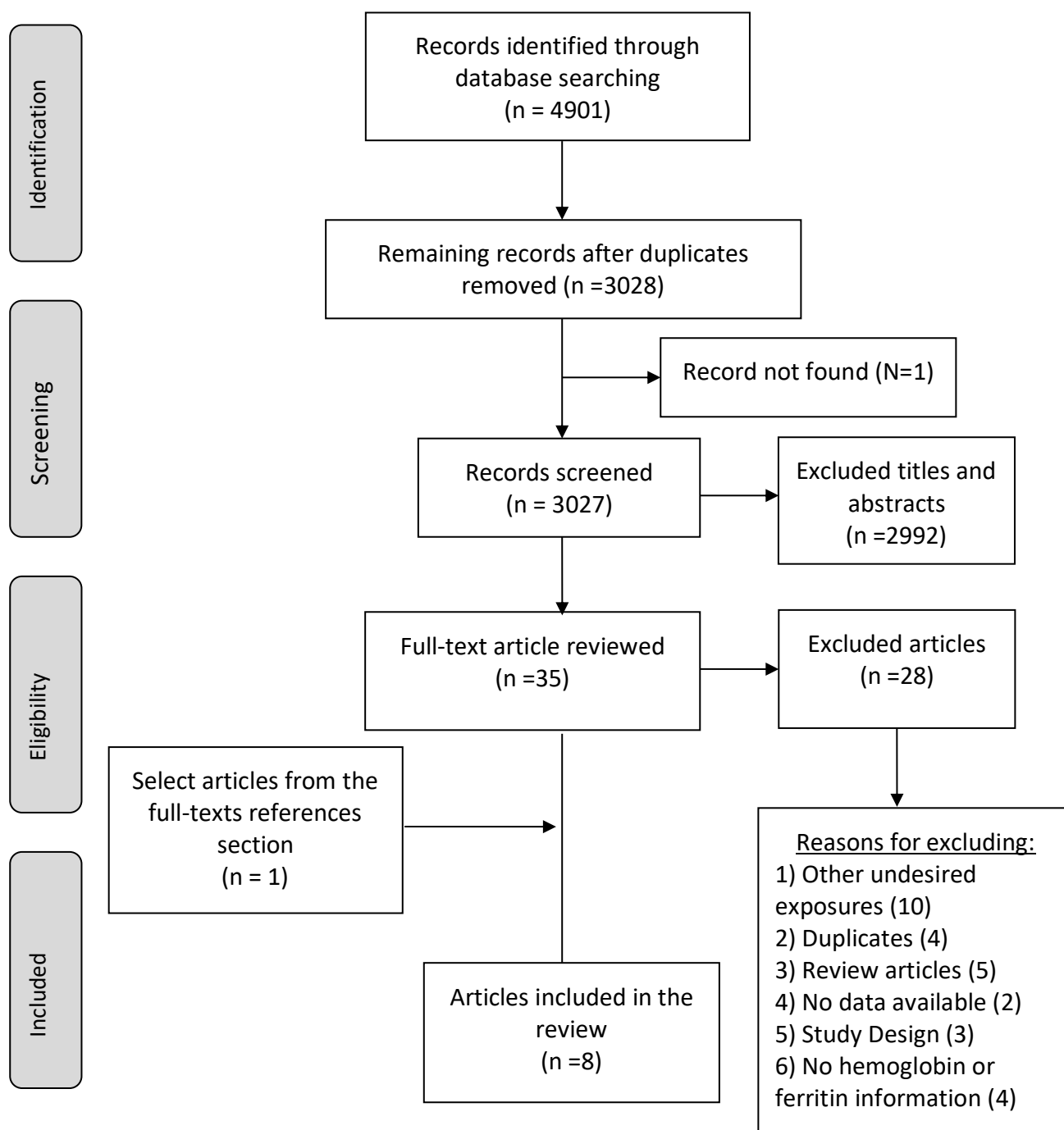


Figure 1. PRISMA flow chart of search strategy and selection process.

