

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

ALUANA REZENDE PAROLA

**AVALIAÇÃO TRANSVERSAL DOS NÍVEIS DE
FERRITINA SÉRICA NO SEGUNDO E TERCEIRO
TRIMESTRES GESTACIONAIS
EM PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPSIA E
DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL**

Belo Horizonte

2013

ALUANA REZENDE PAROLA

**AVALIAÇÃO TRANSVERSAL DOS NÍVEIS DE
FERRITINA SÉRICA NO SEGUNDO E TERCEIRO
TRIMESTRES GESTACIONAIS
EM PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPSIA E
DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Antônio Carlos Vieira Cabral.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG**

2013

P257a Parola, Aluana Rezende.
Avaliação transversal dos níveis de Ferritina Sérica no segundo e terceiro semestres gestacionais em portadoras de Pré-eclâmpsia e Diabetes Mellitus Gestacional [manuscrito]. / Aluana Rezende Parola. - - Belo Horizonte: 2013. 43f.
Orientador: Antônio Carlos Vieira Cabral.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Ferritinas. 2. Diabetes Gestacional. 3. Pré-Eclâmpsia. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Cabral, Antônio Carlos Vieira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WQ 248



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

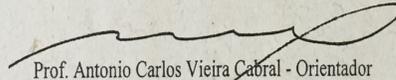
FOLHA DE APROVAÇÃO

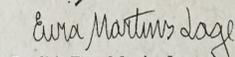
Avaliação transversal dos níveis de ferritina sérica no segundo e terceiro trimestres gestacionais em portadoras de pré eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional.

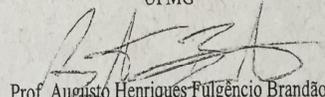
ALUANA REZENDE PAROLA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 18 de dezembro de 2013, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Antonio Carlos Vieira Cabral - Orientador
UFMG


Prof(a). Eura Martins Lage
UFMG


Prof. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
UFMG

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2013.

Aos meus familiares e amigos,
que tantas vezes abdicaram de seu tempo
para me ajudar em minhas análises estatísticas deste mestrado
e que tantas vezes deixaram seus afazeres de lado
para me apoiar nesta empreitada.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pelos ensinamentos pela paciência e perseverança.

A todos os familiares, que compreenderam minha ausência, em função de meus estudos.

Aos amigos, que tantas vezes me apoiaram e me incentivaram nesta caminhada, principalmente aos que estiveram ao meu lado e puderam me ajudar a viabilizar este projeto.

Meu MUITO OBRIGADA a todos que de alguma forma contribuíram para o meu êxito!!!

RESUMO

O ferro como potente pró-oxidante é responsável pela indução de estresse oxidativo, com consequente lesão endotelial, sendo um dos participantes na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. O acúmulo do ferro em células beta-pancreáticas também pode ser responsável pela lesão dessas células, gerando resistência à insulina e, conseqüentemente, o diabetes gestacional. Este estudo tem como objetivo identificar, no segundo e terceiro trimestres gestacionais, a concentração média de ferritina em um grupo de gestantes saudáveis, comparativamente a dois grupos de gestantes portadoras de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Trata-se de desenho transversal, de modo que foi coletada de forma isolada a ferritina em três grupos: portadoras de pré-eclâmpsia, portadoras de diabetes gestacional e grupo-controle. A média e os desvios-padrão das ferritinas foram realizados inicialmente por análise de variância (ANOVA) e a comparação entre os grupos foi feita pelo teste t de Student e posteriormente foram aplicados testes não paramétricos. Os resultados revelaram médias da ferritina no grupo-controle de 22 ng/mL, no grupo das pacientes portadoras de diabetes gestacional de 27 ng/mL e no grupo das portadoras de pré-eclâmpsia de 33 ng/mL. Na comparação entre os grupos observou-se que o valor de p não foi estatisticamente significativo nos grupos. Concluiu-se que este desenho de pesquisa não foi capaz de evidenciar a significância do valor da ferritina isolada. Para isso, sugere-se a realização de novos estudos com metodologias diferentes e com o mesmo propósito.

Palavras-chave: Ferro. Ferritina sérica. Diabetes *mellitus* gestacional. Pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

The iron as a potent pro-oxidant is responsible for the induction of oxidative stress, with consequent endothelial injury, one of the patients in the pathophysiology of preeclampsia. The accumulation of iron in pancreatic beta-cells may also be responsible for the damage these cells can produce insulin resistance and consequently gestational diabetes. This study aims to identify, in the second and third trimesters, the average concentration of ferritin in a group of healthy pregnant women, compared to two groups of pregnant women with gestational diabetes and preeclampsia. It is cross-sectional design, so that was collected in isolation ferritin into three groups: women with preeclampsia, women with gestational diabetes and control group. First, the mean and standard deviations of ferritins were performed by analysis of variance (ANOVA) and comparison between groups was performed by Student's t test and after that, nonparametric test was applied. The results revealed mean ferritin in the control group of 22 ng / mL in the group of patients with gestational diabetes to 27ng/mL and the group of women with preeclampsia than 33 ng / mL. In the comparison between the groups showed that the p value was not statistically significant in groups. It was concluded that this study design was not able to demonstrate the significance of the value of ferritin alone. For this, it is suggested that further studies with different methodologies and with the same purpose.

Key words: Iron, serum ferritin, Gestational *mellitus* diabetes, preeclampsia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes
ANOVA	Análise de Variância
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FUNDEP	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa
HC	Hospital das Clínicas
HELLP	<i>Hemolytic anemia; elevated liver enzymes; low platelet count</i>
IASPDG	<i>International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OH	Radical hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde
PE	Pré-eclâmpsia
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIBH	Centro Universitário de Belo Horizonte
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura

FIGURA 1 - Reação de oxidação mediada pelo ferro na indução do estresse oxidativo.....	14
--	----

Gráficos

GRÁFICO 1 - <i>Boxplot</i> representando a média dos valores de ferritina nos grupos.....	28
GRÁFICO 2 - <i>Boxplot</i> – teste t- grupos 1 e 2.....	29
GRÁFICO 3 - <i>Boxplot</i> – teste t – grupos 1 e 3.....	30
GRÁFICO 4 - <i>Boxplot</i> - teste não paramétrico comparando os três grupos.....	32

Quadros

QUADRO 1 – Resumo dos critérios de diagnóstico e limiares dos valores de glicemia para diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	22
QUADRO 2 – Critérios e limites de glicemia para o diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição das pacientes conforme faixa etária.....	18
TABELA 2 - Distribuição das pacientes pela idade gestacional na coleta de sangue.....	19
TABELA 3 - Distribuição das pacientes por paridade.....	19
TABELA 4 - Distribuição das pacientes por raça (cor).....	20

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3 OBJETIVO.....	17
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	18
4.1 Pacientes.....	18
4.1.1 Critérios de inclusão.....	20
4.1.2 Modificado do diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia e eclampsia - <i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2002)</i>	21
4.1.3 Parecer ético.....	25
4.2 Métodos.....	25
4.2.1 Coleta de sangue.....	25
4.2.2 Dosagem da ferritina.....	25
4.2.3 Método estatístico.....	27
5 RESULTADOS.....	28
6 DISCUSSÃO.....	31
7 CONCLUSÃO E SUGESTÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXO E APÊNDICES.....	37

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

1 INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia e diabetes gestacional são duas intercorrências clínicas com grande relevância na prática obstétrica. Suas consequências podem ser catastróficas para o binômio mãe-feto. Atualmente, apesar de tantas pesquisas a respeito dessas doenças, muito ainda existe a ser descoberto. Por esse motivo, por achar que posso contribuir com mais um dado que possa auxiliar na predição dessas doenças, interessei-me por realizar este estudo. Assim que finalizei a residência em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Odete Valadares, iniciei minha segunda residência em Medicina Fetal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e tive a oportunidade e a felicidade de entrar para as linhas de pesquisa sobre pré-eclâmpsia dirigidas pelo Prof. Dr Antônio Carlos Vieira Cabral, na pós-graduação em Saúde da Mulher, e dessa forma, consegui viabilizar esta pesquisa.

