

# Suplementação de ferro e sua associação com a incidência de diabetes mellitus gestacional

## *Iron supplementation and its association with the incidence of gestational diabetes mellitus*

### ABSTRACT

GARCIA, A. C.; ROSCHEL, H.; RAMOS, S.; BENATTI, F. B. Iron supplementation and its association with the incidence of gestational diabetes mellitus. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 37, n. 2, p. 215-226, ago. 2012.

*Iron requirements are significantly increased during pregnancy, which makes the daily dietary reference intake difficult to achieve through diet. Because iron deficiency may cause iron-deficiency anemia, which increases perinatal mortality, iron supplementation has been broadly adopted as a standard procedure during pregnancy. However, caution should be exercised as recent evidence suggests that iron excess may hamper fetus development and increase the risk for gestational diabetes mellitus (GDM). Literature is still scarce and it is inconclusive on this matter as the risks and benefits of prophylactic iron supplementation during pregnancy are still a source of controversy. However, it is imperative that a greater attention be given to the iron circulating levels individually. This practice would provide a better evaluation of the necessity and dosage determination of iron supplementation during pregnancy, being, therefore, potentially less likely to trigger the excess of iron-induced deleterious effects.*

**Keywords:** Gestational diabetes. Iron supplementation. Iron-deficiency anemia.

ANA CAROLINA GARCIA<sup>1</sup>;  
HAMILTON ROSCHEL<sup>2</sup>;  
SILVIA RAMOS<sup>3</sup>;  
FABIANA BRAGA BENATTI<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Vita.

<sup>2</sup>Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo – USP.

<sup>3</sup>Instituto de Metabolismo e Nutrição Educação.

<sup>4</sup>Disciplina de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.

### Correspondência para:

Fabiana Braga Benatti  
Av. Professor Mello Moraes, 65.  
CEP 05508-030.  
São Paulo – SP.

E-mail: [fabenatti@usp.br](mailto:fabenatti@usp.br).

### Contribuições:

ACG participou da concepção, do desenvolvimento e da escrita do artigo. HR, SR e FBB participaram do desenvolvimento e da escrita do artigo.

## RESUMEN

*La demanda nutricional de hierro aumenta significativamente durante el embarazo siendo difícil alcanzar las dosis diarias recomendadas solamente a través de la alimentación. Dado que la deficiencia de hierro puede causar anemia y aumento de la mortalidad perinatal, la suplementación con hierro ha sido ampliamente utilizada como procedimiento estándar en las mujeres embarazadas. Sin embargo esta práctica debe usarse con cautela porque evidencias recientes sugieren efectos adversos de los niveles altos de hierro, que pueden perjudicar el desarrollo fetal y aumentar el riesgo de la diabetes mellitus gestacional (DMG). Aún no existe acuerdo, en la literatura, sobre la mejor manera de abordar el problema. Los riesgos y beneficios de la suplementación con hierro todavía son materia de debate. Sin embargo, es necesario que se preste más atención, de forma individual, a los niveles de hierro circulante. Esta práctica permitiría una mejor evaluación de la necesidad de suplementación con hierro y de la determinación de la dosis a ser administrada, siendo de esta manera menos factible que se desencadenen los efectos deletéreos causados por el exceso de hierro.*

**Palabras clave:** Diabetes gestacional. Suplementación con hierro. Anemia por déficit de hierro.

## RESUMO

*A demanda nutricional de ferro aumenta significativamente durante a gestação, sendo difícil alcançar a ingestão diária recomendada apenas via alimentação. Como a deficiência de ferro pode ocasionar anemia ferropriva, aumentando a mortalidade perinatal, sua suplementação tem sido amplamente utilizada como procedimento padrão em gestantes. No entanto, tal prática deve ser vista com cautela, pois novas evidências sugerem efeitos adversos dos altos níveis férricos, que podem comprometer o desenvolvimento fetal e aumentar o risco para o diabetes mellitus gestacional (DMG). A literatura não é conclusiva sobre a melhor abordagem ao problema. Os riscos e benefícios da suplementação profilática de ferro ainda são motivo de controvérsia. Entretanto, é imperativo que maior atenção seja dada aos níveis circulantes de ferro de forma individualizada. Essa prática permitiria melhor avaliação da necessidade e da determinação da dosagem da suplementação de ferro durante a gestação, sendo então potencialmente menos passível de desencadear os efeitos deletérios induzidos pelo excesso de ferro.*

**Palavras-chave:** Diabetes gestacional. Suplementação de ferro. Anemia ferropriva.

## INTRODUÇÃO

A gestação se caracteriza por um estado anabólico dinâmico e constante, com ajustes contínuos em relação a diversos nutrientes. Logo, a inadequação da oferta de nutrientes, tanto excessiva como deficiente, durante este período fisiológico, pode implicar o comprometimento da saúde materno-fetal (RIBEIRO et al., 2003).