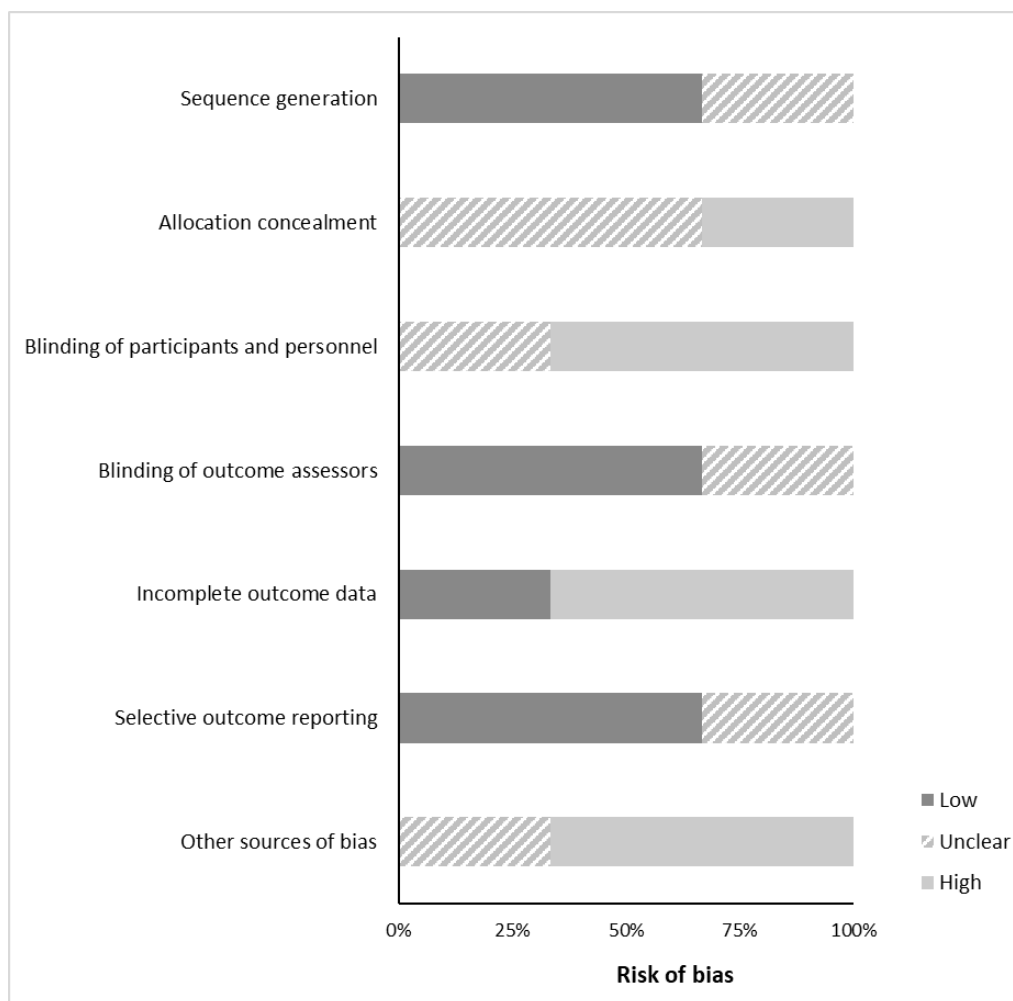
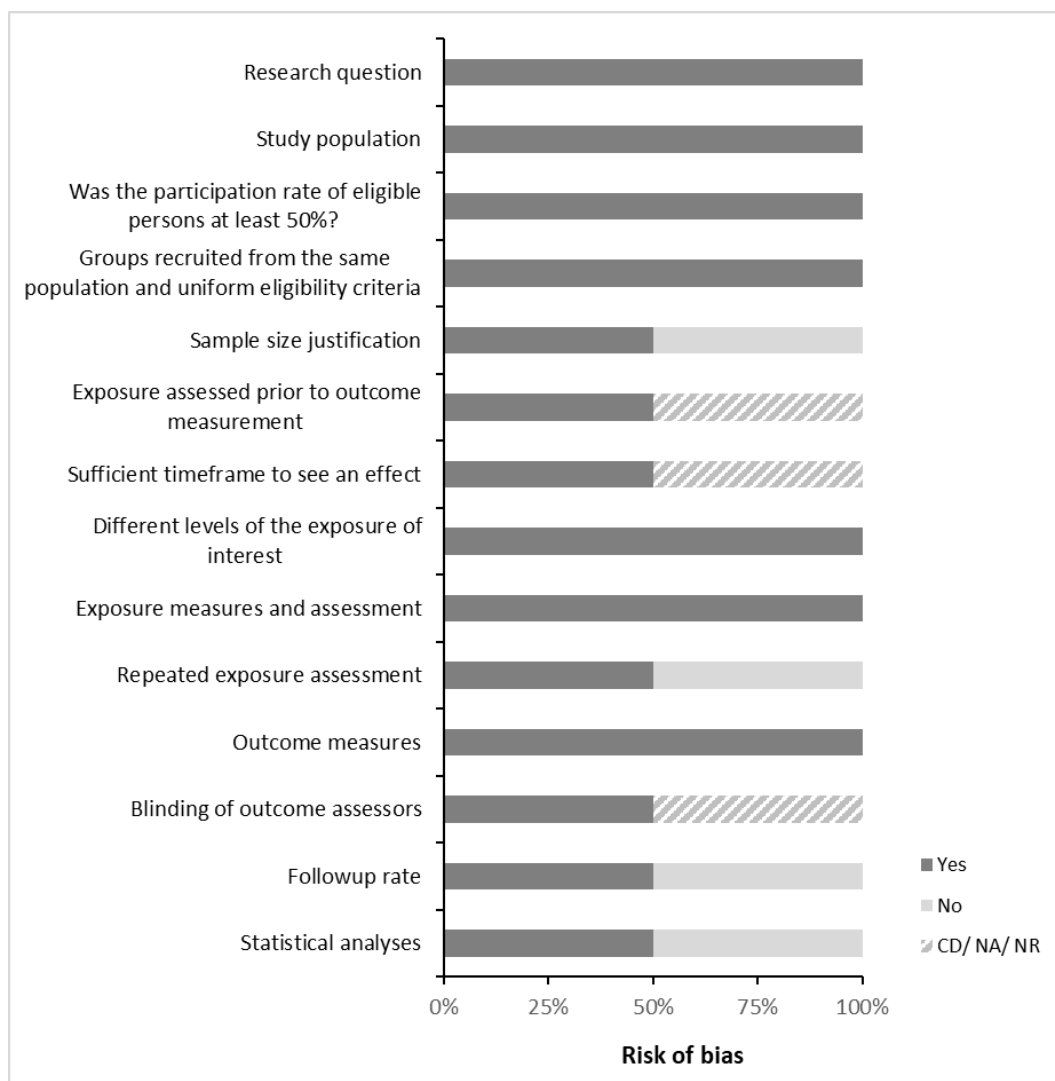