O interesse sobre essas intercorrências gestacionais é motivado não só pela importância, mas também pela minha vontade de exercer a docência. Desde a época em que era acadêmica de Medicina, tinha interesse em me tornar professora. Fazia parte de ligas acadêmicas, grupos de trabalho e pesquisa na universidade em que me formei, a Universidade do Grande Rio. Tive ainda ao meu lado uma das minhas maiores incentivadoras, minha mãe, que tem o dom de lecionar, e por quem aprendi a ter orgulho e admirar, pelo incrível trabalho que ela fazia com os alunos do ensino médio do Colégio Militar Tiradentes, em Governador Valadares. Hoje tenho o prazer de seguir seus passos.

Iniciei minha experiência docente no Hospital das Clínicas UFMG, ao lecionar para duas turmas de Ginecologia da Faculdade de Medicina no Ambulatório Jenny Faria. Logo depois fui convidada para ser preceptora dos residentes na Maternidade Odete Valadares e, em seguida, preceptora dos alunos do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH).

E para complementar minha docência, fui motivada pelas pesquisas, em que uma

delas culminou com a defesa desta dissertação de mestrado. Espero que, dessa forma, eu possa trazer alguma contribuição à comunidade científica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O ferro é um mineral necessário à síntese do grupo heme, que junto com a protoporfirina forma a hemoglobina. Além disso, participa da formação da mioglobina e age como cofator na ação de diversas enzimas (MILMAN, 2006).

A anemia por deficiência de ferro é um estado carencial em que os níveis de hemoglobina se encontram abaixo de 10,5 a 11 g/dL. Observa-se que durante a gestação os limites de referência inferiores são mais baixos que nas pacientes não grávidas, devido à hemodiluição que acontece como processo natural no curso da gestação. No entanto, os valores de ferritina, que sinalizam as reservas totais de ferro, permanecem acima de 30 microgramas/litro, como verificado em mulheres não grávidas (*CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, 1988*).

A gestante apresenta queda de absorção do ferro no primeiro trimestre gestacional e aumento de cinco e de nove vezes na absorção do ferro nos segundos e terceiros trimestres gestacionais, respectivamente. Apesar desse processo fisiológico, estudos nutricionais demonstraram que a maioria das gestantes tem aporte inadequado de ferro na dieta, o que justificaria a suplementação de ferro em gestantes para suprir a demanda desse mineral (MILMAN *et al.*, 2006).

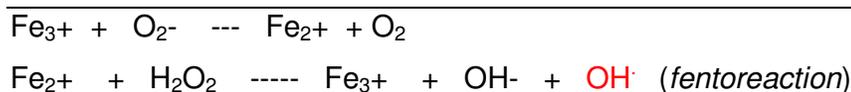
Estudos randomizados e bem controlados provaram que a suplementação rotineira de ferro é capaz de prevenir baixos níveis de hemoglobina durante a gestação, aumento do peso neonatal e prolongamento gestacional (MILMAN; AGGER; NIELSEN, 1991). Esse benefício clínico materno e fetal, porém, ainda apresenta questionamentos, gerando controvérsias entre autores:

É preciso considerar também que, além da comum intolerância gástrica gerada pelo sulfato ferroso, a suplementação oral de ferro pode provocar efeitos deletérios, entre eles a macrocitose induzida pela hematopoese aumentada. Esta

resulta no aumento da viscosidade sanguínea e diminuição da perfusão placentária (AL-GUBORY; FOWLER; GARREL, 2010), podendo teoricamente levar a quadro de crescimento intrauterino restrito (CIUR).

O ferro é o mineral de ação pró-oxidante mais intensa conhecida e possíveis lesões oxidativas por ele induzida podem ainda não ter sido satisfatoriamente estudadas. A relação do ferro com o estresse oxidativo se dá a partir do ciclo Haber-Weiss, que envolve a reação apresentada na FIG. 1, denominada de *fentonreaction*. Essa reação é geradora de radical livre - radical hidroxila (OH) -, de potencial lesivo à estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), e promove peroxidação lipídica e lesão endotelial (OUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

FIGURA 1 – Reação de oxidação mediada pelo ferro na indução do estresse oxidativo



Na gravidez, o estresse oxidativo é fator que prejudica a invasão das células trofoblásticas na túnica íntima das artérias espiraladas, gerando hipóxia tecidual placentária e contribuindo para o mecanismo fisiopatológico da pré-eclâmpsia. Também se atribui ao estresse oxidativo a indução da resistência à ação insulínica relacionada ao diabetes gestacional (WORWOOD, 1994).

O nível de ferro no organismo é mais bem avaliado pela dosagem de ferritina sérica e receptores solúveis da transferrina. Em linhas gerais, dosagem de ferritina inferior a 30 µg/L indica baixa quantidade de ferro no organismo e ausência de hemossiderina na medula óssea. Quantidades abaixo de 15 µg/L indicam depleção de ferro orgânico e abaixo de 12 µg/L, deficiência de ferro. Na gestante em início de gravidez são considerados níveis adequados de ferro a concentração de hemoglobina igual ou superior a 11 g/dL e ferritina sérica acima de 30 µg/L (RAJPATHAK *et al.*, 2006).

Evidências comprovam que o ferro participa do metabolismo da glicose. Estudos

já demonstram que a excessiva ingestão de ferro é correlacionada ao desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (QI *et al.*, 2007). Níveis altos de ferritina sérica também já foram correlacionados com o aumento do risco de hipertensão, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG, 2002). Além de aumento da resistência periférica à insulina, o depósito de ferro nas células beta-pancreáticas é capaz de diminuir a secreção de insulina (WILSON *et al.*, 2003).

Particularmente quanto ao risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* gestacional (DMG), os estudos são conflitantes. Coorte chinesa ressaltou aumento nos níveis de ferritina sérica em gestantes portadoras de DMG, inclusive demonstrando que a deficiência de ferro durante a gestação seria um fator protetor contra o aparecimento de DMG (LAO *et al.*, 2002; LAO; HO, 2004). Coorte envolvendo somente mulheres caucasianas não encontrou essa mesma relação (PALMA *et al.*, 2008). Mais recentemente, Bo *et al.* (2009), em estudo envolvendo 1.000 gestantes italianas, verificaram que a suplementação oral com ferro durante a gestação aumenta o risco de DMG; entretanto, o próprio autor declarou que não investigou essas pacientes quanto aos valores de ferritina sérica (BO *et al.*, 2009).

A placenta é um órgão formado por tecidos trofoblásticos extremamente ricos em mitocôndrias, o que leva o metabolismo placentário a consumir 1% do total basal da gestante. É também altamente vascularizada e exposta a altas pressões parciais de oxigênio. A associação desses dois fatores explica, em parte, a geração de superóxidos, uma vez que 5% de todos os elétrons da cadeia respiratória mitocondrial “escapam” das mitocôndrias. Todo esse ambiente favorece a formação das chamadas “espécies reativas de oxigênio” (*reactive oxygen species* - ROS) (CASANUEVA; VITERI, 2003). Por uma reação denominada “*fentonreaction*” o ferro participa na formação de substâncias (radicais livres) envolvidas no estresse oxidativo (FIG. 1).