Acredita-se que a proporção de nutrientes destinados ao feto depende da composição da ingestão dietética da gestante (MOORE; DAVIES, 2004). A deficiência de micronutrientes específicos pode estar relacionada a diversas intercorrências, tais como: aborto, anomalias congênitas, pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas, parto prematuro e baixo peso neonatal (VISNADI, 2004).

Neste sentido, o ferro tem papel fundamental na homeostase orgânica, pois, participa de processos celulares vitais, como o transporte de oxigênio, a produção de energia por meio do metabolismo oxidativo, o crescimento celular mediante a síntese de ácidos nucleicos, a síntese de neurotransmissores cerebrais, além de atuar como cofator em reações enzimáticas e diversos outros processos metabólicos (BARÓN, EVELYN, 2002). De fato, diversos estudos demonstram que a deficiência de ferro durante a gestação pode ocasionar a anemia ferropriva que, em estágios graves, pode implicar no comprometimento do crescimento do feto e na função de diversos órgãos, incluindo o coração, músculo esquelético, o trato gastrointestinal e o cérebro (GUIANG et al., 1998; RAJPATHAK et al., 2006), além de afetar o sistema imune e a capacidade de regulação da temperatura corporal (AGGETT, 2000).

Sabe-se que a demanda nutricional de ferro aumenta significativamente durante o período gestacional, sendo sua ingestão diária recomendada (*Dietary Reference Intakes* - DRI) dificilmente atingida apenas através da alimentação. Assim, a suplementação medicamentosa de ferro tem sido uma medida profilática empregada nesta população e preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

No entanto, a suplementação de ferro durante a gestação deve ser vista com cautela, pois o excesso de ferro pode estar associado a prejuízos para o desenvolvimento dos órgãos, em especial em bebês prematuros. Além disso, estudos têm demonstrado que o excesso de ferro pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes mellitus (DM) durante a gestação: o DM gestacional (DMG). Adicionalmente, diversos estudos epidemiológicos sugerem que não só a suplementação, mas também o aumento da ingestão dietética de ferro (como o ferro heme, principalmente presente nas carnes e em produtos cárneos) podem estar associados ao risco elevado para o desenvolvimento do DM (JIANG et al., 2004; LEE; FOLSOM; JACOBS, 2004; RAJPATHAK et al., 2006; SHAH; FONSECA, 2011) e, conseqüentemente, do DMG (QIU et al., 2011).

Tendo em vista as evidências crescentes que associam o excesso de ferro ao risco aumentado para o desenvolvimento de DMG e considerando os efeitos deletérios da DMG sobre o feto e a mãe, torna-se imperativo a visitação deste tema de maneira mais aprofundada.

Logo, este artigo tem como objetivo revisar a literatura sobre a associação da ingestão excessiva de ferro e o diabetes mellitus gestacional (DMG) e suas possíveis conseqüências para a saúde materno-fetal.

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

O termo diabetes pré-gestacional é empregado nos casos em que o DM é diagnosticado antes da gravidez (MENDONÇA et al., 2000), enquanto o termo diabetes gestacional (DMG) é utilizado

quando se diagnostica uma diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (METZGER; COUSTAN, 1998). O DMG tem sido associado a diversas alterações fetais, tais como a macrossomia e malformações fetais, além de estar relacionado a elevados índices de morbimortalidade perinatal (DORNHORST; ROSSI, 1998; METZGER; COUSTAN, 1998).

Mulheres com DMG podem ainda apresentar complicações na gravidez, tais como pré-eclâmpsia e risco aumentado de desenvolvimento de intolerância a glicose nas gestações subsequentes (DORNHORST; ROSSI, 1998; METZGER; COUSTAN, 1998). Por fim, as mulheres com histórico de DMG apresentam um risco aumentado de desenvolver DM que varia de 20% a 50% em 10 anos após o parto (KIM; NEWTON; KNOPP, 2002; LEE et al., 2007; BELLAMY et al., 2009; FERRARA et al., 2011).

Embora a tolerância à glicose esteja prejudicada na maior parte das mulheres durante a gestação, apenas uma pequena parcela desenvolve DMG. Em todo o mundo, as estimativas de prevalência variam bastante em função dos critérios de diagnósticos utilizados. No Brasil, estima-se que a prevalência do DMG em mulheres com mais de 20 anos atendidas no Sistema Único de Saúde seja de 7,6% (IC95% 6,9-8,4, segundo critérios da OMS), sendo que 94% dos casos apresentam apenas tolerância diminuída à glicose, enquanto 6% apresentam hiperglicemia compatível àquela observada na DM fora da gravidez (BRASIL, 2000).

A idade, a paridade, o tabagismo, o aumento do peso corporal, o aumento no índice de massa corporal (IMC), assim como o DMG anterior são alguns dos fatores que elevam o risco para o desenvolvimento do DMG (SOLOMON et al., 1997; WANG et al., 2000; LANGER et al., 2005; RUDRA et al., 2007). De fato, o desenvolvimento do DMG é mais comum em mulheres com sobrepeso e obesidade do que em mulheres eutróficas (CHU et al., 2007; SALMENZAARA et al., 2010).

