

CELINA DE PAULA AZEVEDO, SOLLERO †

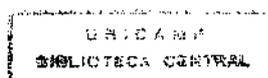
CONDIÇÕES MATERNAS INTERFERENTES
NAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA
GONADOTROFINA CORIÔNICA E
LACTOGÊNIO PLACENTÁRIO NO
PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para a obtenção
do título de Doutor em Medicina: Área
de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jessé de Paula Neves, Jorge

UNICAMP

1996



UNIDADE	78
N.º ORÇAMENTO	UNICAMP
V.	46C
ES	
TOMADA DE PREÇOS	30021
PROCC	281117
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
X	<input type="checkbox"/>
PREÇO	788 11,00
DATA	06/05/97
N.º CPD	

**FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS
UNICAMP**

So46c

Sollero, Celina de Paula Azevedo

Condições maternas interferentes nas concentrações plasmáticas da gonadotrofina coriônica e lactogênio placentário no primeiro trimestre de gravidez / Celina de Paula Azevedo Sollero. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: Jessé de Paula Neves Jorge

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Placenta.^a 2. Hemoglobina.^a 3. Pressão arterial.^b I. Jessé de Paula Neves Jorge. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluna: Celina de Paula Azevedo Sollero

Orientador: Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 6/12/96

*Ao Paulo, Pedro, Teresa e André,
razão da minha vida.*

*A meus pais David e Palmyra,
origem de tudo isso.*

*Aos amigos
que me acompanharam nesta trajetória.*

Agradecimentos

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton.

Ao Mr. Timothy Wheeler pelo apoio durante todo o período em que lá trabalhei.

Ao Dr. Jessé de Paula Neves Jorge pela orientação e confiança demonstrada durante a elaboração deste trabalho.

Às enfermeiras do ambulatório do Princess Anne Hospital: Chris, Bonnie, Gill e tantas outras, que me ajudaram na coleta de dados.

À Karen Creed pela presença acolhedora e pelo socorro sempre pronto.

Ao Dr. Frederick Anthony pela ajuda fundamental nos laboratórios.

À comissão de pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, na pessoa do Estaticista Hélio José de Abreu.

A todos os que não foram citados e que direta ou indiretamente contribuíram para que o trabalho se concretizasse.

Ao CNPq pelo apoio financeiro durante o período no exterior.

Sumário

Agradecimentos	iv
Lista de Abreviaturas	vii
Resumo	xiii
1 Introdução	1
2 Objetivos	4
2.1 Objetivo Geral	4
2.2 Objetivos Específicos	4
3 Revisão Bibliográfica	6
3.1 Gonadotrofina Coriônica	6
3.2 Hormônio Lactogênio Placentário	8

3.3	O Sangue Materno	11
3.4	Anemia e Gravidez	21
3.5	Placenta	25
4	Sujeitos e Métodos	30
5	Resultados	38
6	Discussão	59
7	Conclusões	70
	Apêndice	71
	Summary	74

Lista de Abreviaturas

hCG	Hormônio Gonadotrófico Coriônico
hPL	Hormônio Lactogênio Placentário
Idd gest	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
P.Sist	Pressão Sistólica
P.Diaast	Pressão Diastólica
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
VCM	Volume Corpuscular Médio
C.G.V.	Contagem de Glóbulos Vermelhos
TIBC	Capacidade Total de Ligação do Ferro
2,3-DPG	2,3-Difosfoglicerato
Carboxi Hb	Carboxi Hemoglobina
P ₅₀	Pressão Parcial de O ₂ para a Hemoglobina 50% Saturada em Condições Basais
PH	Pressão Parcial do Hidrogênio
PCO ₂	Pressão Parcial do Dióxido de Carbono
PO ₂	Pressão Parcial do Oxigênio
O ₂ sat	Saturação da Hemoglobina pelo Oxigênio
ODC	Curva de dissociação do oxigênio
SP1	<i>beta</i> ₁ glicoproteína específica da gravidez
PP5	Proteína placentária cinco
PAPP-A	Proteína plasmática associada à gravidez
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez

Lista de Tabelas

5.1	Comparação entre os valores de hCG e hPL quanto ao hábito de fumar.	49
5.2	Comportamento das variáveis do grupo I quanto ao hábito de fumar.	49
5.3	Comportamento das variáveis do grupo II quanto ao hábito de fumar.	50
5.4	Comportamento das variáveis do grupo III com relação ao hábito de fumar.	50
5.5	Correlação entre a variável dependente hCG e as variáveis independentes do grupo I.	51
5.6	Correlação entre o hCG e a pressão sistólica para os subgrupos de fumantes e não fumantes.	51
5.7	Correlação entre o hCG e as variáveis do grupo II.	52
5.8	Correlação entre o hCG e as variáveis do grupo III.	52
5.9	Correlação entre o hPL e as variáveis do grupo I.	52

5.10	Correlação entre o hPL e as variáveis do grupo II.	53
5.11	Correlação entre hPL e as variáveis do grupo III.	53
5.12	Correlação entre o hPL e as variáveis PO ₂ e O ₂ sat para os subgrupos de fumantes e não fumantes.	53

Lista de Figuras

3.1	Curva de dissociação do oxigênio (ODC)	20
5.1	Histograma da idade materna.	39
5.2	Histograma da paridade.	39
5.3	Histograma do índice de massa corpórea	40
5.4	Histograma da pressão sistólica	40
5.5	Histograma da pressão diastólica	41
5.6	Histograma da hemoglobina	41
5.7	Histograma do hematócrito	42
5.8	Histograma do volume corpuscular médio	42
5.9	Histograma da contagem de glóbulos vermelhos	43
5.10	Histograma do ferro	43
5.11	Histograma da ferritina	44

5.12	Histograma da capacidade total de ligação do ferro	44
5.13	Histograma do 2,3-difosfoglicerato	45
5.14	Histograma da carboxihemoglobina	45
5.15	Histograma da pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada em 50% (P_{50}).	46
5.16	Histograma da pressão parcial do hidrogênio	46
5.17	Histograma da pressão parcial do dióxido de carbono . . .	47
5.18	Histograma da pressão parcial do oxigênio	47
5.19	Histograma da saturação do oxigênio	48
5.20	Dispersão do hCG em relação ao índice de massa corpórea .	54
5.21	Dispersão do hCG em relação a pressão sistólica para não fumantes	55
5.22	Dispersão do hCG em relação a hemoglobina	55
5.23	Dispersão do hCG em relação ao hematócrito	56
5.24	Dispersão do hCG em relação a carboxihemoglobina . . .	56
5.25	Dispersão do hPL em relação a pressão sistólica	57
5.26	Dispersão do hPL em relação a PO_2 no subgrupo de gestantes não fumantes	57

5.27	Dispersão do hPL em relação ao O_2 sat no subgrupo de gestantes não fumantes	58
------	--	----

Resumo

Partindo de estudos epidemiológicos que demonstraram haver associações entre baixo peso ao nascer, hipertrofia placentária e hipertensão arterial na vida adulta, nós estudamos um grupo de mulheres no primeiro trimestre da gestação, para verificar se existem indícios de interferências entre as condições maternas e a função placentária. Analisamos as relações entre o hormônio gonadotrófico coriônico e o hormônio lactogênio placentário e idade materna, paridade, índice de massa corpórea, pressão arterial, hemoglobina materna, hematócrito, volume corpuscular médio, contagem de glóbulos vermelhos, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, 2,3-difosfoglicerato, carbóxi-hemoglobina, pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada em 50%, pressão parcial do hidrogênio, pressão parcial do oxigênio, pressão parcial do dióxido de carbono e saturação do oxigênio. Encontramos diferenças significativas entre fumantes e não fumantes com relação ao hormônio gonadotrófico coriônico, hematócrito, volume corpuscular médio, ferro e carbóxi-hemoglobina. Encontramos ainda correlações entre o hormônio gonadotrófico coriônico, e o índice de massa corpórea, a hemoglobina, o hematócrito e a carbóxi-hemoglobina, para o grupo total de gestantes. Entre as não fumantes o hormônio gonadotrófico coriônico se correlacionou negativamente com a pressão sistólica. O hormônio lactogênio placentário se correlacionou com a pressão sistólica. Entre as não fumantes o hormônio lactogênio placentário se correlacionou com a pressão parcial do oxigênio e a saturação do oxigênio. Concluímos que as condições maternas tem interferência na concentração plasmática dos hormônios placentários já no primeiro trimestre da gestação.

Capítulo 1

Introdução

Estudos epidemiológicos tem demonstrado evidências de que alguns eventos que ocorrem na vida intra-uterina podem estar relacionados com certas doenças crônicas na vida adulta tais como doenças obstrutivas das vias aéreas, hipertensão arterial e diabete tardio (BARKER & OSMOND, 1986; BARKER & OSMOND, 1987; BARKER et al., 1989; BARKER et al., 1990).

O baixo peso ao nascer parece estar associado a uma inteligência inferior na adolescência (SEIDMAN et al., 1992).

Na mesma linha de pesquisa, observou-se que a ocorrência de uma placenta grande para um recém-nascido pequeno tem se mostrado um indicador da hipertensão arterial na vida adulta. Essa correlação se mostrou estatisticamente mais significativa do que fatores de risco até então reconhecidos como fumo, história familiar de hipercolesterolemia, alcoolismo e índice de massa corpórea (BARKER et al., 1990).

Estudo realizado em países em desenvolvimento, mostrou que mulhe-

res anêmicas com queda de volume corpuscular médio durante a gravidez deram a luz recém-nascidos pequenos com placentas anormalmente grandes e que as maiores disparidades foram encontradas nas anemias mais severas com maior queda do volume corpuscular médio, dado esse compatível com a anemia ferropriva (GODFREY et al., 1991).

A hipertrofia placentária no termo já havia sido constatada, anteriormente, em mulheres grávidas que apresentaram anemia ferropriva grave, em países de terceiro mundo. Essa hipertrofia pode indicar uma adaptação ao ambiente desfavorável causado pela anemia materna, no sentido de melhorar a função placentária e o bem estar fetal (BEISCHER et al., 1970).

Em ratos, o oxigênio mostrou-se um regulador importante da capilarização feto placentária. A hipóxia crônica estimula a ramificação capilar e é responsável pelo tipo B de hipercapilarização, caracterizado por uma rede densa de capilares estreitos e curtos que determina uma redução da resistência vascular (SCHEFFEN et al., 1989).

Em nosso meio a anemia é a mais freqüente das complicações maternas na gravidez, ocorrendo em 55% das gestantes, sendo que a anemia ferropriva representa 75% das anemias na gravidez. Do ponto de vista materno a anemia está associada a um maior índice de infecção, maior tempo de recuperação pós parto e em casos graves com insuficiência cardíaca de débito elevado com hipóxia miocárdica, que somente será reversível com a correção da anemia. Indiretamente a anemia materna pode associar-se com placenta prévia e descolamento prematuro da placenta. Foi descrita ainda em gestantes anêmicas a hiperplacentose, com alteração da relação peso da placenta/peso do recém nascido que normalmente é de 1/5 e na anemia grave pode chegar a 1/1 (SILVA, 1988).

É sabido que uma porcentagem elevada de mulheres inicia a gestação

com baixas reservas de ferro e esse fato poderia interferir no desenvolvimento feto placentário numa fase precoce da gestação (WHEELER et al., 1994).

Em que tempo, durante a gestação, os efeitos da carência do ferro se fariam sentir sobre o desenvolvimento da placenta, é uma questão ainda em aberto. Sabemos que a demanda de ferro aumenta durante a gravidez para atender ao aumento da massa de glóbulos vermelhos materna e às necessidades da unidade feto-placentária. A hipertrofia placentária pode representar um mecanismo de compensação para melhorar o suprimento de ferro e outros nutrientes para o feto.

Por volta da décima oitava semana da gestação o volume placentário, está negativamente correlacionado com os níveis da hemoglobina materna e com os níveis da ferritina sérica materna. Esse é o indício mais precoce na gestação de que o ambiente materno pode influenciar no tamanho da placenta (HOWE & WHEELER, 1993).

Suspeitamos que essas influências possam se fazer presentes em idade ainda mais precoce.

Nós nos propusemos a estudar o primeiro trimestre da gestação no que se refere ao meio ambiente materno e suas correlações com os níveis séricos maternos dos principais hormônios produzidos pela placenta, o hormônio gonadotrófico coriônico e o hormônio lactogênio placentário. A escolha do período inicial da gestação reside no fato de haver na literatura um número escasso de estudos nessa fase.