Além desse processo de liberação do ferro, deve-se considerar que a placenta é, também, um ambiente rico em macrófagos e citocinas, que são capazes de dissociar o ferro da ferritina. A maior quantidade de ferro livre no ambiente

placentário favorece o estresse oxidativo, que é, sabidamente, uma condição desfavorável para a invasão trofoblástica e causadora de lesão endotelial; eventos presentes na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) (WORWOOD, 1994).

O aumento de viscosidade sanguínea induzida pelo aumento dos níveis séricos de hemoglobina leva à diminuição da perfusão placentária, podendo levar à insuficiência da mesma (AL-GUBORY; FOWLER; GARREL, 2010).

3 OBJETIVO

Avaliar, no segundo e terceiro trimestres gestacionais, a concentração média de ferritina em um grupo de gestantes saudáveis, comparativamente a dois grupos de gestantes portadoras de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

No período de janeiro de 2012 a outubro de 2013 foram realizadas as coletas de sangue em 60 gestantes no segundo e terceiro trimestres e que realizavam o pré-natal no ambulatório Jenny Faria da UFMG ou que chegavam por livre demanda no plantão da Maternidade do Hospital das Clínicas desta universidade. Dessas pacientes, 20 eram mulheres sem intercorrências clínicas e/ou gestacionais (grupo A). Um segundo grupo constituído de 20 gestantes apresentava quadro definido de diabetes gestacional (grupo B). Finalmente, um terceiro grupo (grupo C) foi formado por 20 mulheres portadoras de pré-eclâmpsia.

Nas TAB. 1 a 4 visualiza-se a distribuição das pacientes dos três grupos estudados conforme variáveis que exibiam na inclusão do estudo.

TABELA 1 – Distribuição das pacientes conforme faixa etária

Faixa etária (anos)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
18 a 25	16	-	11
26 a 35	4	14	4
Acima de 35	-	6	5
Total	20	20	20

A TAB. 1 mostra a distribuição da faixa etária de acordo com os grupos: controle, portadoras de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Nota-se que as pacientes portadoras de diabetes estão predominantemente entre 26 e 35 anos. Já as pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e os controles estão compreendidos, em sua maioria, na faixa etária entre 18 e 25 anos.

TABELA 2 - Distribuição das pacientes pela idade gestacional na coleta de sangue

Idade gestacional (semanas)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
25 a 30	-	7	1
31 a 35	2	9	5
36 a 40	18	4	14
Total	20	20	20

A distribuição das pacientes pela idade gestacional pode ser percebida na TAB. 2. Na maioria dos controles o sangue foi coletado entre 36 e 40 semanas, cuja demanda pelo serviço de urgência é maior nessa época, provavelmente devido aos sintomas de desconforto do final da gestação e à apreensão em relação ao parto, que é maior a medida de que esse evento se aproxima. Em relação ao grupo de diabéticas (grupo B), houve mais distribuição entre os grupos de idade gestacional, sendo ligeiramente maior entre 31 e 35 semanas, que era a época em que essas gestantes referenciadas chegavam ao nosso serviço ou que as complicações decorrentes do diabetes eram identificadas no pronto-atendimento. Quanto ao grupo C, apurou-se maior frequência no grupo entre 36 e 40 semanas, tendo as coletas sido feitas por livre demanda no plantão da maternidade do HC-UFMG e podem estar associadas à assistência precária na atenção primária, na identificação de fatores de risco e prevenção. Por esse motivo chegavam apresentando quadro de pré-eclâmpsia grave mais tardiamente em nosso serviço.

TABELA 3 - Distribuição das pacientes por paridade

Paridade	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Primípara	14	7	8
Secundípara ou mais	6	13	12
Total	20	20	20

Quanto à TAB. 3, há maior frequência de múltíparas nos grupos B e C, na comparação com o grupo-controle, que tem mais distribuição entre as primíparas.

TABELA 4 - Distribuição das pacientes por raça (cor)

Raça (cor)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Branca	8	4	7
Não Branca	12	16	13
Total	20	20	20

4.1.1 Critérios de inclusão/ exclusão

- a) Gestantes maiores de 18 anos;
- b) gestações únicas;
- c) ausência de malformações fetais;
- d) gestantes sem doenças hepáticas ou hematológicas que pudessem alterar a análise da ferritina;
- e) gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave sem *Hemolytic anemia*; *Elevated Liver enzymes*; *Low Platelet count* (HELLP síndrome);
- f) gestantes com diagnóstico de diabetes gestacional.

A presença de um ou mais dos seguintes critérios classifica pré-eclâmpsia grave:

- a) Sintomas de disfunção do sistema nervoso central:
 - Distúrbios visuais (fotofobia, escotomas, amaurose, vasoespasmos retinianos), cefaleia grave (por exemplo, incapacitante, "a pior dor de cabeça que já tive") ou cefaleia que persiste ou que progride mesmo após o uso de analgésicos;
 - alteração do estado mental.
- b) Elevação grave da pressão arterial:
 - Pressão sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão diastólica ≥ 110 mmHg em duas ocasiões, com pelo menos seis horas de intervalo.
- c) Proteinúria:
 - ≥ 5 gramas em 24 horas;

- d) oligúria <500 mL em 24 horas;
- e) restrição de crescimento fetal;
- f) edema pulmonar ou cianose.

4.1.2 Modificado do diagnóstico e manejo da pré-eclâmpsia e eclâmpsia - *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2002)*

A pré-eclâmpsia clássica é caracterizada pelo aparecimento de hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas. Clinicamente a pré-eclâmpsia pode ser classificada como leve quando os níveis pressóricos atingem nível acima de 140x90 mmHg acompanhados de proteinúria. Ou pode ser classificada como grave se atingir nível pressórico acima de 160x110 mmHg associados a proteinúria grave ou não, podendo ser ou não associados a outros sinais e sintomas associados a lesão de órgão ou de sistemas, conforme descrito anteriormente (ACOG, 2002; *WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP*, 2000).

No presente estudo foram incluídas apenas as pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, uma vez que o intuito era correlacionar a gravidade da pré-eclâmpsia com a gravidade da disfunção endotelial e estresse oxidativo associado ao ferro como causador dessa disfunção. Excluíram-se as pacientes com síndrome HELLP, pois nesse caso haveria alteração hepática, o que poderia alterar o metabolismo da ferritina.

No tocante ao diagnóstico de diabetes gestacional, foram utilizados dois critérios: em pacientes encaminhadas do posto de saúde, o diagnóstico era realizado a partir do teste clássico duas horas após sobrecarga de 75 g de dextrosol com valores de glicemia superior a 140 mg/dL (critério da Organização Mundial da Saúde - OMS). Nas pacientes diagnosticadas no ambulatório Jenny Faria eram utilizados os critérios da Associação Americana de Diabetes/ *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (ADA/IADPSG)*, que avalia os níveis de glicemia jejum, uma e duas horas após sobrecarga de 75 g de dextrosol. A multiplicidade de sociedades e de associações que advogam vários

critérios diagnósticos pode tornar difícil a uniformização desses critérios. Os critérios aqui adotados foram os da OMS e da ADA, para uniformizar os nossos critérios diagnósticos e facilitar nossa interpretação. Neste trabalho empregaram-se os critérios diagnósticos mais atuais.

No QUADRO 1 acompanha-se a evolução desses critérios no decorrer dos anos.