De acordo com as normas atualmente estabelecidas pela *American Diabetes Association* (ADA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011) para o diagnóstico de DMG, as gestantes (entre a 24ª e 28ª semanas) devem ser submetidas a um teste de sobrecarga com 75g de glicose, após 8 horas de jejum noturno. A DMG é diagnosticada quando qualquer um dos valores ultrapassarem as seguintes referências: Jejum até 92mg/dL (5,1mmol/l); 1 hora até 180mg/dL (10,0mmol/l); 2 horas até 153mg/dL (8,5mmol/l).

## **DEFICIÊNCIA DE FERRO DURANTE A GESTAÇÃO: POSSÍVEIS REPERCURSSÕES PARA O FETO**

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum no mundo, atingindo dois bilhões de pessoas. Em gestantes, sua prevalência varia entre 30% e 50% (KILBRIDE et al., 1999; STOLTZFUS, 2001; SCHOLL, 2005; RAO; GEORGIEFF, 2007; GEORGIEFF, 2000). Estima-se ainda que mais de 80% das gestantes de países em desenvolvimento não atinjam os requerimentos de ferro na dieta (JAIME-PEREZ; HERRERA-GARZA; GOMEZ-ALMAGUER, 2005).

A deficiência de ferro fetal, que por vezes se estende para o período neonatal, confere risco para o desenvolvimento de estruturas cerebrais uma vez que possui papel fundamental no metabolismo energético neural e glial, na síntese de neurotransmissores e na mielinização (DALLMAN, 1986; YU ET AL., 1986; CONNOR; MENZIES, 1990; DE DEUNGRIA et al., 2000; YODIM; YEHUDA, 2000). A curto prazo, isso pode resultar em disfunção cerebral aguda e, a longo prazo, em comprometimentos cognitivos e motores irreversíveis, incapazes de serem corrigidos pela

suplementação de ferro (LOZOFF et al., 2000; GRANTHAM-MCGREGOR; ANI, 2001; FLEMING, 2002; LOZOFF et al., 2006).

Quatro condições maternas podem levar à deficiência de ferro fetal: anemia ferropriva, tabagismo, hipertensão (resultando em restrição de crescimento fetal) e DM (SIDDAPPA et al., 2007). Dentre elas, a anemia ferropriva é a causa mais comum em todo o mundo, tendo como fatores desencadeantes a ingestão inadequada de ferro, perdas excessivas de ferro devido a infestações parasitárias, hemorragia gastrointestinal crônica e alto teor de fibras dietéticas (RAO; GEORGIEFF, 2007). A concentração de hemoglobina materna  $<85\text{g/L}$  está associada com diminuição dos estoques de ferro fetal (concentração sérica de ferritina do cordão umbilical  $<60\mu\text{g/L}$ ). Quanto mais severa a anemia materna (hemoglobina  $<60\text{g/L}$ ), menores as concentrações de hemoglobina e de ferritina sérica no cordão umbilical (SINGLA et al., 1996).

Sabe-se que a demanda nutricional de ferro aumenta significativamente durante o período gestacional. A ingestão diária recomendada para o ferro durante a gestação aumenta em aproximadamente 50% e está estabelecida em 27mg de ferro por dia. De forma a tentar garantir o aporte deste nutriente ao feto, a absorção de ferro dietético durante este período fica aumentada. Este aumento na absorção de ferro, que se extingue imediatamente após o parto, é um processo muito bem regulado (WEINBERG, 2009). Por exemplo, durante as primeiras 12 semanas de gestação, a absorção do ferro ingerido permanece normal (de 1mg a 1,5mg), enquanto, no segundo trimestre, a absorção de ferro pela mãe aumenta para 5mg e, no terceiro trimestre, para 9mg (BARRETT et al., 1994). Paralelamente, o feto passa a acumular ferro em uma taxa três vezes maior no terceiro trimestre de gestação em relação ao início da gravidez, assumindo valores de 1,35mg/kg de peso fetal, e mantendo um teor médio de ferro de 75mg/kg de peso corporal durante este período (OSKI, 1993). O último trimestre de gestação é, sem dúvida, um período crítico, já que aproximadamente 60% do conteúdo total de ferro corporal é formado nos últimos três meses (RAO; GEORGIEFF, 2007). A distribuição do ferro no organismo fetal é de 75% a 80% nos glóbulos vermelhos (presente nas hemácias como hemoglobina), 10% em tecidos como mioglobina e citocromos, e os 10% a 15% restantes encontram-se armazenados em tecidos reticuloendotelial e do parênquima como ferritina e hemossiderina (OSKI, 1993). O teor de ferro armazenado aumenta progressivamente e é refletido pelas concentrações de ferritina sérica do cordão umbilical  $>60\mu\text{g/L}$  a termo.