Capítulo 2

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as condições maternas que interferem nos níveis plasmáticos do hormônio gonadotrófico coriônico e lactogênio placentário no primeiro trimestre da gestação.

2.2 Objetivos Específicos

1. Descrever as variáveis hormônio gonadotrófico coriônico e lactogênio placentário e as variáveis idade, paridade, índice de massa corpórea, pressão arterial, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, contagem de glóbulos vermelhos, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, 2,3- difosfoglicerato, carbóxi-hemoglobina, pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada em 50%, pressão parcial do hidrogênio, pressão parcial do dióxido de carbono, pressão parcial do oxigênio e saturação do oxigênio, quanto ao hábito de fumar.

2. Estudar as correlações entre os níveis plasmáticos dos hormônios gonadotrófico coriônico e lactogênio placentário e as variáveis maternas idade, paridade, índice de massa corpórea, pressão arterial, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, contagem de glóbulos vermelhos, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, 2,3- difosfoglicerato, carbóxi-hemoglobina, pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada em 50%, pressão parcial do hidrogênio, pressão parcial do dióxido de carbono, pressão parcial do oxigênio e saturação do oxigênio.

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica

3.1 Gonadotrofina Coriônica

O hormônio gonadotrófico coriônico (hCG) ou gonadotrofina coriônica é uma glicoproteína cuja a parte proteica representa 70% da molécula e é composta de duas unidades, alfa e beta. Os 30% restantes da molécula são representados pela porção glicídica. Descoberta na urina de mulheres gestantes em 1927 por Aschheim & Zondek, estabelece o primeiro elo hormonal entre a mãe e o concepto. Os primeiros estudos sobre o hCG afirmavam que sua síntese ocorria no citotrofoblasto. Posteriormente ficou demonstrado que o hCG é sintetizado no sinciciotrofoblasto. Existe concordância entre o teor de hCG e o número de células citotrofoblásticas (ROZAS, 1994).

A síntese do hCG no sinciciotrofoblasto parece depender da taxa de diferenciação do citotrofoblasto em sinciciotrofoblasto. Foi observado que entre três e nove semanas de gestação os contínuos aumentos do hormônio gonadotrófico coriônico materno são coincidentes com a proliferação dos

vilos trofoblásticos imaturos. Entre doze e dezesseis semanas de gestação os níveis desse hormônio decrescem rapidamente. A segunda pequena elevação do hormônio gonadotrófico coriônico observada no terceiro trimestre iria depender da proliferação de vilos terminais (HAY, 1988).

Outros estudos sugerem que a diferenciação do citotrofoblasto em sinciotrofoblasto está ligada à capacidade de sintetizar as frações alfa e beta da gonadotrofina coriônica (FOX, 1978). Na gravidez avançada o aumento do peso da placenta depende da subdivisão dos vilos terminais imaturos (HAMILTON & HAMILTON, 1977).

Os mecanismos que controlam a síntese e secreção do hCG não estão ainda completamente esclarecidos. Sabe-se no entanto que na gravidez inicial, o controle da secreção do hCG pela placenta é multifatorial (SHURTZ et al., 1993).

O hormônio gonadotrófico coriônico pode ser detectado em meio de cultura em embriões de 7 a 8 dias pós fertilização (FISHEL et al., 1984). Aparentemente o gatilho para a síntese do hormônio gonadotrófico coriônico é a implantação do ovo (GRUDZINSKAS, 1986). A quantidade de hormônio gonadotrófico coriônico liberada aumenta sensivelmente após o rompimento da zona pelúcida. Que a primeira aparição do hCG na circulação materna ocorre logo após a implantação (CHARD, 1991).

O hormônio gonadotrófico coriônico é o hormônio placentário predominante secretado no início da gravidez, com o pico de produção ocorrendo entre sessenta e oitenta dias desde a última menstruação. Suas curvas de concentração na urina e plasma materno são semelhantes às curvas para o sangue do cordão, plasma fetal e líquido amniótico (ROZAS, 1994). Em gestações normais, o tempo de duplicação do hormônio gonadotrófico coriônico nas seis primeiras semanas varia entre 1,4 e 2,2 dias (TINGA et al., 1990), e entre 2 e 3 dias (LENTON et al., 1981). A taxa séri-

ca do hormônio gonadotrófico coriônico atinge em média 100UI/ml entre sessenta e oitenta dias desde a última menstruação e decresce gradualmente até valores ao redor de 10UI/ml de plasma no último trimestre da gestação (BRAUNSTEIN et al., 1973; ASHITAKA et al., 1980).

O aumento mais rápido nos níveis séricos do hormônio gonadotrófico coriônico ocorre em mulheres com uma gravidez intra uterina normal. O tempo de duplicação do hormônio gonadotrófico coriônico para essas mulheres foi menor ou igual a 2,2 dias. Um tempo de duplicação maior foi encontrado em mulheres com gravidez ectópica (TINGA et al., 1990).

A produção do hormônio gonadotrófico coriônico tem sido correlacionada com a função placentária (BRAUNSTEIN et al., 1976). BRAUNSTEIN et al.(1978) confirmaram a utilidade das medidas do hormônio gonadotrófico coriônico durante o primeiro trimestre da gestação como índice da função placentária. Eles afirmam que a concentração materna do hormônio gonadotrófico coriônico reflete a função trofoblástica, com níveis elevados indicando grande massa placentária (gestação múltipla), e níveis baixos indicando decréscimo da massa placentária (gravidez ectópica) ou função trofoblástica anormal (aborto espontâneo). É também sabido que a síntese do hormônio gonadotrófico coriônico está elevada nas doenças trofoblásticas (GRUDZINSKAS, 1986).

Os mecanismos que controlam a síntese e secreção do hormônio gonadotrófico coriônico ainda não estão completamente esclarecidos.

3.2 Hormônio Lactogênio Placentário

O hormônio lactogênio placentário é um polipeptídeo de cadeia única, constituído por 191 aminoácidos, e com peso molecular de 22,000 dal-

tons. Foi identificado definitivamente a partir de extratos de placentas humanas de termo e sangue retroplacentário, e exibiu potente atividade lactogênica em roedores e reatividade imunológica cruzada com o hormônio somatotrófico humano. Pode ser identificado no sinciciotrofoblasto cinco a dez dias após a implantação do ovo fertilizado ou doze a dezessete dias após a fertilização. No sangue materno o hPL é detectável ao redor da terceira semana pós concepção. Durante o terceiro trimestre a produção do hormônio pode chegar a uma a três gramas por dia. Nesses níveis, o hPL é o hormônio peptídico mais abundante produzido em primatas. Sua vida média no sangue materno é de dez a trinta minutos o que contribui para seu rápido desaparecimento da circulação materna após o parto. Acredita-se que o seu principal papel na gravidez humana é antagonizar a insulina. Existe relação entre o aumento contínuo da síntese do hPL durante a gestação e o aumento do número de células produtoras de hPL no sinciciotrofoblasto portanto a produção do hPL reflete o desenvolvimento da placenta uma vez que os seus níveis sanguíneos aumentam no decorrer da gravidez e atingem seu ponto máximo no termo (WALKER et al., 1991).

Existe uma relação entre a concentração do hormônio lactogênio placentário no soro materno e a quantidade de sinciciotrofoblasto funcional na placenta (SCIARRA et al., 1968). Foram encontradas taxas altas de hPL em gestantes diabéticas, com gemelares e com isoimunização pelo Rh (SINGER et al., 1970). SAXENA et al.(1969) já haviam constatado níveis altos de hormônio lactogênio placentário nessas circunstâncias e constataram níveis mais baixos em alguns casos de retardo de crescimento intra uterino e em gestações iniciais que evoluíram para aborto espontâneo. Aberrações na secreção do hormônio lactogênio placentário foram relacionadas a muitas condições patológicas de gestações associadas com crescimento anormal do feto, tipo diabetes melitus, pré-eclampsia, eritroblastose e crescimento intra uterino retardado (HANDWERGER, 1991).

A relação entre os níveis séricos do hormônio lactogênio placentário e o peso do feto e o peso da placenta tem sido fartamente relatada (SCIARRA et al., 1968; SAXENA et al., 1969; KLEBE et al., 1990; ROZAS, 1994). Do hormônio lactogênio placentário secretado, 90% passa para o sangue materno e pequena parte, cerca de 10%, passa pela circulação funicular para o feto. O líquido amniótico apresenta teor de hormônio lactogênio placentário pouco maior que o do sangue materno. Isso sugere que o hormônio atinge a câmara âmnic não só pela urina fetal mas também pelas membranas ovulares (ROZAS, 1994).

A principal ação do hormônio lactogênio placentário é metabólica. Experimentos anteriores demonstraram que o hormônio tem efeitos promotores do crescimento em animais, semelhantes aos efeitos do hormônio do crescimento, embora nem sempre com a mesma intensidade (HANDWERGER, 1991). Observou-se que da mesma forma que o hormônio do crescimento, o hormônio lactogênio placentário estimula o ganho de peso (AREZZUNI et al., 1972), crescimento epifisário (KAPLAN & GRUMBACH, 1964).

O hormônio lactogênio placentário tem também efeitos no metabolismo dos carboidratos e das proteínas (HANDWERGER, 1991). Tem ação lipolítica, estimulando o pâncreas na secreção da insulina e ação contra insulínica periférica. Essa ação lipolítica é responsável pelo suprimento de glicose para o feto (MOCHIZUKI, 1992). A atividade do hormônio lactogênio placentário é aumentada na presença de PH ácido e diminui em PH alcalino (ROZAS, 1994). O hormônio lactogênio placentário aumenta ainda a incorporação de ferro no eritrócito em ovelhas (JEPSON & FRIESEN, 1968).

Os fatores hormonais e metabólicos específicos que regulam a secreção do hormônio lactogênio placentário são ainda pouco compreendidos (HANDWERGER, 1991). Variações plasmáticas das concentrações dos

ácidos graxos livres não interferem na sua secreção (MORRIS et al., 1974).

Os efeitos das alterações da glicose na síntese do hormônio lactogênio placentário são pouco claros, entretanto uma diminuição significativa do hormônio lactogênio placentário no plasma foi notada após infusões de glicose por via endovenosa (BURT et al., 1971; GASPARD et al., 1974). Partindo da aceitação do fato de que a nutrição materna desempenha um papel fundamental no metabolismo e crescimento fetal, estudos importantes foram feitos com a finalidade de avaliar o fator nutrição na regulação dos receptores do hormônio lactogênio placentário em fetos de ovelhas. Um jejum de três dias no final da gestação determinou uma redução de 60 a 75% dos transportadores específicos do hormônio lactogênio placentário para o fígado fetal. Esse efeito foi revertido após alimentação. Os transportadores específicos para a somatotrofina, a prolactina e a insulina para o fígado fetal não foram afetados pelo jejum materno indicando que a restrição calórica exerce um efeito seletivo nos transportadores fetais do hormônio lactogênio placentário (FREEMARK et al., 1989). A redução dos receptores hepáticos fetais para o hormônio, causados pelo jejum materno, pode induzir a mobilização e depleção das reservas de glicogênio hepático fetal contribuindo dessa forma para a patogênese do retardo de crescimento intra uterino que acompanha a deprivação calórica materna (HANDWERGER, 1991).

3.3 O Sangue Materno

Células Vermelhas

A massa de células vermelhas está relacionada com a necessidade de transporte de oxigênio (BOTHWELL et al., 1958; HYTTEN, 1985). Ela tende

a aumentar em grandes altitudes e em atletas e a cair durante repouso prolongado (HYTTEN, 1985). A célula vermelha tem vida média de cento e vinte dias após os quais ela é quebrada e repostada por uma célula nova. As células vermelhas são produzidas na medula óssea onde também são produzidas as plaquetas e as células brancas. O processo de formação da célula vermelha, também chamada eritrócito, é conhecido como eritropoiese e se faz a partir de células do retículo endotelial que se desenvolvem em células próeritroblásticas passando a seguir pelos estágios de normoblasto inicial, intermediário, tardio reticulócito e eritrócito maduro. A célula vermelha madura é anucleada e portanto não tem ciclo de Krebs. A energia é produzida através da glicólise anaeróbica. No início da vida fetal não há tecido ósseo e o sangue é produzido a princípio pelos vasos sanguíneos, e mais tardiamente pelo fígado, rins, baço e músculos. Na infância toda a medula óssea está envolvida com a produção de células vermelhas, ao passo que no adulto somente os ossos do tronco e crânio têm medula vermelha nas suas camadas medulares. Na sua estrutura, a célula vermelha, como todas as outras células do corpo, é construída de proteínas derivadas dos aminoácidos das proteínas da dieta. A formação de novas células vermelhas portanto requer uma dieta adequada. O estímulo para a produção da célula vermelha é a falta de oxigênio. A eritropoietina, uma glicoproteína da classe das alfa globulinas, é um agente humoral produzido pelo rim que estimula a formação das células vermelhas. É provável que o aumento de produção das células vermelhas na falta de oxigênio seja decorrente do aumento de eritropoietina, uma vez que a irradiação dos rins causa anemia, e animais sem rim não respondem à falta de oxigênio. Ao final de sua vida, quando a molécula de hemoglobina se quebra, os aminoácidos entram para o "pool" de aminoácidos do organismo e o ferro da porção heme da molécula é armazenado como ferritina para ser reusado em novas células (GREEN, 1981).