QUADRO 1 - Resumo dos critérios de diagnóstico e limiares dos valores de glicemia para diabetes *mellitus* gestacional

Organização	Ano	Teste utilizado	Valores anormais	Limiar(maior ou igual a)			
				0 (h)	1 (h)	2 (h)	3 (h)
ADA (excluído o baixo risco*)	2000-2010	50 g TOTG	1	-	130 mg/dL	-	-
					7.2 mmol/L or 140 mg/dL 7.8 mmol/L		
		100 g or 75 g TOTG após jejum de ≥8 hr	2 ou mais	95 mg/dL 5.3 mmol/L	180 mg/dL 10.0 mmol/L	155 mg/dL 8.6 mmol/L	140 mg/dL 7.8 mmol/L (3 hr valores apenas para 100 g test)
IADPSG ADA	2011	75 g TOTG	1 ou mais	92 mg/dL	180 mg/dL	153 mg/dL	-
				5.1 mmol/L	10.0 mmol/L	8.5 mmol/L	
WHO	1999 WHO consulta	75 g TOTG	1	6.1 mmol/L for IGT na gravidez; 7.0 mmol/L for Dx de DM	-	140 mg/dL 7.8 mmol/L para IGT na gravidez; 200 mg/dL 11.1 mmol/L para Dx of DM	-
	2013	75 g TOTG para Dx de GDM	1	5.1 to 6.9 mmol/L (92 to 125 mg/dL)	≥10.0 mmol/L (180 mg/dL)	8.5 to 11.0 mmol/L (153 to 199 mg/dL)	-
		75 g TOTG para Dx de diabetes na gestação	1	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	-	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL) ou amostra isolada de glicemia se ≥11.1 mmol/L (200 mg/dL) na presença de sintomas de diabetes.	-

Fonte: *World Health Organization (WHO, 2013)*.

Historicamente, o termo "diabetes gestacional" tem sido definido como mulheres com aparecimento ou primeiro reconhecimento de intolerância à glicose durante a gravidez (*PROCEEDINGS OF THE 4th INTERNATIONAL WORKSHOP*, 1998). O ACOG continua a usar essa terminologia (ACOG, 2013).

Definições IADPSG: em 2010, a IADPSG, um grupo de consenso internacional com representantes de várias organizações obstétricas e de diabetes, recomenda uma alteração na definição clássica de diabetes gestacional (METZGER *et al.*,

2000). No novo sistema proposto, o diabetes diagnosticado durante a gravidez é classificado como “*overt*” ou “gestacional”. Essa mudança reconhece a prevalência relativamente alta do diagnóstico de diabetes tipo 2 em mulheres não grávidas em idade fértil (COWIE *et al.*, 2010).

Em janeiro de 2011, a ADA aprovou a classificação IADPSG (ADA, 2011) e a reafirmou em 2013 (ADA, 2013).

Em 2013, a OMS recomendou que a hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez fosse classificada como “diabetes *mellitus* na gravidez” ou “diabetes *mellitus* gestacional”. No entanto, os novos critérios da OMS definiram um intervalo de níveis de glicemia para o diagnóstico de diabetes gestacional (os limites inferiores são os mesmos recomendados pela IADPSG) utilizados em 2006 para os critérios diagnóstico da OMS de “diabetes *mellitus* da gravidez” (QUAD. 1) (WHO, 2013).

Essas mudanças na classificação do diabetes diagnosticado durante a gravidez e triagem/ testes de diagnóstico não foram aprovadas pelo ACOG (2013).

Diabetes “*overt*” - um diagnóstico de “*overt*” pode ser feito em mulheres que satisfaçam qualquer um dos seguintes critérios na sua visita de pré-natal inicial:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou
- b) A1C $\geq 6,5\%$ ou
- c) glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), que é posteriormente confirmada por elevação da glicemia de jejum ou A1C, como descrito.

Dependendo da associação adotada para o diagnóstico do diabetes gestacional, há diferentes pontos de corte e diferentes critérios diagnósticos, conforme já dito anteriormente, podendo ser dado o diagnóstico em um ou dois passos. O diagnóstico baseado em dois passos é proposto pela *National Diabetes Data Group* (NDDG); e Carpenter e Coustan são comumente usados nos Estados Unidos e envolvem a administração de um rastreo de 50 gramas de dextrosol ao paciente sem jejum (primeiro passo). Se o nível de glicemia medido uma hora

após a carga é inferior ao limite selecionado (normalmente 130 mg/dL, 135 mg/dL ou 140 mg/dL), a mulher é considerada negativa para diabetes gestacional e não é necessária a realização de algum teste adicional. Se o nível de glicemia é mais alto do que o ponto de corte, é então necessário o segundo teste (segunda etapa) para confirmar o diagnóstico de diabetes gestacional. Esse segundo passo envolve uma curva glicêmica com 100 g de dextrosol (100 gramas teste oral de tolerância à glicose de três horas).

O passo único é proposto pela OMS e pela IADPSG e é comumente utilizado fora dos Estados Unidos para diagnosticar diabetes gestacional. Nessa abordagem são utilizadas medidas da glicemia após duas horas da sobrecarga de 75 gramas de dextrosol administrada a uma mulher em jejum (OMS). Utilizando a abordagem IADPSG, são avaliados o jejum, uma hora e duas horas após sobrecarga de 75 g de dextrosol, sendo necessário apenas um valor alterado para o diagnóstico de diabetes gestacional (*NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH, 2013*). O QUADRO 2 ilustra essa abordagem:

QUADRO 2 - Critérios e limites de glicemia para o diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional

Abordagem	Critérios	Jejum mg/dL	1h mg/dL	2h mg/dL	3h mg/dL
Dois passos (100-gramas dextrosol)	Carpenter and Coustan	95 (5.3 mmol/L)	180 (10.0 mmol/L)	155 (8.6 mmol/L)	140 (7.8 mmol/L)
	NDDG	105 (5.8 mmol/L)	190 (10.6 mmol/L)	165 (9.2 mmol/L)	145 (8.0 mmol/L)
	CDA	95 5.3 mmol/L)	191 (10.6 mmol/L)	160 (8.9 mmol/L)	
Um passo (75-gramas dextrosol)	WHO	126 (7.0 mmol/L)		140 (7.8 mmol/L)	
	IADPSG	92 (5.1 mmol/L)	180 (10 mmol/L)	153 (8.5 mmol/L)	

* CAD: *Canadian Diabetes Association*; IADPSG: *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*; NDDG: *National Diabetes Data Group*; WHO: *World Health Organization*.

4.1.3 Parecer ético

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, recebendo o número de protocolo CAAE-0410.0.203.000-11 (ANEXO A). Todas as mulheres incluídas na pesquisa assinaram o termo de consentimento informado (APÊNDICES A, B).

4.2 Métodos

Neste item são descritos os métodos nos quais se embasou esta investigação.

4.2.1 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi feita por punção de veia periférica em sistema de *vacutainer* estéril. Para a dosagem de ferritina, procurou-se sempre aproveitar a coleta feita para outras dosagens feitas como conduta adotada durante a internação, evitando-se, assim, nova punção à paciente. Caso isso não fosse possível, nova punção foi realizada. Cabe aqui lembrar que independentemente do momento em que foram feitas, as dosagens de ferritina sérica só foram realizadas se a paciente autorizasse assinando o termo de consentimento informado previamente à punção.

4.2.2 Dosagem da ferritina

As dosagens de ferritina sérica foram realizadas de acordo com metodologia própria do laboratório central do HC-UFMG, que se segue.

O material em que se realiza a dosagem da ferritina é o soro e apenas 1,0 mL é suficiente. Esse material deve ser refrigerado e para sua coleta não é necessário jejum. A metodologia empregada é a eletroquimioluminescência. O uso da ferritina é para diagnóstico e avaliação de anemias ferroprivas; diagnóstico e

avaliação de hemocromatoses e marcador de fase aguda.