Apesar do aumento da absorção de ferro pela mãe, muitas vezes os estoques de ferro maternos são insuficientes para atender às demandas elevadas que ocorrem neste período (BOTHWELL, 2000). Além disso, a ingestão diária recomendada (*Dietary Reference Intakes* - DRI) de ferro é dificilmente atingida apenas através da alimentação. De fato, estudos mostram ingestão de aproximadamente 10 a 16mg/dia de ferro por gestantes, o que representa aproximadamente 50% da DRI (SCHOLL, 2005; VIANA et al., 2009; SATO et al., 2010). Em vista disso e das possíveis repercussões negativas da deficiência de ferro fetal, tem-se comumente e amplamente utilizado a suplementação de ferro durante a gravidez (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003), em quantidades que variam de 30 a 60mg de ferro sob a forma de sulfato ferroso (SCHOLL, 2005), o que representa aproximadamente 150% a 200% da DRI de ingestão de ferro para gestantes. Dessa forma, pode-se observar que a ingestão dietética adicionada da suplementação de ferro, mesmo que em quantidades mínimas (30mg de sulfato ferroso por dia), parece se aproximar e até ultrapassar o limite de tolerância diária de 45mg de ferro por dia.

De fato, deve-se considerar que o excesso de ferro também pode ser prejudicial à saúde do feto e da mãe. Neste sentido, estudos têm demonstrado que elevados níveis de hemoglobina materna,

obtidos através da suplementação de ferro durante o período gestacional, poderiam reduzir a perfusão placentária devido ao aumento da viscosidade sanguínea e causar resultados adversos durante a gravidez, tais como baixo peso ao nascer, parto prematuro, pré-eclâmpsia e natimortos (STEER et al., 1995; STEPHANSSON et al., 2000).

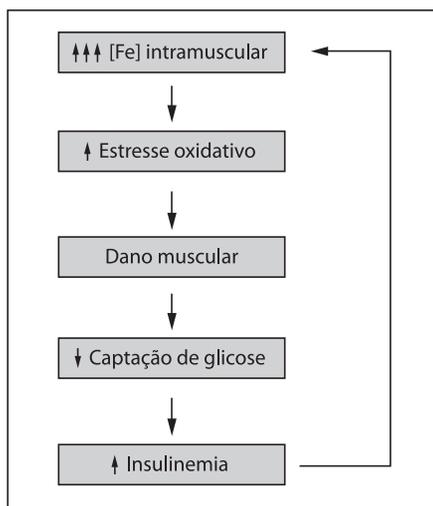
Estes achados tornam-se ainda mais preocupantes quando consideramos as evidências crescentes de que o ferro é capaz de afetar negativamente o metabolismo da glicose, mesmo em situações em que não haja uma sobrecarga significativa de ferro, tal qual será discutido em seguida.

## **ASSOCIAÇÃO ENTRE O EXCESSO DE FERRO E A DMG**

A sugestão de que o excesso de ferro sistêmico pudesse contribuir para o metabolismo anormal da glicose foi inicialmente proposta devido à observação da maior prevalência de DM em mulheres com hemocromatose hereditária (MOIRAND et al., 1997; MENDLER et al., 1999). Estudos transversais sugerem ainda que mulheres diabéticas (não insulíndependentes), bem como mulheres com DMG, possuem elevados níveis séricos de ferritina e que estes estariam associados ao controle glicêmico (LAO; TAM, 1997; LAO; CHAN; TAM, 2001).

Estes resultados foram corroborados por grandes estudos populacionais, nos quais elevados níveis de ferritina foram associados com risco aumentado para o desenvolvimento de DMG e DM (TUOMAINEN et al., 1997; FORD; COGSWELL, 1999; CHEN; SCHOLL; STEIN, 2006). Um estudo específico realizado em mulheres com altos níveis de ferritina (107 ng/mL) demonstrou propensão cerca de três vezes maior para o desenvolvimento de DM ao longo de um intervalo de 10 anos quando comparadas a mulheres com níveis normais de ferritina, independente da presença de outros fatores de risco (SCHOLL, 2005). Além disso, estudos prospectivos de coorte têm demonstrado que indivíduos com os maiores níveis de ingestão de ferro ou de ferritina sérica apresentam um risco aumentado de desenvolver DM durante os 10 e 11 anos de seguimento do estudo (JIANG et al., 2004; LEE; FOLSOM; JACOBS, 2004). Por fim, utilizando a hemoglobina como marcador, estudos têm demonstrado que sua concentração elevada é um fator de risco independente para DMG (LAO; HO, 2000; LAO et al., 2002). Um dos estudos que corroborou para este achado demonstrou que a concentração de hemoglobina materna de 13g/dl na primeira consulta pré-natal já é um fator de risco independente para DMG (AFKHAMI-ARDEKANI; RASHIDI, 2009).