Plasma

O volume plasmático se relaciona com a necessidade de preencher o espaço vascular e manter a pressão sanguínea. O plasma é composto de 91% de água, 7% de proteínas, 0.9% de sais minerais (especialmente cloreto de sódio e bicarbonato) e substâncias a serem transportadas pelo organismo. É levemente alcalino, com um PH de 7,4 (HYTTEN, 1985).

O volume plasmático tende a aumentar em climas quentes, por vasodilatação periférica, e a diminuir nos meses frios do ano. Na gravidez, as alterações no volume sanguíneo são maiores do que em qualquer outra situação na vida adulta. As alterações mais importantes durante a gravidez são a expansão do volume plasmático e o aumento da massa total de células vermelhas (HYTTEN, 1985). A expansão do volume plasmático começa no primeiro trimestre da gestação, ao redor da sexta semana, ascende rapidamente no segundo trimestre, atingindo um patamar entre 28 e 35 semanas, e é mais lenta no terceiro trimestre, estabilizando-se nas últimas semanas da gestação (PIRANI et al., 1973).

No final do primeiro trimestre da gestação o volume plasmático é apenas um quarto do encontrado por volta das 34 semanas (PIRANI et al., 1973), portanto é questionável se a anemia fisiológica da gravidez é considerável no primeiro trimestre (HYTTEN, 1985).

O volume plasmático aumenta 40% na gravidez enquanto o aumento na massa de células vermelhas é de 18% (HYTTEN & PAINTIN, 1963).

O objetivo básico do aumento da volemia materna é o fornecimento de maior oferta de nutrientes e oxigênio ao concepto. Esta hipervolemia resultante servirá para compensar as necessidades aumentadas do útero, para proteção materna e fetal contra os efeitos danosos do retorno venoso dificultado pela postura ereta humana e para salvaguardar a mãe contra os

efeitos adversos da perda sanguínea do parto (RUDGE & BEREZOWSKY, 1994).

Os aumentos associados a gestações molares geralmente são maiores que os que ocorrem em gestações normais de fetos únicos (PRITCHARD, 1965). O que é certo é que o aumento no volume plasmático reflete o sucesso da gestação em termos do tamanho e bem estar fetal. Em gestações mal sucedidas, levando a fetos pequenos ou óbitos fetais, o volume plasmático parece aumentar pouco ou mesmo não se elevar (GIBSON, 1973).

O aumento da volemia materna, combinado com a diminuição da resistência vascular uterina, aumenta o fluxo sanguíneo uterino de modo a preparar a matriz uterina com o objetivo de nutrir e oxigenar o conceito (ROZAS, 1994).

Ferro

Na espécie humana o metabolismo do ferro é determinado pela necessidade de suprir a medula óssea para a síntese da hemoglobina. Não há mecanismo de excreção do ferro, e em adultos do sexo masculino o conteúdo de ferro no organismo é normalmente quase constante durante a vida. Nas mulheres entretanto o balanço do ferro é influenciado pelos efeitos da menstruação e gravidez (BENTLEY, 1985).

No indivíduo adulto, o conteúdo total de ferro no organismo é de quatro gramas sendo que três quartos estão incorporados à hemoglobina circulante (DALLMAN, 1974).

Os compartimentos básicos do ferro no organismo são: hemoglobina que contém 66% do ferro total; ferro de depósito, 27%; mioglobina, 3,5%;

ferro lábil, 2,2% e o ferro de transporte que contem 0,08% do total do ferro. Na gravidez ocorre um aumento do ferro hemoglobínico de 20% em decorrência do aumento da massa eritrocitária. O "pool" lábil de ferro é o ferro trocado constantemente entre os meios intracelular, intersticial e o plasma. Esse "pool" praticamente não se altera durante a gravidez. O ferro de transporte é o componente mais ativo e se renova a cada duas horas e meia: corresponde ao ferro ligado à transferrina que o transporta aos normoblastos da medula óssea. Mais de 95% do ferro plasmático se encontra ligado a transferrina. Normalmente a transferrina está saturada em 33%. Na gravidez a saturação pode cair a 15% possivelmente devido ao aumento da transferrina causada pela ação estrogênica (SILVA, 1988). Uma vez que a requisição de ferro pela medula para a síntese de hemoglobina é cerca de duas vezes maior do que por outros tecidos do organismo, é necessário um sistema altamente regulado, envolvendo proteínas específicas para o transporte, e receptores teciduais específicos. Além disso, para adequar a distribuição de ferro às necessidades do organismo, a transferrina deposita o excesso do mesmo em tecidos especialmente adaptados para o seu estoque (BOTHWELL et al., 1979). O ferro de depósito pode ser encontrado sob duas formas: a ferritina, encontrada no soro, e a hemossiderina, encontrada nas células do sistema retículo endotelial do fígado, baço, e medula óssea. Aproximadamente 30 mg de ferro são enviadas diariamente para a medula óssea para a síntese de hemoglobina. A maior parte desse ferro é obtida a partir do sistema retículo endotelial, e apenas uma pequena parcela provém da absorção do ferro da dieta. O sistema retículo endotelial providencia ferro para a transferrina a partir de duas fontes: glóbulos vermelhos destruídos ou reservatórios intracelulares (ferritina ou hemossiderina), a segunda fonte sendo a mais requisitada em períodos de balanço negativo de ferro. A gravidez exige uma demanda extra dos reservatórios maternos de ferro e, uma vez que estes se exaurem, a eritropoiese pode se tornar limitada pela redução da oferta de ferro para a medula óssea (CAVILL & RICKETTS,

1980).

Um indivíduo normal, absorve cerca de 5 a 10% do ferro da dieta. Um indivíduo com deficiência de ferro absorve em média 20% de ferro da dieta e ocasionalmente pode absorver até 50% (WALLERSTEIN, 1973). A absorção do ferro está aumentada na gravidez. A média no segundo trimestre é de 30% e no último trimestre chega a 40% (HAHN et al., 1951). O ferro é absorvido na forma ferrosa, principalmente no duodeno e na porção superior do jejuno e em menor extensão em todas as outras partes do intestino delgado e eventualmente até no colon. O ferro da dieta se encontra sob a forma férrica e precisa ser reduzido para a forma ferrosa para ser absorvido. Da mucosa intestinal o ferro passa para o sangue ligado a transferrina. O ferro materno, ligado à transferrina, chega ao vilo placentário e penetra na placenta via epitélio coriônico. A transferrina não atravessa a placenta e após liberar o ferro, retorna à circulação materno. O ferro é então estocado no córion na forma de ferritina e hemossiderina ou é carregado, ligado a transferrina fetal, diretamente para o fígado fetal de onde é liberada para a síntese da hemoglobina fetal (HUEBERS, 1987).

Ferritina

A ferritina é uma proteína de alto peso molecular que funciona como reservatório de ferro no organismo. Aproximadamente 25% do ferro num adulto normal se encontra em algum reservatório (KRAUSE & STOLC, 1979). Cerca de dois terços do ferro de reserva no corpo humano está sob a forma de ferritina. O restante está sob a forma de hemossiderina (SKIKNE & COOK, 1981).

No passado a ferritina era considerada uma proteína intracelular. Métodos imunorradiométricos mais sensíveis demonstraram que a ferri-

tina é um constituinte normal do soro humano e das células vermelhas circulantes (ADDISON et al., 1972). Outros estudos confirmaram a relação direta entre a concentração de ferritina sérica e as reservas de ferro no organismo (JACOBS et al., 1972; JACOBS & WORWOOD, 1975). Baseado em estudos com voluntários normais, a concentração de 1 ng/ml de ferritina sérica é equivalente a cerca de oito miligramas de ferro de reserva (WALTERS et al., 1973). A concentração média de ferritina sérica em homens é normalmente três vezes mais alta do que em mulheres antes da menopausa (JACOBS et al., 1972; COOK et al., 1974).

A disponibilidade de métodos sensíveis para a medida da ferritina sérica facilitou muito a detecção da deficiência ou excesso de ferro. Nos Estados Unidos, constatou-se anemia ferropriva por ingestão inadequada em 31% das crianças, 15% das mulheres no menacme e 30% das gestantes (FAIRBANKS & BENTLER, 1977). Uma vez que a deficiência de ferro está presente antes do início da anemia, a detecção de um estado de depleção de ferro é importante para o controle da anemia nutricional.

O estudo da medula óssea é o método tradicional para medir as reservas de ferro. Esse método apesar de avaliar bem a deficiência de ferro, tem a desvantagem de ser subjetivo e semi quantitativo. A concentração baixa de hemoglobina pode ser um método fácil de diagnóstico mas a queda significativa da hemoglobina circulante não pode ser detectada até um estágio avançado da anemia ferropriva (KRAUSE & STOLC, 1979).

A literatura sugere que a dosagem da ferritina é o método mais sensível, específico e confiável para a determinação da deficiência de ferro em estágios precoces (BATES, 1980; BENTLEY, 1985). Em pacientes a quem está sendo administrado ferro oralmente, a medida da ferritina sérica tem se mostrado útil para a monitorização do reacúmulo das reservas de ferro, determinando assim quando a terapia pode ser interrompida (COOK et al., 1980).

O crescimento rápido do feto requer um grande suprimento de ferro que é obtido das reservas de ferro da gestante. O ferro é transportado da mãe para o feto contra gradiente de concentração. Os níveis de ferritina sérica diminuem no decorrer da gestação ao passo que a capacidade total de ligação do ferro aumenta progressivamente com a gestação. Mãe e feto parecem ter sistemas independentes para o controle do metabolismo do ferro. A ferritina foi encontrada em todas as camadas do trofoblasto e especialmente no sinciciotrofoblasto (OKUYAMA et al., 1985).

2,3-Difosfoglicerato

Entre os fatores considerados importantes para a liberação do oxigênio dos sangue materno para o feto é a posição da curva de dissociação do oxigênio (ODC) nas células vermelhas maternas. Um dos mais importantes reguladores da posição da ODC é a concentração intraeritrocitária do 2,3- difosfoglicerato (2,3-DPG) (RORTH & BRAHE, 1971).

A hemoglobina tem uma afinidade preferencial pelo 2,3-DPG em relação ao oxigênio (BENESCH & BENESCH, 1969). O 2,3-DPG intermediário da glicólise, presente em alta concentração apenas na célula vermelha (STRAYER, 1981).

Existe uma correlação negativa entre o 2,3-difosfoglicerato e os níveis de hemoglobina no sangue total. Um decréscimo do 2,3difosfoglicerato para menos de três quartos da concentração normal pode levar a um decréscimo acentuado na habilidade da hemoglobina em liberar oxigênio (EATON & BREWER, 1968). Na célula vermelha, a redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, mediada por um aumento do 2,3-difosfoglicerato, pode ser um dos mecanismos de compensação para a queda do conteúdo de oxigênio no sangue arterial (TORRANCE et al., 1970). Os níveis de 2,3-difosfoglicerato no eritrócito estão geralmente elevados em condições

de hipóxia como por exemplo na anemia (HJELM, 1969), altitudes elevadas (LENFANT et al., 1968), doenças cardiovasculares (WOODSON et al., 1970). Há referências do aumento dos níveis de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos durante a gravidez: (BAUER et al., 1969; RORTH & BRAHE, 1971; THOMAZ et al., 1974; MACLENNAN et al., 1976; WEISS, 1976). Não há no entanto um consenso sobre a variação desses níveis no decorrer da mesma. Um aumento do 2,3-difosfoglicerato move a curva de dissociação do oxigênio para a direita, facilitando a liberação do oxigênio para os tecidos, ao passo que uma redução do difosfoglicerato move a curva de dissociação do oxigênio para a esquerda dificultando a liberação do oxigênio pela hemoglobina, resultando na possibilidade de hipóxia tecidual. Os valores médios do 2,3-difosfoglicerato para fetos com retardo de crescimento intra uterino ou óbito intra uterino foram significativamente menores que os encontrados em gestações normais. Na eclâmpsia e em diabéticas não foram encontradas diferenças significativas (MACLENNAN et al., 1976). A curva de dissociação do oxigênio representa a relação entre a pressão parcial do oxigênio no plasma (PO_2) e a proporção do total de grupos heme que estão combinados com o oxigênio (saturação da hemoglobina pelo oxigênio). A curva de dissociação do oxigênio é representada graficamente na figura 3.1.