Em condições normais, cerca de 20% do ferro corporal está reversivelmente ligado à ferritina, em uma forma de estoque intracelular de ferro. O restante se encontra livre ou ligado a hemoglobina, mioglobina, transferrina ou enzimas. A ferritina apresenta peso molecular de 450 kD e é encontrada em vários tecidos como fígado, baço, medula óssea e intestino. Uma única molécula de ferritina pode abrigar até 4.000 átomos de ferro, por conexão com resíduos hidroxifosfatos. A molécula não ligada ao ferro é conhecida como apoferritina. Em casos de necessidade de ferro, este pode ser prontamente disponibilizado da ferritina para uso metabólico. A molécula pode ser encontrada intracelularmente e na corrente sanguínea, sendo um excelente parâmetro para avaliar os estoques de ferro.

A determinação da ferritina é um importante parâmetro para o diagnóstico e acompanhamento terapêutico de processos ferroprivos. Um balanço negativo do ferro (menor oferta do que consumo) diminui os valores da ferritina sérica. Valores inferiores a 12,0 ng/mL são associados a estados clínicos de deficiência de ferro. Durante a terapia de reposição de ferro, os valores indicam o sucesso terapêutico. A determinação é indicada para grupos de risco, como doadores de sangue, gestantes, hemodialisados e crianças. Pacientes anêmicos não ferroprivos tratados empiricamente com ferro ou pacientes geneticamente predispostos podem desenvolver processos de hemocromatose ou siderose secundária, com valores muito elevados. Pacientes em vigência de processo inflamatório (sobretudo crônico) podem exibir valores elevados (a ferritina funciona como proteína de fase aguda, aumentando em níveis). Doença hepática aguda também pode estar associada a níveis extremamente elevados de ferritina, assim como uso de substâncias tóxicas ao fígado.

O valor de referência laboratorial para mulheres na pré-menopausa é de 6,24-137 ng/mL e para mulheres na pós-menopausa, de 11,1-264 ng/mL. No presente estudo o valor de referência utilizado é de 30 ng/mL.

4.2.3 Método estatístico

Trata-se de estudo transversal em que se pesquisa a ferritina em uma amostra isolada de pacientes portadoras de PE e DMG comparadas ao grupo-controle no segundo e terceiro trimestres gestacionais. A seleção das pacientes e a obtenção do material para pesquisa não interferem no prognóstico da gestação nem no parto. Portanto, a pesquisa propriamente dita não incorrerá, em hipótese alguma, em risco adicional para a gestante e seu concepto. Além disso, a realização deste estudo proporcionará melhor entendimento sobre a fisiopatologia da PE e DMG, assim como irá sugerir possíveis riscos da suplementação oral com ferro durante a gestação.

Foram selecionadas 60 pacientes que estivessem em acompanhamento no ambulatório Jenny Farias ou internadas na Maternidade do HC-UFMG. Uma folha de rosto contando os dados da paciente bem como suas informações clínicas foi preenchida manualmente e, posteriormente, transferida para um banco de dados construído no *software Microsoft Excel*®.

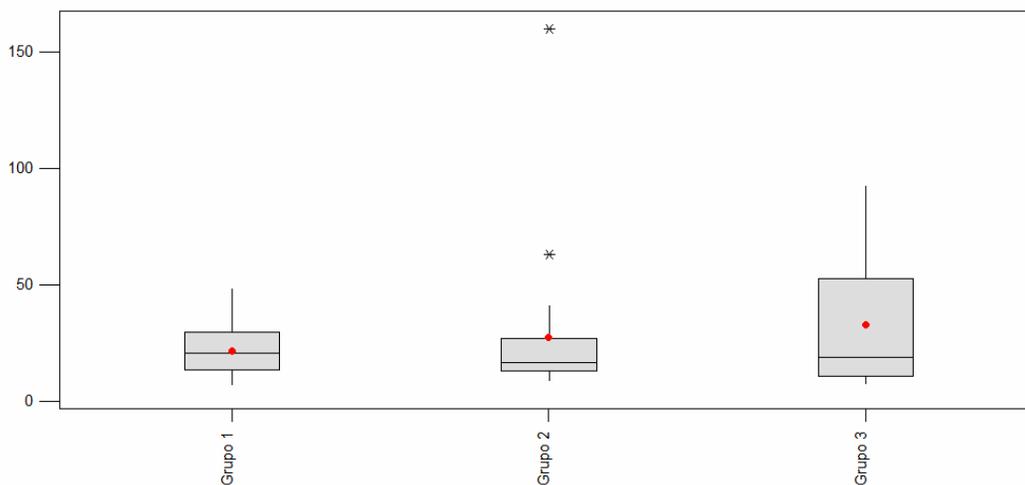
O resultado das dosagens de ferritina sérica foi resgatado junto ao Laboratório Central do HC-UFMG e incluído no mesmo banco de dados.

Inicialmente, foram calculadas as médias das dosagens séricas de ferritina nos grupos A, B e C, bem como seus respectivos desvios-padrão. A diferença entre as médias foi feita a partir da Análise de Variância (ANOVA®) e quaisquer comparações entre grupos foi feita pelo teste T de Student. Para o cálculo das médias e desvios-padrão foi utilizado o *software Microsoft Excel*®. E para a análise das diferenças entre as médias e a comparação entre os grupos foram empregados os testes de ANOVA e T de Student, respectivamente, no MINITAB®. Posteriormente sendo identificado que a nossa amostra não tinha distribuição normal, foram aplicados testes não paramétricos para avaliar a significância.

5 RESULTADOS

A média dos valores de ferritina no grupo 1 - grupo-controle desta pesquisa - foi de 22 ng/mL, abaixo de 30 ng/mL, preconizado neste estudo como ponto de corte para estabelecer reserva de ferro e, assim, avaliar se houve ou não pré-eclampsia ou diabetes gestacional. No grupo 2 (diabetes gestacional), obteve-se média de ferritina de 27 ng/mL, abaixo do ponto de corte; e no grupo 3 (pré-eclampsia) a média de ferritina foi de 33 ng/mL. Os três grupos apresentaram significativo desvio-padrão, o que era esperado, já que os valores de ferritina nos grupos oscilaram muito, de 7,3 a 48,3ng/mL no grupo-controle, 9,0 a 160ng/mL no grupo das diabéticas e de 7,6 a 92,5ng/mL no grupo das portadoras de pré-eclampsia grave (GRAF. 1):

GRÁFICO 1 - *Boxplot* representando a média dos valores de ferritina nos grupos

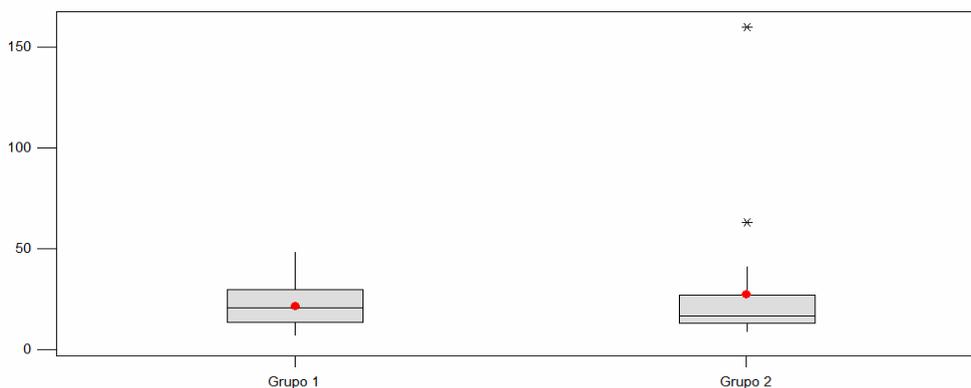


Anova.