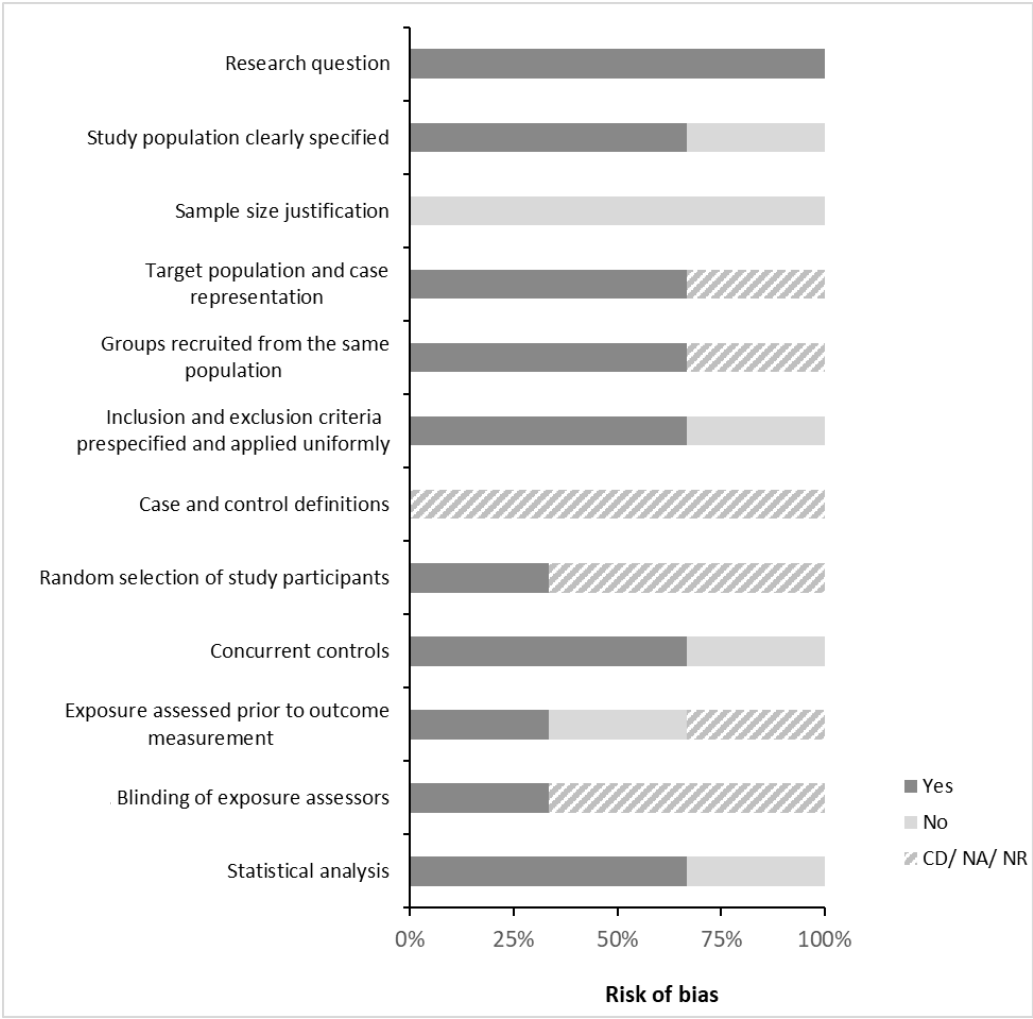