A posição da curva é dada pelo P_{50} que é a pressão parcial de oxigênio (PO_2) associada a uma saturação da hemoglobina pelo oxigênio de 50% em condições basais. O P_{50} reflete a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Uma queda do P_{50} significa um aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e um aumento do P_{50} significa que a liberação do oxigênio para os tecidos está facilitada. Além do 2,3-difosfoglicerato, outros elementos como PH e CO_2 estão envolvidos com a posição da curva de dissociação do oxigênio (STRAYER, 1981). O P_{50} , independente do fator que esteja agindo na posição da curva, nos informa sobre a quantidade de oxigênio que está sendo liberada da hemoglobina para os tecidos.

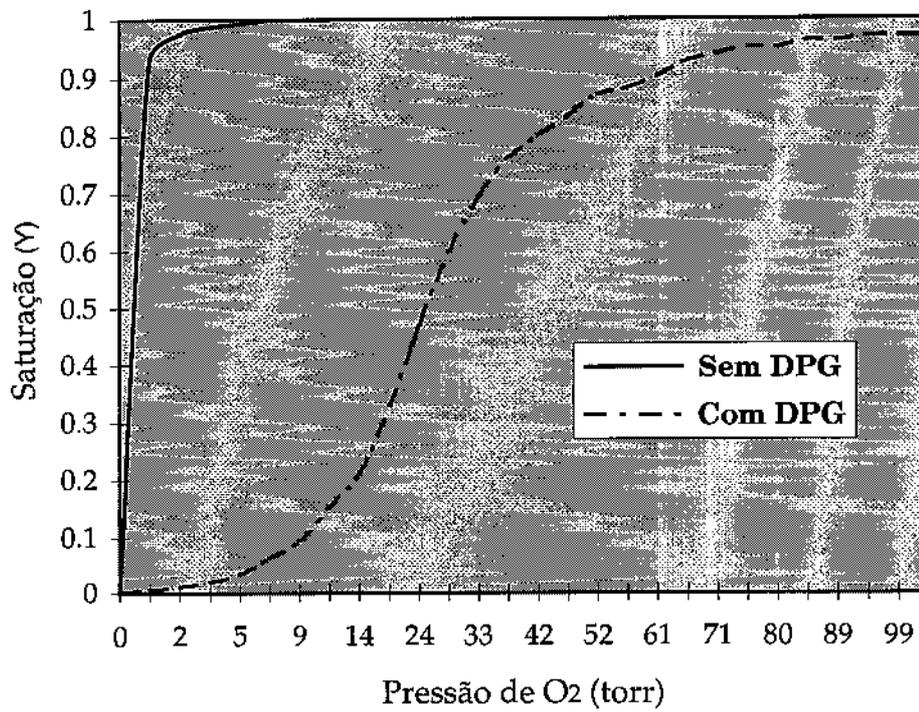


Figura 3.1: Curva de dissociação do oxigênio (ODC)
(STRAYER, 1981).

3.4 Anemia e Gravidez

A definição de anemia na gestação é mais complicada do que quando aplicada a homens, e a mulheres não grávidas. Nesse último grupo, as alterações na hemoglobina refletem mais fielmente alterações da massa de células vermelhas porque o volume plasmático se mantém relativamente constante (MULDOWNEY, 1957). O mesmo não se aplica durante a gravidez. Há uma enorme variação na resposta fisiológica entre as mulheres gestantes, tornando difícil a interpretação das alterações da hemoglobina nesse grupo (HYTTEN & PAINTIN, 1963).

O limite inferior de normalidade para os valores de hemoglobina é causa de discussão. A variação desse limite fica entre 10g/dl (SCOTT et al., 1975) e 11g/dl preconizado pela Organização Mundial de Saúde.

Uma análise de eritrócitos marcados demonstrou uma queda transitória de 100ml na massa de eritrócitos durante o primeiro trimestre da gestação (HYTTEN, 1985), o que também dificulta a interpretação dos valores da hemoglobina nesse período. Um outro fator complicador dessa interpretação é a constatação de que a gravidez causa um discreto aumento no tamanho do eritrócito (macrocitose), que pode mascarar a microcitose característica da anemia ferropriva (CHANARIN et al., 1977). A prevalência da deficiência de ferro foi estimada em 18 a 25% para mulheres em idade fértil na Grã Bretanha e Suécia e cerca de 10% entre as mulheres brancas da Geórgia. A prevalência é muito maior em países em desenvolvimento, sendo estimada entre 30 a 50% (GARBY, 1973; BOTHWELL et al., 1979). Estudo realizado no nordeste brasileiro encontrou 35% de gestantes anêmicas (SALZANO et al., 1980). A autora sugere que a falta de saneamento básico adequado, elevaria a incidência de parasitoses, especialmente a ancilostomíase, que agravaria o quadro da anemia ferropriva. Levantamentos de dados em Centros de Saúde no Estado de

São Paulo acusaram valores de hemoglobina inferiores a 11g/dl em 35,1% das gestantes (SZARFARC, 1985).

Foi observado na Suécia que um programa de suplementação de ferro durante a gestação, diminuiu de 25 a 30% para 6 a 7% a incidência de anemia, durante a década de setenta (BENTLEY, 1985).

A anemia ferropriva é a condição que resulta da inabilidade do tecido eritropoiético de manter uma concentração normal de hemoglobina devido a um suprimento inadequado de ferro (SZARFARC et al., 1983). A carência de ferro é a causa mais comum de anemia na gravidez. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 30 a 77% dos casos de anemia em gestantes deve-se a deficiência de ferro. A absorção diária de ferro a partir da alimentação é de uma a uma e meia miligramas, podendo aumentar até cerca de cinco miligramas em estados de carência (NINA & PEIXOTO, 1973).

As principais razões para a carência de ferro durante a gravidez são:

- Muitas mulheres em idade reprodutiva vivem num balanço precário de ferro.
- As alterações físicas e fisiológicas da gravidez requerem uma quantidade extra de ferro.
- Os fetos necessitam uma certa quantidade de ferro para formar hemoglobina, mioglobina e enzimas (WALLERSTEIN, 1973).

Anemia ferropriva no início da gestação significa exaustão prévia dos reservatórios de ferro. A reserva inadequada de ferro pode refletir:

- Falta de ingestão.
- Perda crônica por menstruação excessiva.
- Sangramento intestinal.
- Hemorróidas.

- Parasitose intestinal.
- Intervalo insuficiente entre as gestações.

A deficiência de ferro se desenvolve em três estágios. Num primeiro estágio há uma diminuição do ferro de depósito no fígado, baço e medula óssea que é acompanhada pelo decréscimo da ferritina no soro.

O segundo estágio se caracteriza pela diminuição no transporte do ferro, que promove o aumento da capacidade total de ligação do ferro e diminuição da saturação da transferrina.

O terceiro estágio se caracteriza pela anemia microcítica, seguida pela queda na produção de hemoglobina (JOHNSON, 1990).

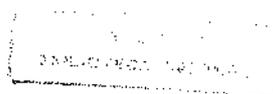
Na anemia ferropriva, o ferro sérico está diminuído e ocorre um aumento da transferrina para favorecer o aumento da absorção. Quando a deficiência de ferro é corrigida a taxa de absorção é reduzida. A constatação de anemia ferropriva no início da gestação significa ausência de reserva de ferro (WHITFIELD, 1986).

Em condições normais, os depósitos de ferro no organismo se mantêm praticamente constantes. As pequenas perdas diárias são supridas pela absorção a partir da dieta porém perdas crônicas também podem depletar os depósitos (ROZAS, 1994).

Observação interessante é que, as crianças nascidas de mães carentes em ferro não têm anemia ferropriva ao nascimento. Isso se explica pelo transporte ativo de ferro da placenta para o feto, a despeito das reservas maternas. Entretanto, essas crianças apresentam menores reservas de ferro e correm maior risco de desenvolver anemia ferropriva durante a infância (PUOLAKA, 1980).

A gravidez constitui um período crítico do ponto de vista nutricional devido ao requerimento maior de vários nutrientes, entre os quais, os essenciais para a eritropoiese como o ferro, ácido fólico e vitamina B12 (LIRA et al., 1978). A oferta diária de ferro para a medula óssea, para a síntese de hemoglobina é de aproximadamente trinta miligramas (CAVILL & RICKETTS, 1980). A grande maioria desse ferro provém do sistema retículo endotelial e uma pequena parte provém da absorção do ferro da dieta. O metabolismo do ferro é controlado pela necessidade de suprir a medula óssea para a produção de hemoglobina (BENTLEY, 1985). A gravidez impõe uma demanda extra para as reservas de ferro e quando essas se esgotam, a eritropoiese pode se tornar limitada pela redução da oferta de ferro para a medula óssea. Recentemente, uma pesquisa realizada na Inglaterra encontrou 13% de mulheres não grávidas com idades entre 18 e 34 anos, com baixos níveis de ferritina, abaixo de 13 microgramas/litro (GREGORY et al., 1990). Concluiu-se pois que um número significativo de mulheres iniciam a gravidez com deficiência de ferro. Esse problema é substancialmente mais grave nas partes do mundo com piores condições de nutrição. Mulheres anêmicas têm mais probabilidade de dar a luz fetos natimortos ou com hipóxia ao nascimento (PAULONE et al., 1987). Há associação entre anemia moderada com prematuridade, baixo peso ao nascer, abortamentos e óbitos fetais. O sofrimento fetal costuma ocorrer com anemias graves, quando a hemoglobina está abaixo de 6 gr% (SILVA, 1988). Pesquisa recente demonstrou que adolescentes que tiveram baixo peso ao nascer apresentaram testes de inteligência mais baixos do que aqueles que nasceram pesando mais do que três quilos (SEIDMAN et al., 1992).

A relação entre má nutrição e redução no crescimento fetal e na infância está bem documentada. Entretanto a associação entre crescimento inadequado no início da vida e aparecimento de doenças na vida adulta é uma nova e importante dimensão do problema.



3.5 Placenta

As doenças fetais primárias não causam morte fetal, exceto por infecção, anomalias congênitas e problemas mecânicos. O feto morre ou é seriamente danificado por privação de nutrientes (CHARD, 1982).

O papel da placenta na nutrição fetal não se limita a simples transmissão da mistura de substratos que lhe é apresentada pelo sangue materno mas há uma contínua modificação na composição dos nutrientes, resultado da atividade metabólica da própria placenta (SCHNEIDER, 1991).

Estudos em animais demonstraram que a capacidade de difusão da placenta está ligada a variáveis tais como área de superfície de trocas, espessura da membrana e volume capilar materno e fetal. Verificou-se ainda que alterações morfológicas podem melhorar a troca de gases através da placenta de modo a compensar situações de hipóxia leve ou moderada (BACON et al., 1984). Técnicas de perfusão de placentas humanas já haviam demonstrado previamente que na hipóxia crônica, o núcleo e o citoplasma se agrupam em um polo do vilo, deixando uma camada fina de citoplasma sobre a membrana basal. A distância entre o espaço intervilloso e o capilar fetal mais próximo é reduzida em 25% proporcionando um aumento da quantidade de oxigênio transferida por unidade de tempo. Na hipóxia aguda severa a resistência da placenta decresce em 50%. Há dilatação de pequenos vasos terciários fetais que aumentam a área efetiva de perfusão (TOMINAGA & PAGE, 1966).

Na placenta humana há duas camadas que contribuem para a resistência de difusão: o trofoblasto que cobre o vilo e o endotélio que delinea o capilar fetal dentro do vilo (SCHNEIDER, 1991). Estudos quantitativos da estrutura placentária demonstraram uma correlação altamente significativa entre a área de superfície dos vilos coriônicos e o

peso do recém-nascido (AHERNE & DUNNILL, 1966). Em grandes altitudes, onde a tensão do oxigênio é menor, a área e o número de vilos terminais é maior do que encontramos em placentas ao nível do mar. Há um aumento relativo de capilares e epitélio trofoblástico e um aumento de nós sinciciais levando a um aumento da massa trofoblástica. No entanto não foi observada alteração na relação peso placenta/peso feto (CHABES et al., 1967).