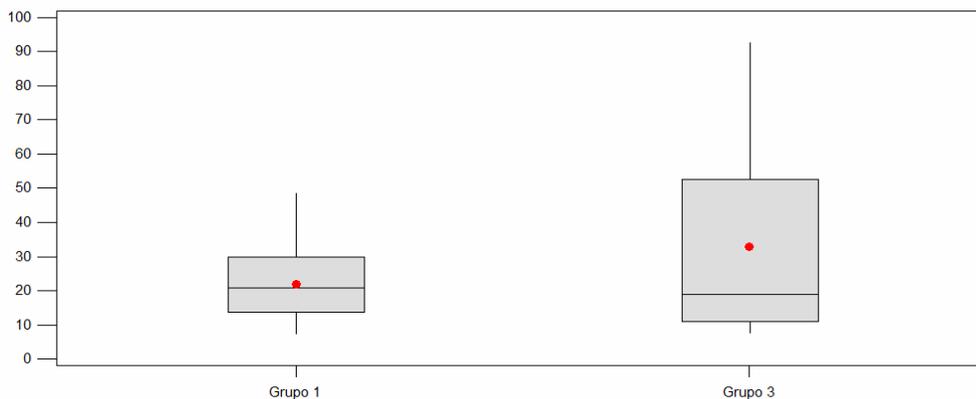
No grupo das diabéticas, houve dois valores discrepantes da média de ferritina, 68 e 160, apresentados como *outliers*, tratados como uma característica inerente à variável estudada, sendo possível a variação da ferritina no grupo estudado. O *output* do MINITAB está representado no APÊNDICE C.

Na comparação entre os grupos não foi encontrada alguma diferença estatisticamente significativa, já que o valor de p foi $> 0,05$ em todas as análises. Na comparação do grupo 1 com o grupo 2, controle com as portadoras de diabetes gestacional, respectivamente, o valor de p foi de 0,48, não sendo estatisticamente significativo. Quando se comparou o grupo 1 com o grupo 3, controles com portadoras de pré-eclampsia, também não se apurou diferença estatisticamente significativa, pois o valor de p foi de 0,13, conforme descrito no *output* do MINITAB no APÊNDICE D. O GRAF. 2 representa os grupos 1 (controles) e 2 (diabéticas). Quando foi aplicado um teste não paramétrico para avaliar a significância podemos perceber também que não houve qualquer significância quando comparamos os três grupos conforme descrito no apêndice E. Esse teste foi aplicado porque a distribuição de nossa amostra seguiu uma distribuição não normal sendo mais adequado para avaliar significância.

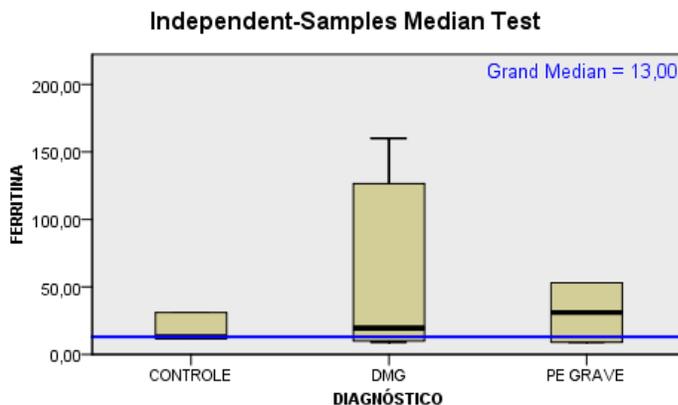
GRÁFICO 2 – Comparação entre os grupos 1 e 2



A mediana dos grupos 1 e 2 está mais próxima do primeiro quartil do que do terceiro, o que nos mostra uma dispersão das observações, já que a variação no valor da ferritina foi observada nos dois grupos, como representado. Pode-se, ainda, inferir os dois *outliers*, característica inerente à variável estudada, como já descrito anteriormente.

GRÁFICO 3 - *Boxplot* – teste t – grupos 1 e 3

O mesmo comportamento teve o grupo 3 (pré-eclampsia) comparado ao grupo 1, em que se observou a mediana próxima do primeiro quartil. Isso revela uma amplitude maior que a distância interquartilica, indicando dispersão dos valores estudados, característica da variável avaliada.

GRÁFICO 4 – *Boxplot*- teste não paramétrico comparando os três grupos

Mantém o mesmo comportamento, em que a mediana no grupo do DMG e controle estão mais próximas do que no grupo da pré-eclampsia, indicando dispersão da variável estudada.

6 DISCUSSÃO

Durante várias décadas a suplementação de ferro vem sendo instituída para todas as gestantes, principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil (MILMAN, 2006). Na literatura médica encontram-se várias evidências de que a suplementação oral com ferro melhora os níveis de hemoglobina e ferritina, não só durante a gestação, como também no pós-parto (YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010). Devido à simplicidade do método e ao baixo custo, o nível de hemoglobina é comumente usado como método de avaliação da quantidade de ferro no organismo. Entretanto, cabe aqui ressaltar que essa não é uma conduta adequada, uma vez que a hemoglobina pode sofrer variações significativas, mesmo na ausência de deficiência de ferro no organismo, sendo, portanto, mais fidedigna a avaliação da ferritina para demonstrar o *status* do ferro corporal.

A intolerância gástrica gerada pelo ferro é inegável e sua suplementação pode gerar outros efeitos nocivos, como macrocitose induzida pelo aumento da hematopoiese levando ao aumento da viscosidade sanguínea e podendo diminuir a perfusão da placenta e teoricamente gerar CIUR (MILMAN; AGGER; NIELSEN, 1991).

Sendo o ferro o mais potente pró-oxidante, sua oxidação pode gerar a liberação de hidroxilas, radicais livres que lesam o tecido endotelial. Esse estresse oxidativo gerado pelo ferro pode prejudicar a invasão trofoblástica, contribuindo para a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Atribui-se também ao estresse oxidativo a indução da resistência à insulina, que está intimamente relacionada ao diabetes gestacional (YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

Estudos já demonstraram que o excesso de ferro está ligado ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, aumento do risco de hipertensão e síndrome metabólica (RAJPATHAK *et al.*, 2006; WILSON *et al.*, 2003). Além disso, foi demonstrado, ainda, que esse acúmulo de ferro nas células pancreáticas pode ser capaz de

diminuir a produção de insulina (QI *et al.*, 2007).

Aumento nos níveis de ferritina em gestantes portadoras de diabetes gestacional foi ressaltado em estudo chinês, que demonstrou que a deficiência de ferro na gestação pode ser um fator protetor contra o aparecimento do diabetes gestacional (LAO *et al.*, 2002; LAO; HO, 2004). Outros autores, porém, acompanhando mulheres caucasianas, não registraram essa correlação (PALMA *et al.*, 2008). Recentemente, Bo *et al.* (2009) notificaram que a suplementação de ferro em gestantes italianas aumentou o risco de diabetes gestacional, não sendo essas pacientes testadas quanto ao nível de ferritina.

Alguns trabalhos mais recentes enfatizaram que o ferro em excesso pode, inclusive, ser danoso ao metabolismo da gestante, aumentando o estresse oxidativo (ADA, 2013), favorecendo teoricamente a incidência de pré-eclâmpsia por lesão endotelial e consequente prejuízo da invasão trofoblástica, mecanismo já explicitado anteriormente.