Os mecanismos que explicam a associação do excesso de ferro com alterações no metabolismo da glicose ainda não estão bem estabelecidos. Entretanto, alguns mecanismos foram sugeridos. O ferro tem grande capacidade de oxirredução e sua forma livre pode catalisar a formação de radicais livres que podem acarretar dano celular (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1990; TORTI; TORTI, 2002; KRUSZEWSKI, 2004). 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 livres (CASANUEVA; VITERI, 2003). Assim, um dos mecanismos sugeridos envolve a formação do radical hidroxila que pode danificar as membranas celulares das células  $\beta$ , 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 do ferro pela célula, o que levaria ao acúmulo ainda maior de ferro celular, formando uma espécie de ciclo vicioso, podendo induzir à resistência à insulina e ao DM (FERNÁNDEZ-REAL; LOPEZ-BERMEJO; RICART, 2002; SWAMINATHAN et al., 2007) (Figura 1).



**Figura 1** – Mecanismo proposto para indução da DMG pelo excesso de ferro no organismo.

No entanto, é importante colocar que existem limitações da utilização dos métodos tradicionais comumente utilizados para mensuração do status do ferro na prática clínica. Por exemplo, a utilização da ferritina é considerada atualmente como um ótimo marcador para avaliação dos estoques de ferro no organismo. Contudo, por ser uma proteína de fase aguda, sua síntese e secreção podem ser influenciadas por infecções coincidentes e pela inflamação associada à obesidade e a outras doenças inflamatórias (SHAH; FONSECA, 2011). Logo, como alternativa, sugere-se a dosagem concomitante dos níveis de proteína C-reativa, o que permite a avaliação mais assertiva da determinação dos estoques de ferro no organismo.

Adicionalmente, como grande parte dos estudos sobre a associação entre os níveis de ferritina sérica e o desenvolvimento de DM são principalmente observacionais, é difícil concluir se o aumento da ferritina sérica é a causa ou o efeito do desenvolvimento do DM ou DMG (CHAN et al., 2009). A fim de investigar a relação entre o excesso de ferro e desenvolvimento de DM em longo prazo na população em geral, seria necessário desenvolver protocolos de estudos de longa duração, possivelmente utilizando a suplementação de ferro em uma população não anêmica e não gestante. Contudo, este tipo de protocolo pode não ser considerado ético, uma vez que a suplementação de ferro por longos períodos não é uma prática comumente aceita.

## CONCLUSÃO

Considerando o inegável aumento da demanda de ferro durante a gravidez e considerando os efeitos deletérios da deficiência de ferro tanto para o feto quanto para a mãe, a suplementação de ferro é ainda considerada o procedimento padrão para esta população. Contudo, o crescente corpo de evidência que sugere efeitos adversos dos altos níveis férricos que podem comprometer o desenvolvimento fetal e aumentar o risco de desenvolvimento de DMG, demanda uma reflexão sobre esta prática.

A literatura atual ainda não é conclusiva acerca da melhor forma de abordar o problema. De fato, os riscos e benefícios da suplementação profilática de ferro ainda são motivo de controvérsia. Entretanto, pode-se afirmar que maior atenção deve ser dada às questões ligadas à suplementação de ferro e os seus níveis circulantes, tanto pelos profissionais da saúde como pela comunidade científica,

a fim de evitar os possíveis efeitos deletérios do excesso de ferro materno. Estudos apontam que, em média, gestantes e lactantes consomem quantidades exageradas de ferro sob a forma de suplementação, acima dos limites superiores de tolerância (SCHOLL, 2005). Logo, existe a crescente preocupação de que mulheres não anêmicas estejam consumindo quantidades excessivas de ferro sob a forma de suplementação durante a gestação de forma desnecessária.