A anemia materna está associada a hipertrofia placentária, que pode representar um mecanismo de adaptação a uma situação de hipóxia relativa. A anemia materna tem ainda sido correlacionada com a hidropisia fetal idiopática. Outras situações em que se tem observado fetos e placentas maiores são maior idade materna e maior paridade (BEISCHER et al., 1970).

A relação peso placenta/peso feto é maior nas gestantes anêmicas e mantém uma correlação negativa com os níveis de hemoglobina. Essa constatação sugere que o peso do feto sofre mais que o peso da placenta em gestantes anêmicas. O número reduzido de cotilédones encontrado nas placentas de gestantes com anemia severa, indica um menor número de septações e provavelmente uma maior proporção de parênquima funcionante (SINGLA et al., 1978).

Todos esses dados deixam clara a importância da placenta na nutrição fetal e a sua capacidade de adaptação anatômica e funcional no sentido de preservar o bom desenvolvimento do concepto.

Os produtos da unidade feto placentária são basicamente:

- Hormônios esteróides
 - Estrogênios
 - Progesterona
- Hormônios protéicos
 - Hormônio lactogênio placentário (hPL)

- Hormônio gonadotrófico coriônico (hCG)
- Hormônio corticotrófico coriônico (hCCT)
- Enzimas
 - Fosfatase alcalina termo estável (HSAP)
 - Cistina aminopeptidase ou oxitocinase (CAP)
- Outras proteínas
 - β 1 glicoproteína específica da gravidez (SP1)
 - Proteína placentária 5 (PP5)
 - Proteína plasmática A associada a gravidez (PAPP- A)

CHARD(1982) classificou os produtos da placenta em 2 grupos baseado em observações clínicas e biológicas.

Grupo I : enzimas, hormônios esteróides, hCG, hPL e SP1

Grupo II : PP5, PAPP-A

Os componentes do grupo I estão relacionados com o bem estar fetal, independentemente de outras complicações. Alterações na produção desses componentes estão ligadas ao retardo de crescimento intra uterino e ao sofrimento fetal agudo.

Os componentes do grupo II estão relacionados com os sistemas imunológico e de coagulação, que podem eventualmente impor riscos ao feto, a principio normal. Suas alterações estão ligadas ao descolamento prematuro da placenta, trabalho de parto prematuro e pré eclâmpsia. As alterações patológicas se referem a gravidez avançada, entretanto na gravidez inicial, as medidas de todos os produtos feto placentários parecem nos fornecer resultados idênticos.

Estrogênios e progestagênios, produzidos em larga escala pela unidade feto placentária, são também produzidos pela mulher não grávida o que dificulta a interpretação de suas medidas como indicadores da função placentária. Os hormônios protéicos têm uma especificidade maior uma

vez que não são normalmente produzidos pela mulher não grávida. Um outro fator importante na opção por dosar os hormônios protéicos hCG e hPL está relacionado a vida média desses produtos. Em princípio, quanto menor a vida média de um produto, mais rapidamente seus níveis vão refletir uma alteração da unidade feto placentária. O hPL tem uma vida média de quinze minutos. Níveis elevados dos produtos placentários refletem um aumento de massa trofoblástica (CHARD, 1982).

A hipóxia tem sido responsabilizada por alterações placentárias na pré eclâmpsia e vice versa. As semelhanças entre as alterações estruturais provocadas pela hipóxia induzida em órgão de cultura e os achados estruturais da doença hipertensiva específica da gravidez sugerem que a hipóxia é o fator etiológico primário dessa entidade mais do que uma consequência da mesma (MACLENNAN et al., 1972).

A circunferência dos vilos decresce continuamente até 28 semanas e permanece inalterada até o final da gravidez. O número e circunferência dos vasos do vilos coriônico aumentam somente até a vigésima semana. O grau relativo de vascularização entretanto, aumenta até 28 semanas paralelamente ao decréscimo contínuo do tamanho do vilos. (STOZ et al., 1988).

Uma análise comparativa entre placentas provenientes de gestações normais e de gestações com retardo de crescimento intra uterino demonstrou que os níveis de adenosina trifosfato e difosfoglicerato estão aumentados no segundo grupo. Esses níveis elevados de adenosina trifosfato e difosfoglicerato podem representar uma resposta compensatória à hipóxia (KAY et al., 1992).

Estudo morfométrico de placentas provenientes de gestantes que habitam países de altitude elevada, demonstrou aumento do número e área de vilos terminais e aumento relativo dos capilares e do epitélio trofoblás-

tico, além de um aumento no número de nós sinciciais que contribuíram para o aumento da massa trofoblástica (CHABES et al., 1967).

Estudos em mulheres desnutridas demonstrou baixa excreção urinária de estriol, reversível com a melhora da dieta (IYENGAR, 1968). Um estudo multicêntrico confirmou uma correlação altamente significativa entre anemia materna e peso da placenta em todos os centros. A incidência de parto prematuro foi maior nas anêmicas do que no grupo controle (BEISCHER et al., 1970).

O citotrofoblasto prolifera sob condições de hipóxia na tentativa de reparar a lesão do sincício e os achados se assemelham muito aos vistos nas placentas de pacientes com doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) (FOX & PATH, 1970).

A hipóxia aguda induz a um aumento da área de superfície e uma diminuição da distância de difusão em placentas humanas (TOMINAGA & PAGE, 1966). Decréscimo experimental da capacidade funcional da placenta em cobaias induziu um aumento compensatório na porcentagem do volume capilar fetal (HEIJDEN, 1982).

A capacidade de difusão da placenta depende de sua estrutura. BACON et al.(1984) estabeleceu experimentalmente algumas das variáveis teoricamente importantes que determinam a capacidade de difusão da placenta que são: área da superfície de troca, espessura da membrana e volumes dos capilares fetais e maternos.

Há fortes evidências de que existe uma relação mútua entre o desenvolvimento do viló terminal e o crescimento capilar (CHABES et al., 1967; KAUFMANN et al., 1982; KAUFMANN et al., 1988; JACKSON et al., 1987).

Capítulo 4

Sujeitos e Métodos

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo descritivo do qual participaram gestantes atendidas na clínica ambulatorial do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Princesa Anne da Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton (Inglaterra), no período de janeiro de 1992 a outubro de 1993.

Seleção das Participantes

Foram selecionadas 406 gestantes que se encontravam no primeiro trimestre da gravidez, e que não apresentavam história de diabete, hipertensão arterial e disfunção da tireóide.

Variáveis e Conceitos

Como variáveis dependentes foram estudadas as medidas plasmáticas do hCG e do hPL. Com relação ao hCG, levando-se em conta a idade gestacional em dias e o tempo de duplicação do hormônio, estabeleceu-se o cálculo dos valores hormonais para o dia setenta da gestação. Para o estudo das correlações utilizamos as raízes quadradas dos valores padronizados para setenta dias de gestação em virtude da distribuição irregular dos valores obtidos para este hormônio.

De modo semelhante, os valores utilizados para as correlações do hPL foram calculados e padronizados para o dia setenta da gestação.

As variáveis independentes foram divididas em três grupos para facilidade de análise dos resultados.

O grupo I inclui as variáveis obtidas a partir da anamnese e exame físico geral e são as seguintes:

- Idade: anos completos por ocasião da inclusão no estudo. A idade das participantes variou entre catorze e quarenta e cinco anos com média igual a 25 anos.
- Paridade: número de partos anteriores ao momento da inclusão no estudo. 45
- Índice de Massa Corpórea: peso/ altura elevada ao quadrado.
- Pressão sistólica: pressão máxima, em mmHg. Foram consideradas hipertensas as pacientes que apresentaram pressão sistólica igual ou superior a 140 mmHg.
- Pressão diastólica: pressão mínima, em mmHg. Foram consideradas hipertensas as pacientes que apresentaram pressão diastólica superior a 90 mmHg.

O grupo II é composto pelas variáveis hematimétricas, obtidas a partir do sangue materno coletado após conclusão da anamnese e exame físico, e definidas a seguir:

- Hemoglobina: medida da hemoglobina materna em g/dl.
- Hematócrito: porcentagem de células vermelhas no sangue materno.
- Volume Corpuscular Médio: indicativo do tamanho do eritrócito, medido em fentolitros.
- Contagem de Glóbulos Vermelhos: se refere ao número de eritrócitos no sangue materno, e é expresso em dez elevado a décima segunda potência/litro.
- Ferro: dosagem sérica do ferro, expressa em micro mol/l
- Ferritina: dosagem da ferritina, expressa em micro g/l
- TIBC: Capacidade total de ligação do ferro, expressa em micro mol/l.

O grupo III é constituído pelas variáveis relacionadas a gasometria do sangue materno. São elas:

- 2,3-Difosfoglicerato: dosagem do principal intermediário do ciclo anaeróbico da glicólise, expressa em micro mol/g de Hb.
- Carboxihemoglobina: medida da quantidade de hemoglobina ligada ao monóxido de carbono.
- P_{50} : medida da pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada a 50% expressa em mmHg.
- PH: medida da pressão parcial do hidrogênio, expressa em mmHg.
- PCO_2 : medida da pressão parcial do dióxido de carbono expressa em mmHg.
- PO_2 : pressão parcial do oxigênio expressa em mmHg.
- O_2 sat: saturação do oxigênio.

Instrumentos para a Coleta de Dados

Todas as participantes foram informadas sobre o objetivo da pesquisa antes de assinar um formulário de consentimento, após o que responderam a um questionário que incluía dados pessoais, hábitos alimentares, hábito de fumar e ainda uma anamnese ginecológica e obstétrica. Um modelo do questionário está incluído no apêndice. A seguir foram realizadas as medidas do peso e altura. Foram então realizadas as medidas da temperatura axilar e da pressão arterial com a paciente semi deitada em maca com encosto a 45 graus.

O hábito de fumar estava presente em 56% das participantes. Quanto ao número de gestações e partos, nosso grupo apresentou 45% de nulíparas enquanto que as demais haviam tido uma ou mais gestações e ou partos ou abortos anteriores.

A idade gestacional foi determinada por dados confiáveis sobre a última menstruação em 50% dos casos, dados de ultrasonografia em 23% dos casos e dados de exame clínico em 27% dos casos.

Coleta e Processamento dos Dados

Aproximadamente dez mililitros de sangue venoso foram colhidos do braço direito, por punção da veia cefálica com auxílio de garrote e frascos a vácuo. A coleta foi feita em diferentes frascos para as diferentes dosagens, e os dois últimos mililitros foram destinados à dosagem do 2,3-difosfoglicerato. As dosagens hematológicas foram realizadas no laboratório do Hospital Geral da Universidade. As dosagens da ferritina, do 2,3-difosfoglicerato e dos hormônios placentários, gonadotrofina coriônica e hormônio lactogênio placentário, foram realizadas no laboratório do

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Princesa Anne.

Dosagens

A gonadotrofina coriônica foi medida pelo método de radioimunoensaio com separação magnética (Serono Maiacclone). Esse ensaio usa anticorpos monoclonais que se agregam tanto à molécula total como à sub-unidade beta. Calibrações foram feitas por comparação com a primeira preparação internacional de referência. Foram calculadas as raízes quadradas dos valores obtidos do hormônio gonadotrófico coriônico, e os dados foram padronizados para o dia setenta da gestação. O hormônio lactogênio placentário foi dosado por técnica de radioimunoensaio (Amerlex hPL) e os resultados foram padronizados para o dia setenta da gestação.

As dosagens da hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio e contagem de eritrócitos foram feitas no laboratório do Hospital Geral da Universidade de Southampton, como procedimento de rotina.

Para as medidas do ferro sérico e da capacidade de ligação do ferro foram utilizados kits Roche 2, que usa a relação guanidina/ferrosina e técnicas de precipitação respectivamente.

As medidas da ferritina foram realizadas pelo método quantitativo IMx que é baseado na tecnologia de radioimunoensaio para micropartículas enzimáticas. A partir dos valores obtidos foram calculadas as raízes quadradas cujos valores foram usados no estudo das correlações.