Na presente investigação foram encontradas algumas dificuldades em relação à captação de pacientes. Por vezes as pacientes não preenchiam os critérios de inclusão ou, quando preenchiam, não queriam participar do estudo. Outro aspecto que se tornou um entrave foram as pacientes portadoras de pré-eclâmpsia grave, que em sua maioria tinham associada a síndrome HELLP, critério de exclusão do nosso estudo.

Outra dificuldade enfrentada foi a sazonalidade de aparecimento de pacientes nos ambulatórios e na emergência, criando situações em que se passavam semanas sem se conseguir coletar uma paciente.

A dosagem da ferritina gerou custos que foram prontamente financiados com recursos provenientes de agências de fomento à pesquisa, gerenciados pela Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa (FUNDEP). Mesmo com toda a documentação correta, sempre havia questionamento por parte do funcionário do laboratório que iria realizar a coleta.

Enfim, pôde-se perceber que a avaliação isolada da ferritina não proporcionou resultado estatisticamente significativo. Um estudo mostrou resultado semelhante, em que foi comparada a isoferritina placentária com a ferritina sérica em gestantes saudáveis comparadas com gestantes portadoras de toxemia pré-eclâmptica, obtendo-se que o valor da ferritina sérica não se mostrou estatisticamente significativo nos dois grupos (MAYMON; BAHARI; MOROZ, 1989). Isso pode ser devido ao fato de que são necessárias dosagens seriadas para melhor correlação da suplementação de ferro com o aparecimento da pré-eclâmpsia e do diabetes gestacional. Os diversos estudos realizados até o momento utilizavam a hemoglobina para avaliar a reserva de ferro e, como já foi discutido aqui, não é o melhor parâmetro. Outros autores sinalizavam a ferritina para melhor fazer essa correlação, mas nenhum estudo usou esse marcador para avaliação.

Sugerem-se novos estudos longitudinais, comparando de forma seriada a ferritina pré-gestacional no primeiro, segundo e terceiro trimestres e fazendo essa correlação nas pacientes portadoras de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia comparadas ao grupo-controle. Podem-se acrescentar também outros marcadores que medem a reserva de ferro, como a transferrina e o ferro total, a fim de ter outros parâmetros de comparação da reserva de ferro e melhor correlação do excesso de ferro com o estresse oxidativo como causador da pré-eclâmpsia e do diabetes gestacional.

7 CONCLUSÃO E SUGESTÃO

Não houve correlação estatística entre níveis de ferritina e intercorrências gestacionais do tipo diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Outros estudos com metodologia diferente e casuística maior devem ser realizados com o mesmo propósito deste.

REFERÊNCIAS

AL-GUBORY, K.H.; FOWLER, P.A.; GARREL, C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. **Int J Bioch Cell Biol**, v. 42, p. 1624-50, 2010.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG. **Modified from diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia**. Practice Bulletin #33, ACOG, January 2002.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG. Practice bulletin n. 137: gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol**, v. 122, p. 406, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 34 (Suppl 1), p. S62, 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 36 (Suppl 1), p. S67, 2013.

BO, S. *et al.* Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 201, p. 158.e1-6, 2009.

CASANUEVA, E.; VITERI, F.E. Iron and oxidative stress in pregnancy. **J Nutr**, v. 133, p. 1700S-1708S, 2003.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. Recommendation to prevent and control iron deficiency anemia in the United States. **MMWR**, v. 47, p. 1-11, 1988.

COWIE, C.C. *et al.* Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1998-2006. **Diabetes Care**, v. 33, p. 562, 2010.

LAO, T.T. *et al.* Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. **Obstet Gynecol**, v. 99, p. 807-12, 2002.

LAO, T.T.; HO, L.F. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 27, p. 650-6, 2004.

MAYMON, R.; BAHARI, C.; MOROZ, C. Placental isoferritin: a new serum marker in toxemia of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 160, n. 3, p. 681-4, Mar. 1989.

METZGER, B.E. *et al.* International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, p. 676, 2000.

MILMAN, N.; AGGER, O.A.; NIELSEN, O.J. Iron supplementation during pregnancy: effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. **Dan Med Bull**, v. 38, p. 471-476, 1991.

MILMAN, N. *et al.* Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy: should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? **Ann Hematol**, v. 85, p. 567-573, 2006. DOI 10.1007/s00277-006-0141-1

MILMAN, N. Iron and pregnancy: a delicate balance. **Ann Hematol**, v. 85, p. 559-565, 2006. DOI 10.1007/s00277-006-0108-2.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. NIH. **Consensus development conference statement diagnosing gestational diabetes mellitus**. March 4–6, 2013. Consenso de diabetes ACOG de agosto 2013.

PALMA, S. *et al.* Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case-control study. **J Epidem Comm Health**, v. 62, p. 120-4, 2008.

PROCEEDINGS OF THE 4th INTERNATIONAL WORKSHOP. Conference on gestational diabetes mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. **Diabetes Care**, v. 21 (Suppl2), p. B1, 1998.

QI, L. *et al.* Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 101-6, 2007.

RAJPATHAK, S.N. *et al.* Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women. **Diabetes Care**, v. 29, p. 1370-6, 2006.

WILSON, J.G. *et al.* Potential role of increased iron stores in diabetes. **Am J Med Sci**, v. 325, p. 332-9, 2003.

WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP. Report in high blood pressure in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, p. S1-S22, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**. August 2013. Disponível em: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html. Acesso em: outubro de 2013.

WORWOOD, M. Laboratory determination of iron status. *In*: BROCK, J.H. *et al.* (eds). **Iron metabolism in health and disease**. WB Saunders, London, pp. 449-476, 1994.

YOUNG, B.C.; LEVINE, R.J.; KARUMANCHI, S.A. Pathogenesis of preeclampsia. **Annu Rev Pathol Mech Dis**, v. 5, p. 173-92, 2010. Doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149.

ANEXO E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0410.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Antonio Carlos Vieira Cabral
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina - UFMG

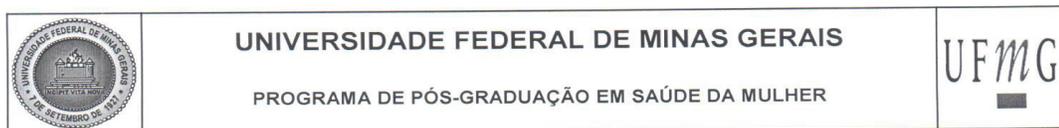
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de novembro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação transversal dos níveis de ferritina sérica em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B – Ata da Defesa



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ALUANA REZENDE PAROLA

Realizou-se, no dia 18 de dezembro de 2013, às 09:00 horas, sala 526 - 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Avaliação transversal dos níveis de ferritina sérica no segundo e terceiro trimestres gestacionais em portadoras de pré eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional.*, apresentada por ALUANA REZENDE PAROLA, número de registro 2012650494, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral - Orientador (UFMG), Prof(a). Eura Martins Lage (UFMG), Prof(a). Augusto Henriques Fulgêncio Brandão (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2013.


Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral (Doutor)


Prof(a). Eura Martins Lage (Doutora)


Prof(a). Augusto Henriques Fulgêncio Brandão (Doutor)

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e esclarecido - casos

Avaliação transversal dos níveis de ferritina sérica em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional

O Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE) é um importante centro de estudos onde são desenvolvidas pesquisas que têm como objetivo aprimorar os métodos de diagnóstico da pré-eclâmpsia e do diabetes *mellitus* gestacional .