Figure 2. Graphical representation of risk of bias assessment of the Randomized Clinical Trials included in the review (N = 3). Source of bias risk assessment: Cochrane Collaboration tool ¹⁹.



CD cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported.

Figure 3. Graphical representation of risk of bias assessment of the Cohort Studies included in the review (N = 2). Source of quality assessment: National Institutes of Health (NIH) ²⁰.



CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported.

Figure 4. Graphical representation of risk of bias assessment of the Case-Control Studies included in the review (N = 3). Source of quality assessment: National Institutes of Health (NIH)²⁰.

Suplementação com ácido fólico em gestantes é menor entre as mulheres com piores condições financeiras

Estudo realizado pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (UFPel) revela que as mulheres mais pobres utilizam menos ácido fólico que aquelas com melhores condições financeiras. Os resultados fazem parte da tese de doutorado da farmacêutica e mestre em epidemiologia Vanessa Iribarrem Avena Miranda, orientada pela professora Andréa Homsí Dâmaso e co-orientada pelas professoras Marysabel Pinto Telis Silveira e Tatiane da Silva Dal Pizzol, que teve como tema “Suplementação de vitaminas e minerais em gestantes e Diabetes Mellitus Gestacional”.

O estudo foi conduzido com os dados de todas as mães (n=4270) participantes da Coorte de Nascimentos de 2015, e revelou que 30% das mulheres não utilizaram ácido fólico e suplementos de ferro durante a gestação, sendo que as mais pobres, geralmente em maior vulnerabilidade social, foram as que utilizaram menos ácido fólico, apontando desigualdade socioeconômica a favor das mais ricas. Já no caso do ferro, ocorre o contrário, ele foi mais utilizado pelas mais pobres, que geralmente estão em maior risco de deficiências nutricionais, demonstrando assim o alcance desta importante política de saúde pública tem adquirido. Neste mesmo estudo foi investigada a possível associação do uso de suplementos de ferro de rotina, em gestantes sem anemia, com o aumento do risco de desenvolver diabetes mellitus gestacional, porém não foi encontrada associação.

A pesquisadora salienta que os benefícios da suplementação de ferro e ácido fólico durante o pré-natal são bem conhecidos. O uso de ferro de rotina previne a anemia e o ácido fólico atua na prevenção de defeitos no tubo neural. Portanto, o Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF), recomenda a suplementação diária oral de ferro e ácido fólico como parte da assistência pré-natal, com o objetivo de reduzir as deficiências desses micronutrientes. A suplementação medicamentosa de ferro e de ácido fólico deve durar toda a gestação e deve ser iniciada o quanto antes possível, independentemente do tempo de

gravidez. Cabe salientar que estes compostos estão disponíveis gratuitamente nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde em Pelotas e em todos os municípios do Brasil.