A dosagem do 2,3-difosfoglicerato foi introduzida no decorrer do projeto a partir dos resultados iniciais que mostraram uma correlação inversa entre os níveis de hemoglobina materna e os níveis séricos maternos dos hormônios placentários estudados. A idéia de que o 2,3 difosfoglicera-

to estivesse envolvido nessa correlação, uma vez que atua na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, nos motivou ao estudo do mesmo. Essas dosagens foram realizadas pela pesquisadora, no laboratório do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Princesa Anne. Para os 195 casos em que foi dosado o 2,3-difosfoglicerato, foram colhidos 2 mililitros de sangue em frasco heparinizado e colocados imediatamente em recipiente com gelo. No laboratório, aos 2 mililitros de sangue foram adicionados 6 mililitros de ácido tricloroacético a 8% e o tubo foi colocado em vibrador por alguns segundos para obter uma perfeita mistura. O tubo foi a seguir mergulhado em gelo por cinco minutos para assegurar a completa precipitação das proteínas. Na sequência, a mistura foi centrifugada a 4000 rpm durante dez minutos. O sobrenadante assim obtido foi colocado em frascos de vidro selados que foram congelados para análise posterior. Para cada amostra o sobrenadante foi dividido em três frascos para armazenamento.

A dosagem do 2,3-difosfoglicerato no sobrenadante obtido a partir do sangue coletado foi feita por determinação quantitativa colorimétrica de acordo com o catálogo Sigma, procedimento 665. As dosagens foram realizadas em baterias de 8 amostras por sessão. Os testes foram feitos em duplicata e cada amostra teve o seu próprio branco determinado. Em cada bateria foi feita uma dosagem de controle a partir do sangue de um mesmo doador.

Nos 100 casos em que foi feita a gasometria, a partir do sangue venoso, usou-se um Radiômetro Copenhagen ABL 505. Uma gota de sangue é colocada no aparelho previamente calibrado e os resultados são impressos em minutos. Foram assim obtidas as medidas do PH, pressão parcial do oxigênio (PO_2), pressão parcial do monóxido de carbono (CO_2), saturação da hemoglobina pelo oxigênio (O_2 sat), carboxihemoglobina (CarboxiHb) e pressão parcial de oxigênio para a hemoglobina saturada a 50% (P_{50}).

Análise Estatística

O coeficiente de correlação de Pearson é uma medida de associação linear entre duas variáveis, e é utilizada para verificar como uma variável se comporta em relação a outra. A análise de regressão é utilizada para descrever a relação entre uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes. A análise descritiva de comparação entre duas amostras é utilizada para estabelecer diferenças significativas entre as variáveis pertencentes a grupos distintos.

Inicialmente foi feita uma análise descritiva para cada subgrupo (fumantes e não fumantes), para todas as variáveis, sendo utilizado o teste T para amostras independentes visando a comparação dos grupos.

Para cada variável dependente (hCG e hPL) foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson com cada uma das variáveis explanatórias (Grupos I, II e III), sendo esses coeficientes testados para estabelecermos se poderiam ser considerados estatisticamente diferentes de zero, sendo testado também se os coeficientes poderiam ser considerados os mesmos para os dois subgrupos (fumantes e não fumantes) (SNEDECOR, 1966), e uma vez essa última resposta sendo positiva o coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para a amostra como um todo.

Em seguida, foi construído para cada uma das variáveis hormonais (hCG e hPL) um modelo de análise de regressão múltipla com o objetivo de verificar conjuntamente como as variáveis independentes dos três grupos propostos se comportavam em relação as variáveis dependentes. O método de seleção de variáveis Stepwise foi utilizado com a intenção de se chegar ao conjunto de variáveis que melhor se relacionasse com as variáveis dependentes, ou seja, que melhor explicasse a variação delas. Tanto a análise de regressão múltipla como o método de seleção de variáveis Stepwise não se mostraram úteis no sentido de se obter um bom

modelo para as variáveis analisadas, nada acrescentando aos resultados anteriormente obtidos.

Forma de Apresentação do Trabalho

Este trabalho foi apresentado segundo as recomendações dos seguintes documentos:

1. COMISSÃO DE PESQUISA DO DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA/CAISM, *Conteúdos Mínimos que um Protocolo de Pesquisa Deve Fornecer*, Campinas, UNICAMP, (1995).
2. SAD - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP, *Normas e Procedimentos para Publicação de Dissertações e Teses*, Campinas, UNICAMP,(1995).
3. HERANI, M. L., *Normas para a Apresentação de Dissertações e Teses*, S.Paulo, BIREME, (1990).

Capítulo 5

Resultados

Os resultados são apresentados em histogramas, tabelas e gráficos de dispersão.

As figuras 5.1 a 5.5 mostram os histogramas das variáveis independentes do grupo I para o total das pacientes participantes do projeto.

As figuras 5.6 a 5.12 mostram os histogramas das variáveis independentes do grupo II para o total das pacientes participantes do projeto.

As figuras 5.13 a 5.19 mostram os histogramas das variáveis independentes do grupo II para o total das pacientes participantes do projeto.

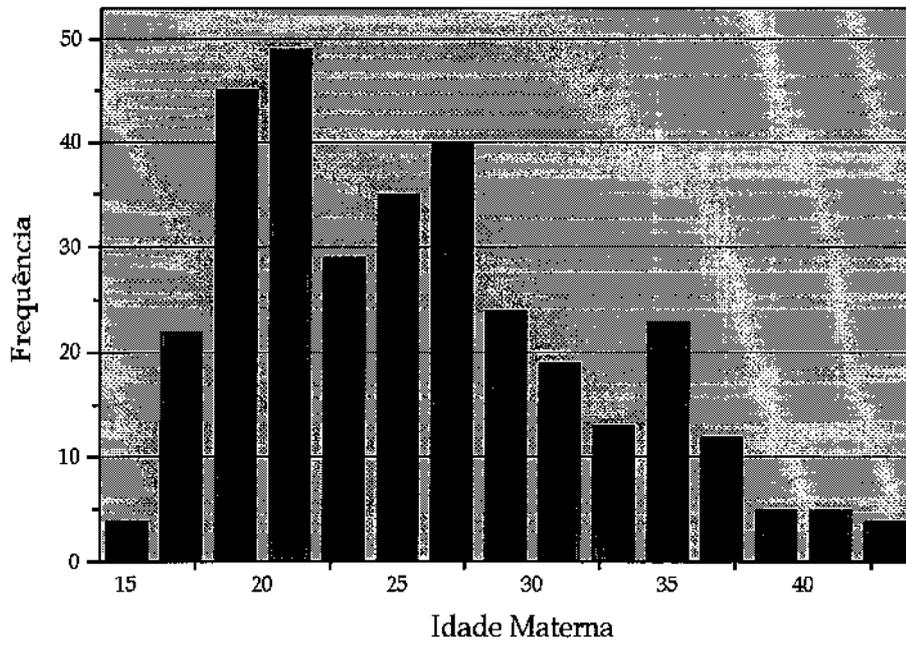


Figura 5.1: Histograma da idade materna.

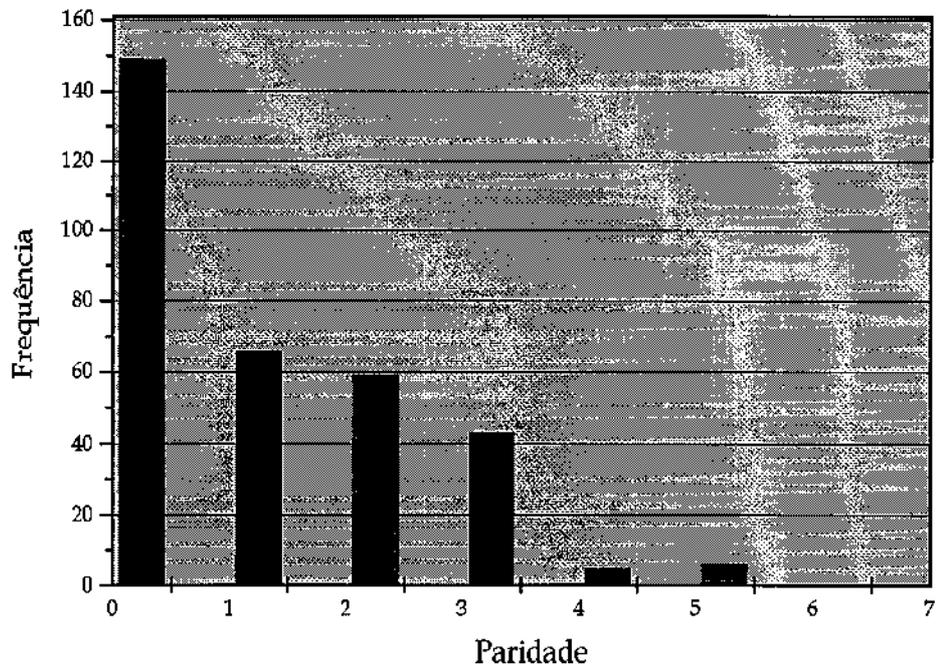


Figura 5.2: Histograma da paridade.

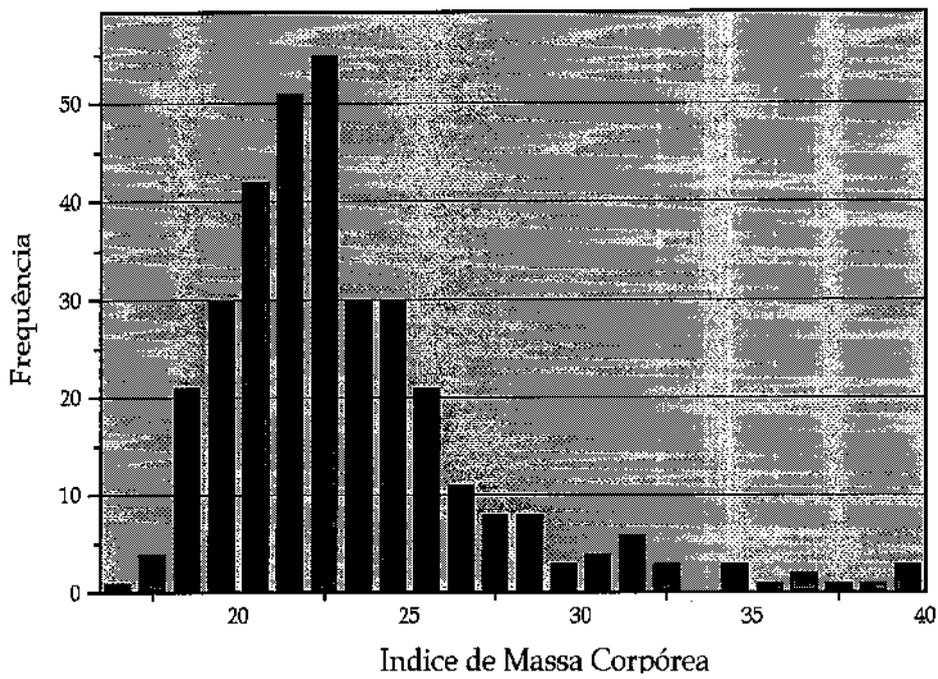


Figura 5.3: Histograma do índice de massa corpórea .

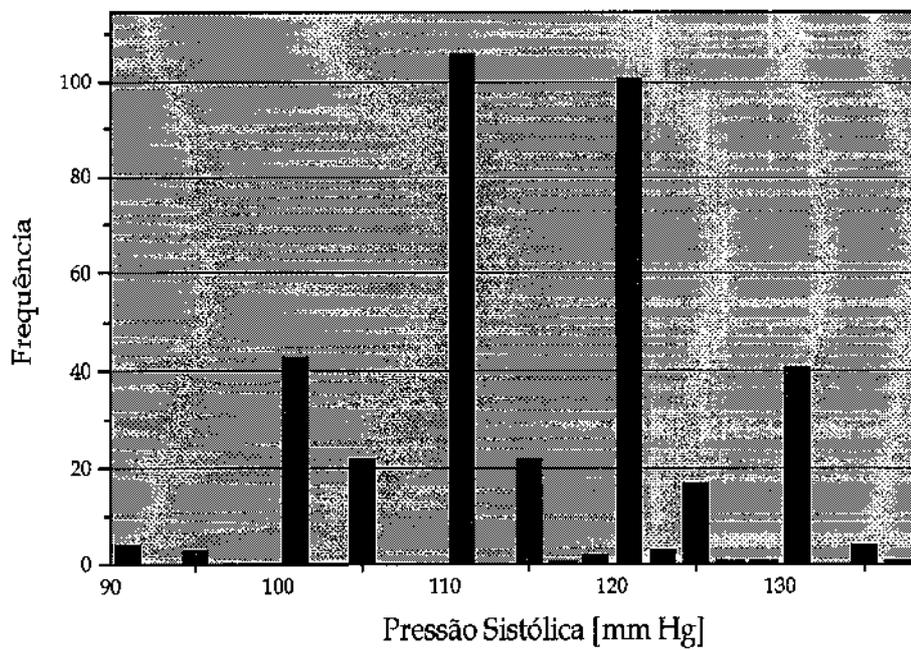


Figura 5.4: Histograma da pressão sistólica .