A pré-eclâmpsia e o diabetes *mellitus* gestacional são duas doenças graves que acontecem com muitas pacientes durante a gravidez. Existe uma série de teorias que tentam explicar de maneira satisfatória a razão pela qual essas doenças acometem algumas pacientes e a outras não. Recentemente, alguns estudos vêm mostrando que a quantidade de ferro no organismo pode influenciar no aparecimento dessas doenças e é de nosso interesse testar se essa hipótese é válida. Para isso, utilizamos a dosagem de ferritina sérica, um simples exame de sangue que consegue revelar quanto de ferro você tem no corpo.

Como você já sabe, você recebeu o diagnóstico de uma dessas doenças e, nesse momento, estamos convidando você a participar de um estudo. A única coisa que você tem que fazer é permitir que seja feita no seu sangue a dosagem de ferritina sérica. Todo o processo, desde a coleta do sangue até sua análise, será feito por profissionais treinados do Hospital das Clínicas da UFMG. E todos os pesquisadores responsáveis pela pesquisa estarão sempre à sua disposição.

Você tem que ter mais de 18 anos para participar desta pesquisa.

Neste momento, estamos convidando você a participar deste estudo, sendo que sua aceitação ou recusa não implicará alguma vantagem ou benefício para você ou seu filho. Seu acompanhamento no Hospital das Clínicas permanecerá inalterado e seu nome ou da sua criança não serão divulgados de forma alguma. Todos os dados dos seus exames só serão divulgados na forma de publicações científicas ou congressos médicos, sempre mantendo em sigilo seu nome. Só os pesquisadores do CEMEFEE terão acesso aos seus dados. Caso seja de seu interesse, os resultados estarão guardados com o pesquisador e lhe serão entregues assim que você solicitar.

Eu,....., portadora de documento de identidade..... expedido pela....., estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a retirada de uma amostra de meu sangue para pesquisa, sendo dosada a ferritina sérica. Participo voluntariamente deste estudo e estou ciente de que as amostras colhidas não trarão prejuízo à minha saúde ou do meu filho.

Assinatura da paciente:

Data: ___/___/_____

Centro de Medicina Fetal – HC-UFMG – 3409-9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG): (31)3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II, 2º andar - *Campus Pampulha*.

Belo Horizonte MG – CEP: 31270-901.

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e esclarecido - controles

Avaliação transversal dos níveis de ferritina sérica em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional

O Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE) é um importante centro de estudos onde são desenvolvidas pesquisas que têm como objetivo aprimorar os métodos de diagnóstico da pré-eclâmpsia e do diabetes *mellitus* gestacional .

A pré-eclâmpsia e o diabetes *mellitus* gestacional são duas doenças graves que acontecem com muitas pacientes durante a gravidez. Existe uma série de teorias que tentam explicar de maneira satisfatória a razão pela qual essas doenças acometem algumas pacientes e a outras não. Recentemente, alguns estudos vêm mostrando que a quantidade de ferro no organismo pode influenciar no aparecimento dessas doenças e é de nosso interesse testar se essa hipótese é válida. Para isso, utilizamos a dosagem de ferritina sérica, um simples exame de sangue que consegue revelar quanto de ferro você tem no corpo.

Você é uma paciente saudável, não possui pré-eclâmpsia ou diabetes *mellitus* gestacional, mas é interessante para nós comparar os resultados dos seus exames com o das pacientes com alguma dessas doenças. A única coisa que você tem que fazer é permitir que seja feita no seu sangue a dosagem de ferritina sérica. Todo o processo, desde a coleta do sangue até sua análise, será feita por profissionais treinados do Hospital das Clínicas da UFMG. E todos os pesquisadores responsáveis pela pesquisa estarão sempre à sua disposição.

Você tem que ter mais de 18 anos para participar dessa pesquisa.

Neste momento, estamos convidando você a participar deste estudo, sendo que sua aceitação ou recusa não implicará alguma vantagem ou benefício para você ou seu filho. Seu acompanhamento no Hospital das Clínicas permanecerá inalterado e seu nome ou da sua criança não serão divulgados de forma alguma. Todos os dados dos seus exames só serão divulgados na forma de publicações científicas ou congressos médicos, sempre mantendo em sigilo seu nome. Só os pesquisadores do CEMEFÉ terão acesso aos seus dados. Caso seja de seu interesse, os resultados estarão guardados com o pesquisador e lhe serão entregues assim que você solicitar.

Eu,,
portadora de documento de identidade..... expedido
pela....., estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a retirada de
uma amostra de meu sangue para pesquisa, sendo dosada a ferritina sérica.
Participo voluntariamente deste estudo e estou ciente de que as amostras
colhidas não trarão prejuízo à minha saúde ou do meu filho.

Assinatura da paciente:

Data: ___/___/_____

Centro de Medicina Fetal – HC-UFMG – 3409-9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG): (31)3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6.627 - Unidade Administrativa II, 2º andar - *Campus Pampulha*.

Belo Horizonte MG – CEP: 31270-901.

Apêndice C - ANOVA C2

Analysis of Variance for C2

Source	DF	SS	MS	F	P
C1	2	1232	616	0,86	0,430
Error	57	40979	719		
Total	59	42212			

Individual 95% CIs For Mean

Based on Pooled StDev

Level	N	Mean	StDev	-----+-----+-----+-----		
Grupo 1	20	21,92	10,12	(-----*-----)		
Grupo 2	20	27,47	33,72	(-----*-----)		
Grupo 3	20	33,02	30,28	(-----*-----)		
				-----+-----+-----+-----		
Pooled StDev =	26,81		10	20	30	40

Apêndice D - Duas amostras- Teste t e CI: grupo 1 (controle); grupo 2 (diabetes gestacional)

Two-Sample T-Test and CI: Grupo 1(controle); Grupo 2(Diabetes gestacional)

Two-sample T for Grupo 1 vs Grupo 2

	N	Mean	StDev	SE Mean
Grupo 1	20	21,9	10,1	2,3
Grupo 2	20	27,5	33,7	7,5

Difference = mu Grupo 1 - mu Grupo 2

Estimate for difference: -5,55

95% CI for difference: (-21,88; 10,78)

T-Test of difference = 0 (vs not =): T-Value = -0,70 P-Value = 0,488 DF = 22

Duas amostras- Teste –t e CI: Grupo 1;(controle) Grupo 3(Pré eclâmpsia).

Two-sample T for Grupo 1 vs Grupo 3

	N	Mean	StDev	SE Mean
Grupo 1	20	21,9	10,1	2,3
Grupo 3	20	33,0	30,3	6,8

Difference = mu Grupo 1 - mu Grupo 3

Estimate for difference: -11,10

95% CI for difference: (-25,87; 3,67)

T-Test of difference = 0 (vs not =): T-Value = -1,55 P-Value = 0,134 DF = 23

Apêndice E – Distribuição da mediana e representação da significância no teste não paramétrico.

Total N	9
Median	13,000
Test Statistic	,225
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,894

1. At least one cell has an expected value less than one.
2. More than 20% of the cells have expected values less than five.
3. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

Nonparametric Tests

Notes

Output Created	08-DEC-2013 12:23:39
Comments	
Active Dataset	DataSet1
Filter	<none>
Input Weight	<none>
Split File	<none>
N of Rows in Working Data File	62
Syntax	<pre> NPTESTS /INDEPENDENT TEST (FERRITINA) GROUP (DIAGNÓSTICO) MEDIAN(TESTVALUE=SAMPLE COMPARE=PAIRWISE) /MISSING SCOPE=ANALYSIS USERMISSING=EXCLUDE /CRITERIA ALPHA=0.05 CILEVEL=95. </pre>
Resources Processor Time	00:00:00,16
Elapsed Time	00:00:00,14

[DataSet1]

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of FERRITINA are the same across categories of DIAGNÓSTICO.	Independent-Samples Median Test	,894	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