Estudos que se dediquem a identificar os mecanismos de ação do ferro no desencadeamento da DMG, bem como a determinação da dosagem e níveis séricos adequados de ferro se fazem importantíssimos. Possivelmente, estes estudos permitiriam a determinação da necessidade e da dosagem de suplementação férrica em níveis individualizados e, portanto, mais adequados, e potencialmente menos passíveis de desencadear efeitos deletérios como o desenvolvimento da DMG.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores afirmam não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 34 n. 1, p. S62-9, Jan. 2011. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-S062>
- AFKHAMI-ARDEKANI, M.; RASHIDI, M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complication.*, v. 23, n. 3, p.194-8, May/June 2009. PMID:18413178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.11.006>
- AGGETT, P. J. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol.*, v. 27, n. 1, p. 119-29, Mar 2000. [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(05\)70009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(05)70009-9)
- BARÓN, M. A.; PENA, E.; SANCHEZ, A.; SOLANO, L. Estado de ácido fólico en embarazadas adolescentes y adultas en el primer trimestre del embarazo. *An Venez Nutr.*, v. 15, n. 2, p. 87-93, 2002.
- BARRETT, J. F.; WHITTAKER, P. G.; WILLIAMS, J. G.; LIND, T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ*, v. 309, n. 6947, p. 79-82, July 1994. PMID:8038670 PMCid:2540564. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.309.6947.79>
- BELLAMY, L.; CASAS, J. P.; HINGORANI, A. D.; WILLIAMS, D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, v. 373, n. 9677, p. 1773-9, May 2009. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
- BOTHWELL, T. H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.*, v. 72, n. 1, p. 257S-264S, July 2000. PMID:10871591.
- BRASIL. *Gestação de alto risco: manual técnico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
- CASANUEVA, E.; VITERI, F. E. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr.*, v. 133, n. 5, p. 1700S-1708S, May 2003. Supplement 2.
- CHAN, K. K. L.; CHAN, B. C. P.; LAM, K. F.; TAM, S.; LAO, T. T. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes - a randomised placebo-controlled trial. *BJOG*, v. 116, n. 6, p. 789-97; discussion 797-8, May 2009. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02014.x>
- CHEN, X.; SCHOLL, T. O.; STEIN, T. P. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care*, v. 29, n. 5, p. 1077-82, May 2006. PMID:16644640. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0164>
- CHU, S. Y.; CALLAGHAN, W. M.; KIM, S. Y.; SCHMID, C. H.; LAU, J.; ENGLAND, L. J.; DIETZ, P. M. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes*

- Care, v. 30, n. 8, p. 2070-6, Aug. 2007. PMID:17416786. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-2559a>
- CONNOR, J. R.; MENZIES, S. L. Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. *Neuroscience*, v. 34, n. 1, p. 265-71, 1990. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90320-4](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(90)90320-4)
- DALLMAN, P. R. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr.*, v. 6, p. 13-40, Jul 1986. PMID:3524613. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.06.070186.000305>
- DE DEUNGRIA, M.; RAO, R.; WOBKEN, J. D.; LUCIANA, M.; NELSON, C. A.; GEORGIEFF, M. K. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res.*, v. 48, n. 2, p. 169-76, Aug. 2000. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200008000-00009>
- DORNHORST, A.; ROSSI, M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care*, v. 21, p. B43-9, Aug. 1998. Supplement 2. PMID:9704226.
- FERNÁNDEZ-REAL, J. M.; LÓPEZ-BERMEJO, A.; RICART, W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*, v. 51, n. 8, p. 2348-54, Aug. 2002. PMID:12145144. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>
- FERRARA, A.; HEDDERSON, M. M.; ALBRIGHT, C. L.; EHRlich, S. F.; QUESENBERRY JUNIOR, C. P.; PENG, T.; FENG, J.; CHING, J.; CRITES, Y. A Pregnancy and Postpartum Lifestyle Intervention in Women With Gestational Diabetes Mellitus Reduces Diabetes Risk Factors: A feasibility randomized control trial. *Diabetes Care*, v. 34, n. 7, p. 1519-25, July 2011. PMID:21540430 PMID:3120183. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-2221>
- FLEMING, R. E. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables. *J Pediatr.*, v. 140, n. 2, p. 145-8, Feb. 2002. PMID:11865262. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.121931>
- FORD, E. S.; Cogswell, M. E. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care*, v. 22, n. 12, p. 1978-83, Dec. 1999. PMID:10587829. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.12.1978>
- GEORGIEFF, M. K. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem Soc Trans.*, v. 36, n. 6, p. 1267-71, Dec. 2008. PMID:19021538 PMID:2711433. <http://dx.doi.org/10.1042/BST0361267>
- GRANTHAM-MCGREGOR, S.; ANI, C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.*, v. 131, n. 2S-2, p. 649S-666S, discussion 666S-668S, Feb 2001.
- GUIANG, S. F. 3rd; MERCHANT, J. R.; EATON, M. A.; FANDEL, K. B.; GEORGIEFF, M. K. Intracardiac iron distribution in newborn guinea pigs following isolated and combined fetal hypoxemia and fetal iron deficiency. *Can J Physiol Pharmacol.*, v. 76, n. 9, p. 930-6, Sept. 1998. <http://dx.doi.org/10.1139/y98-074>
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.*, v. 186, p. 1-85, 1990. [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86093-B](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(90)86093-B)
- JAIME-PEREZ, J. C.; HERRERA-GARZA, J. L.; GOMEZ-ALMAGUER, D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res.*, v. 36, n. 5, p. 598-602, Sep./Oct. 2005. PMID:16099345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.023>
- JIANG, R.; MANSON, J. E.; MEIGS, J. B.; MA, J.; RIFAI, N.; HU, F. B. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*, v. 291, n. 6, p.711-7, Feb. 2004. PMID:14871914. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.6.711>
- KILBRIDE, J.; BAKER, T. G.; PARAPIA, L. A.; KHOURY, S. A.; SHUQAIDEF, S. W.; JERWOOD, D. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. *Int J Epidemiol.*, v. 28, n. 3, p. 461-8, Jun 1999. PMID:10405849. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/28.3.461>
- KIM, C.; NEWTON, K. M.; KNOPP, R. H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1862-8, Oct. 2002. PMID:12351492. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.10.1862>
- KRUSZEWSKI, M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases. *Acta Biochim Pol.*, v. 51, n. 2, p. 471-80, 2004. PMID:15218543.