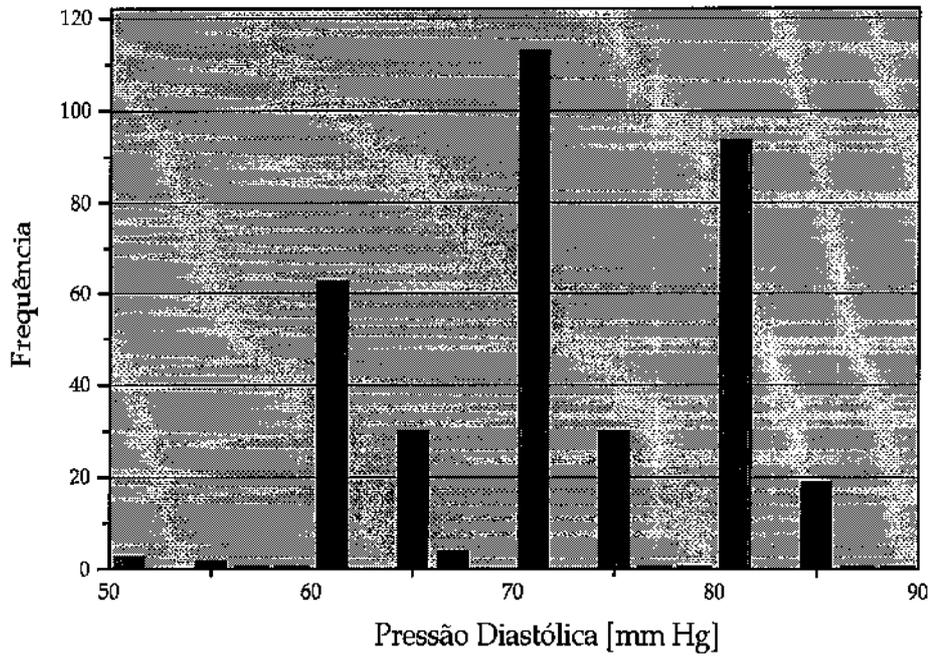


Figura 5.5: Histograma da pressão diastólica .

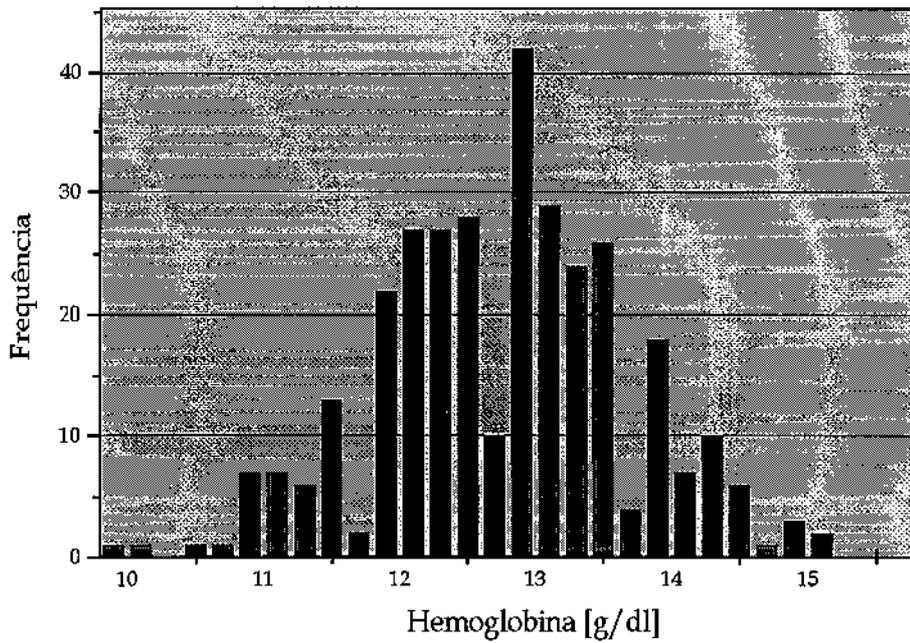


Figura 5.6: Histograma da hemoglobina .

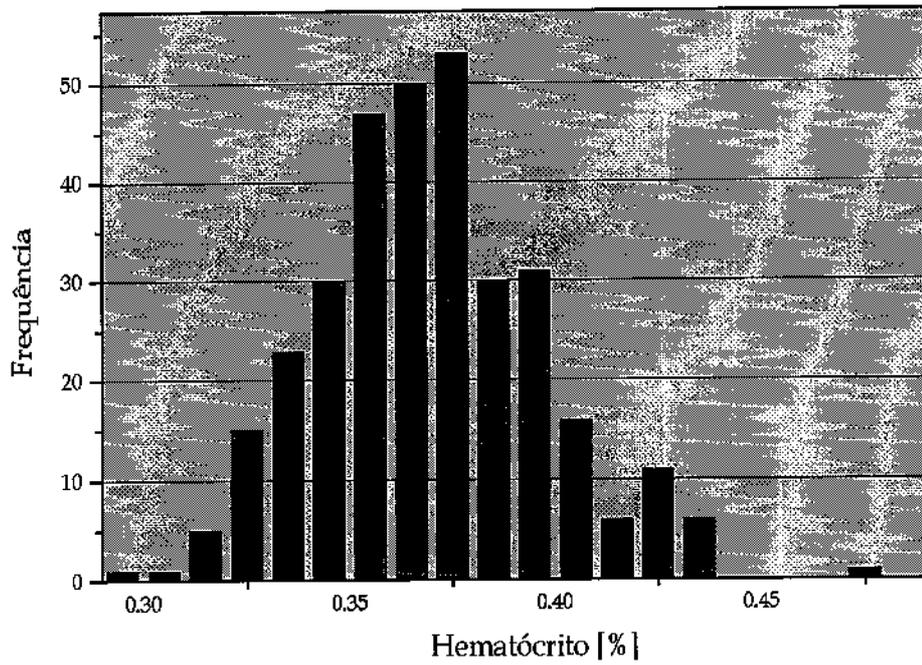


Figura 5.7: Histograma do hematócrito .

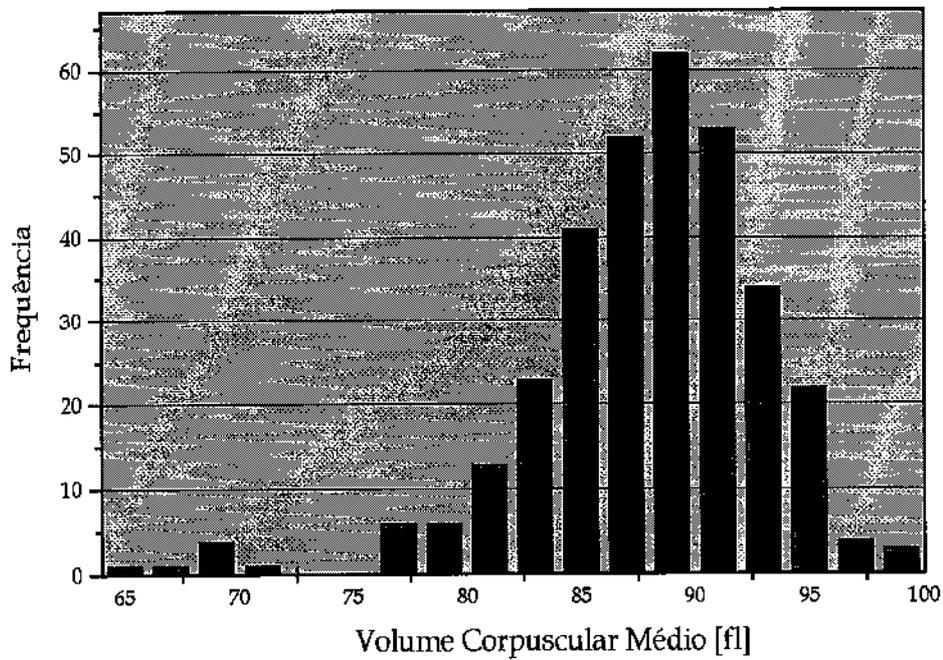


Figura 5.8: Histograma do volume corpuscular médio .

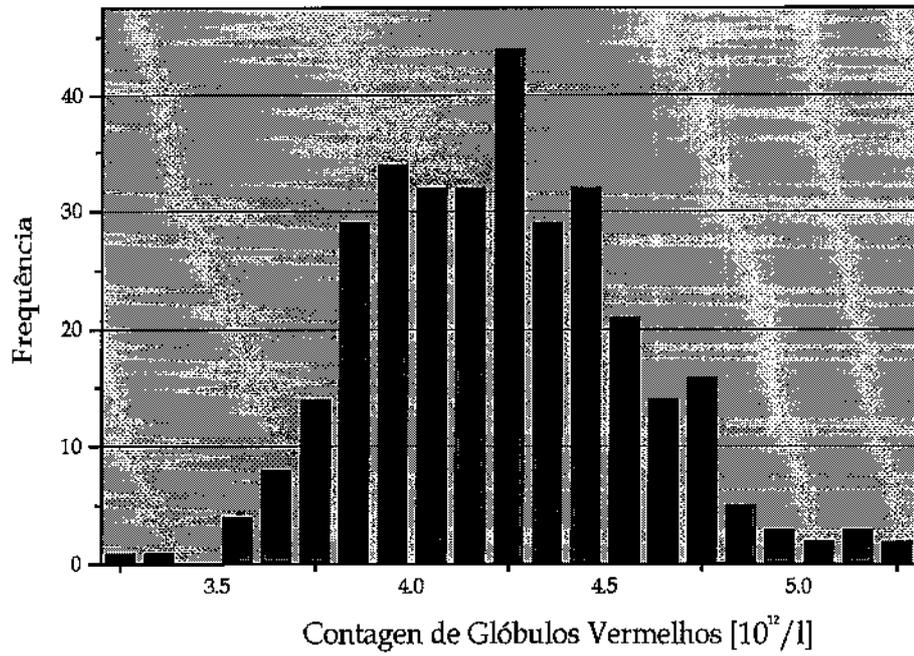


Figura 5.9: Histograma da contagem de glóbulos vermelhos .

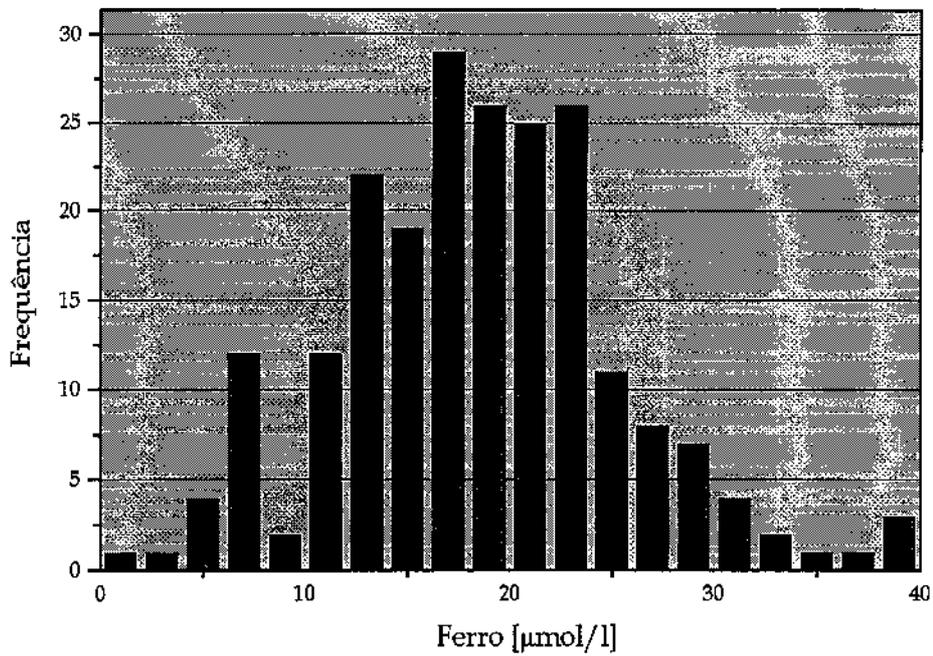


Figura 5.10: Histograma do ferro .