- LANGER, O.; YOGEV, Y.; MOST, O.; XENAKIS, E. M. J. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.*, v. 192, n. 4, p. 989-97, Apr. 2005. PMID:15846171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.039>
- LAO, T. T.; CHAN, L. Y.; TAM, K-F; HOET, L-F. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Obstet Gynecol.*, v. 99, n. 5, part 1, p. 807-12, May 2002.
- LAO, T. T.; CHAN, P. L.; TAM, K-F. Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? *Diabet Med.*, v. 18, n. 3, p. 218-23, Mar. 2001. PMID:11318843. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00453.x>
- LAO, T. T.; HO, L. F. Impaired glucose tolerance and pregnancy outcome in Chinese women with high body mass index. *Hum Reprod.*, v. 15, n. 8, p. 1826-9, Aug. 2000. PMID:10920111. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.8.1826>
- LAO, T. T.; TAM, K. F. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, v. 20, n. 9, p. 1368-9, Sept. 1997. PMID:9283781. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.9.1368>
- LEE, A. J.; HISCOCK, R. J.; WEIN, P.; WALKER, S. P.; PERMEZEL, M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*, v. 30, n. 4, p. 878-83, Apr. 2007. PMID:17392549. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1816>
- LEE, D. H.; FOLSOM, A. R.; JACOBS, D. R. Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Diabetologia*, v. 47, n. 2, p. 185-94, Feb. 2004. PMID:14712349. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1307-1>
- LOZOFF, B.; BEARD, J.; CONNOR, J.; BARBARA, F.; GEORGIEFF, M.; SCHALLERT, T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.*, v. 64, n. 5, part 2, p. S34-43; discussion S72-91, May 2006.
- LOZOFF, B.; JIMENEZ, E.; HAGEN, J.; MOLLEN, E.; WOLF, A. W. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*, v. 105, n. 4, p. E51, Apr. 2000. PMID:10742372. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.4.e51>
- MENDLER, M. H.; TURLIN, B.; MOIRAND, R.; JOUANOLLE, A-M.; SAPEY, T.; GUYADER, D.; LE GALL, J-Y; BRISSOT, P.; DAVID, V.; DEUGNIER, Y. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*, v. 117, n. 5, p. 1155-63, Nov. 1999. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70401-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70401-4)
- MENDONÇA, D.; PAIVA, C. S. M. *Obstetrícia: Protocolos de Diagnósticos e Tratamento*. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000.
- METZGER, B. E.; COUSTAN, D. R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, v. 21, p. B161-7, Aug. 1998. Supplement 2.
- MOIRAND, R.; MORTAJI, A. M.; LORÉAL, O.; PAILLARD, F.; BRISSOT, P.; DEUGNIER, Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*, v. 349, n. 9045, p. 95-7, Jan. 1997. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06034-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06034-5)
- MOORE, V. M.; DAVIES, M. J. Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. *J Nutr.*, v. 134, n. 7, p. 1820-6, July 2004. PMID:15226475.
- OSKI, F. A. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.*, v. 329, n. 3, p. 190-3, July 1993. PMID:8515791. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199307153290308>
- QIU, C.; ZHANG, C.; GELAYE, B.; ENQUOBAHRIE, D. A.; FREDERICK, I. O.; WILLIAMS, M. A. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care*, v. 34, n. 7, p. 1564-9, July 2011. PMID:21709295 PMID:3120197. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0135>
- RAJPATHAK, S.; MA, J.; MANSON, J.; WILLET, W. C.; HU, F. B. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. *Diabetes Care*, v. 29, n. 6, p. 1370-6, June 2006. PMID:16732023. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0119>
- RAO, R.; GEORGIEFF, M. K. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.*, v. 12, n. 1, p. 54-63, Feb. 2007. PMID:17157088 PMID:2048487. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2006.10.007>

- RIBEIRO, L.; DEVINCENZI, M.; GARCIA, J.; SIGULEM, D. M. Nutrição e alimentação na gestação. *Compacta Nutrição*, v. 3, n. 2, p. 2-23, 2003.
- RUDRA, C. B.; SORENSEN, T. K.; LEISERING, W. M.; DASHOW, E.; WILLIAMS, M. A. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.*, v. 165, n. 3, p. 302-8, Feb. 2007. PMID:17074967. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwk007>
- SALMENHAARA, M.; UUSITALO, L.; UUSITALO, U.; KRONBERG-KIPPILÄ, C.; SINKKO, H.; AHONEN, S.; VEIJOLA, R.; KNIP, M.; KAILA, M.; VIRTANEN, S. M. Diet and weight gain characteristics of pregnant women with gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr.*, v. 64, n. 12, p. 1433-40, Dec. 2010. PMID:20808329. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.167>
- SATO, A. P. S.; FUJIMORI, E.; SZARFARC, S. C.; BORGES, A. L. V.; TSUNECHIRO, M. A. Consumo alimentar e ingestão de ferro de gestantes e mulheres em idade reprodutiva. *Rev Latino-Am. Enfermagem*, v. 18, n. 9, p. 113-121, 2010.
- SCHOLL, T. O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.*, v. 81, n. 5, p. 1218S-1222S, May 2005. PMID:15883455.
- SHAH, S. V.; FONSECA, V. A. Iron and diabetes revisited. *Diabetes Care*, v. 34, n. 7, p.1676-7, July 2011. PMID:21709301 PMCid:3120169. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0700>
- SIDDAPPA, A. M.; RAO, R.; LONG, J. D.; WIDNESS, J. A.; GEORGIEFF, M. K. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology*, v. 92, n. 2, p. 73-82, Mar. 2007. PMID:17361090 PMCid:2863301. <http://dx.doi.org/10.1159/000100805>
- SINGLA, P. N.; TYAGI, M.; SHANKAR, R.; DASH, D.; KUMAR, A. Fetal iron status in maternal anemia. *Acta Paediatr.*, v. 85, n. 11, p. 1327-30, Nov. 1996. PMID:8955460. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13919.x>
- SOLOMON, C. G.; WILLETT, W. C.; CAREY, V. J.; RICH-EDWARDS, J.; HUNTER, D. J.; COLDITZ, G. A.; STAMPFER, M. J.; SPEIZER, F. E.; SPIEGELMAN, D.; MANSON, J. E. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*, v. 278, n. 13, p. 1078-83, Oct 1997. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550130052036>
- STEER, P.; ALAM, M. A.; WADSWORTH, J.; WELCH, A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ*, v. 310, n. 6978, p. 489-91, Feb. 1995. PMID:7888886 PMCid:2548871. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6978.489>
- STEPHANSSON, O.; DICKMAN, P. W.; JOHANSSON, A.; CNATTINGIUS, S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA*, v. 284, n. 20, p. 2611-7, Nov. 2000. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.20.2611>
- STOLTZFUS, R. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. *J Nutr.*, v. 131, n. 2S-2, p. 565S-567S, Feb 2001.
- SWAMINATHAN, S.; FONSECA, V. A.; ALAM, M. G.; SHAH, S. V. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*, v. 30, n. 7, p. 1926-33, July 2007. PMID:17429063. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-2625>
- TORTI, F. M.; TORTI, S. V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*, v. 99, n. 10, p. 3505-16, May 2002. PMID:11986201. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V99.10.3505>
- TUOMAINEN, T. P.; NYSSONEN, K.; SALONEN, R.; TERVAHAUTA, A.; KORPELA, H.; LAKKA, T.; KAPLAN, G. A.; SALONEN, J. T. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care*, v. 20, n. 3, p. 426-8, Mar. 1997. PMID:9051399. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.3.426>
- VIANA, J. M. L.; TSUNECHIRO, M. A.; FUJIMORI, E.; SANTOS, A. U.; BONADIO, I. C.; SATO, A. P. S.; SZARFAC, S. C. Adequação do consumo de ferro por gestantes e mulheres em idade fértil atendidas em um serviço pré-natal. *Mundo Saúde*, v. 33, n. 3, p. 286-293, 2009.
- VISNADI, H. G. C. J. *Avaliação do consumo alimentar no início da gestação de mulheres obesas e resultados maternos e perinatais após a implantação de um programa de orientação*

*dietética*. 2004. (Mestrado)-Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

WANG, Y.; STORLIEN, L. H.; JENKINS, A. B.; TAPSELL, L. C.; JIN, Y.; PAN, J. F.; SHAO, Y. F.; CALVERT, G. D.; MOSES, R. G.; SHI, H. L.; ZHU, X. X. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care*, v. 23, n. 4, p. 460-4, Apr. 2000. PMID:10857935. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.4.460>

WEINBERG, E. D. Are iron supplements appropriate for iron replete pregnant women? *Med Hypotheses*, v. 73, n. 5, p. 714-5, Nov. 2009. PMID:19487083. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.039>

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Geneva: World Health Organization, 2003.

YU, G. S.; YEHUDA, S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, v. 46, n. 3, p. 491-500, May 2000.

YU, G. S.; STEINKIRCHNER, T. M.; RAO, G. A.; LARKIN, E. C. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol*, v. 125, n. 3, p. 620-4, Dec. 1986. PMID:2432794 PMCid:1888477.

Recebido para publicação em 27/02/12.

Aprovado em 28/05/12.