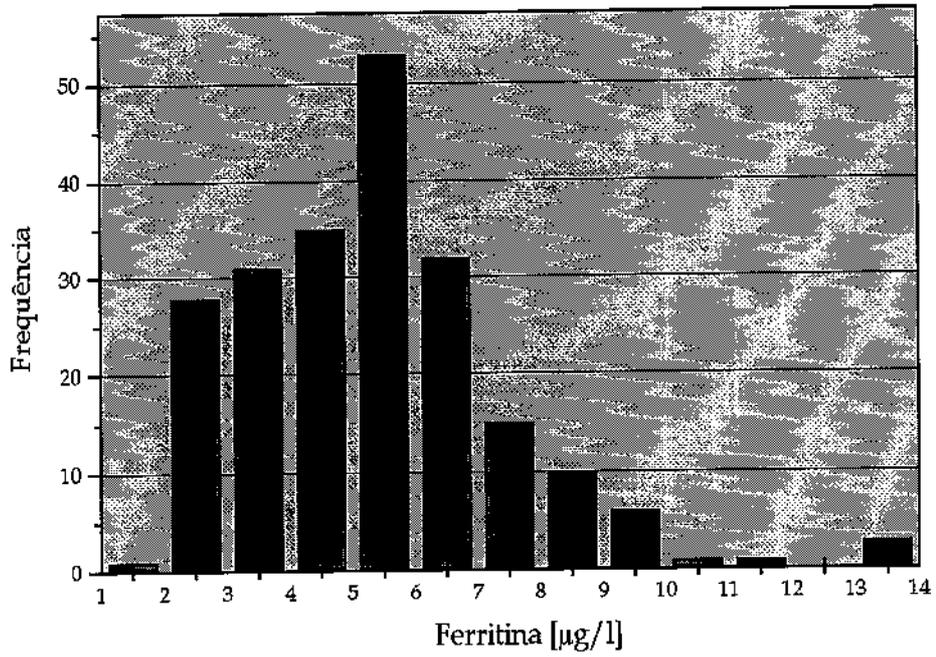


Figura 5.11: Histograma da ferritina .

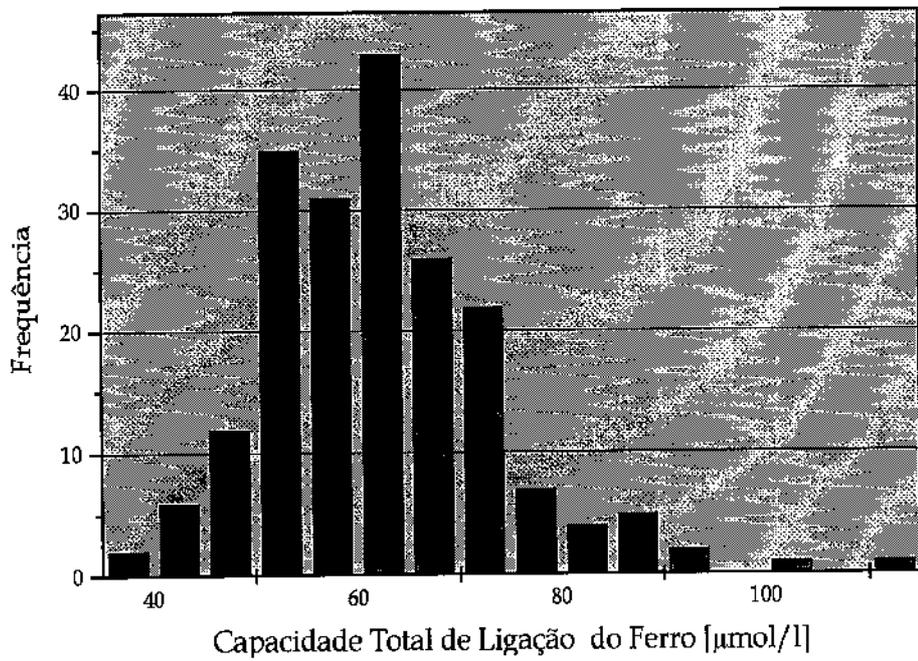


Figura 5.12: Histograma da capacidade total de ligação do ferro .

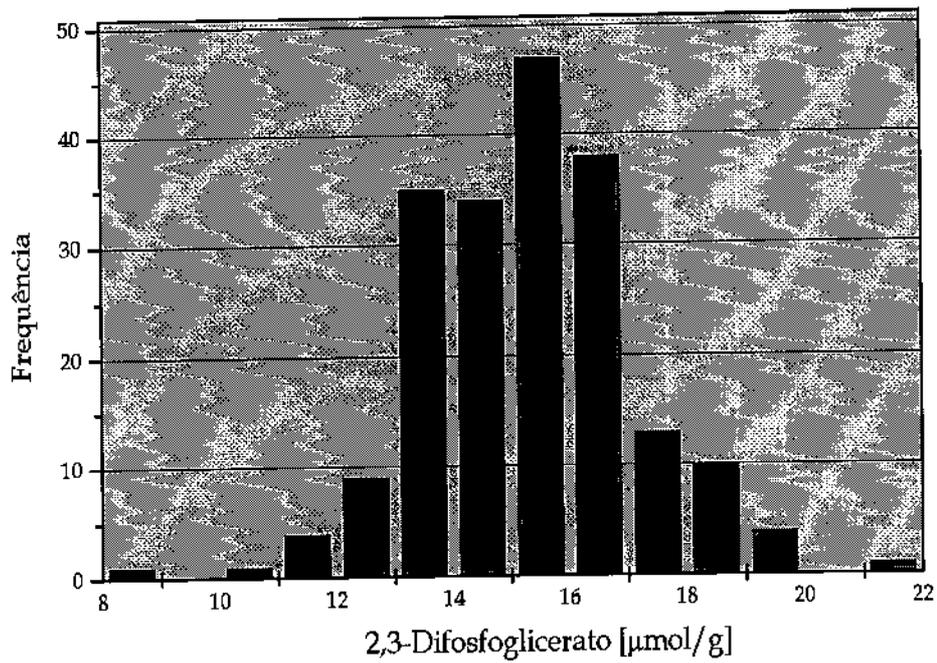


Figura 5.13: Histograma do 2,3-difosfoglicerato .

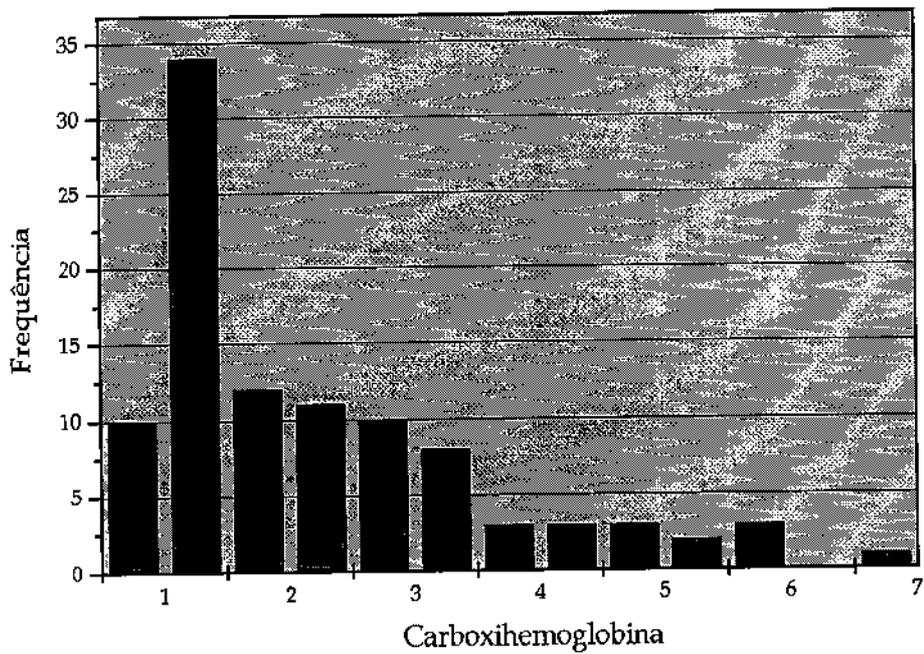


Figura 5.14: Histograma da carboxihemoglobina .

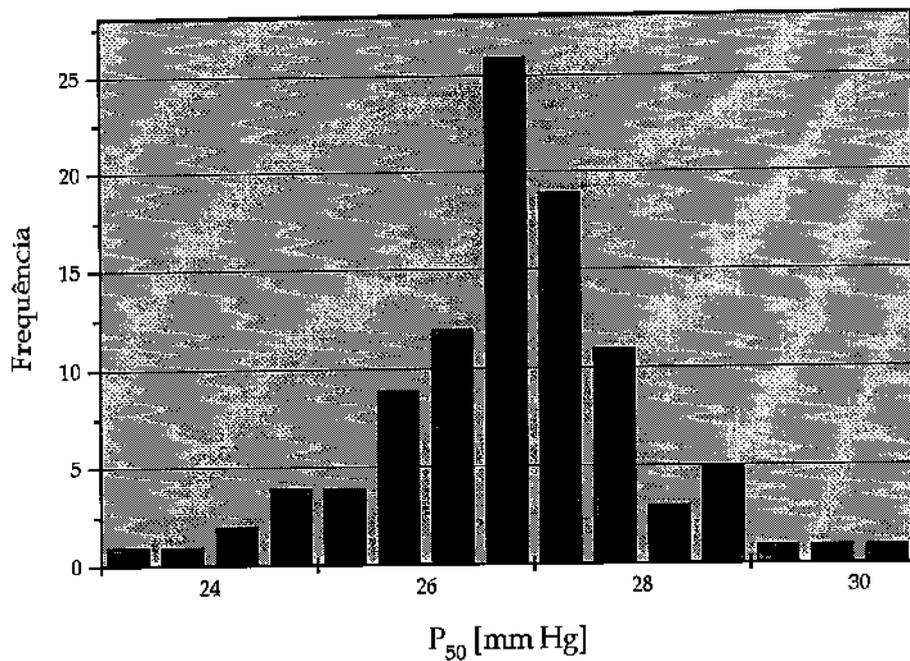


Figura 5.15: Histograma da pressão parcial do oxigênio para a hemoglobina saturada em 50% (P_{50}).

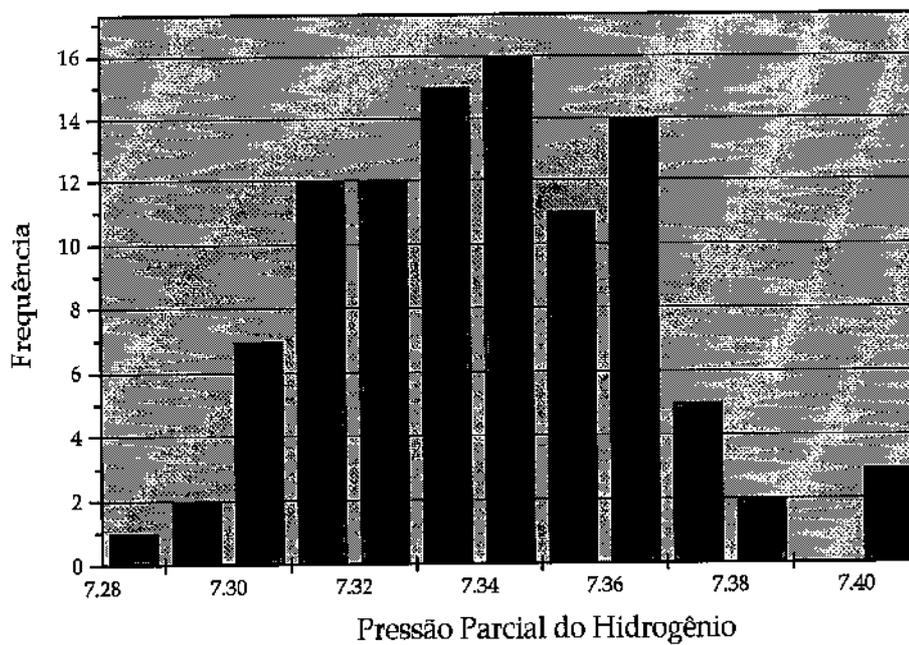


Figura 5.16: Histograma da pressão parcial do hidrogênio .

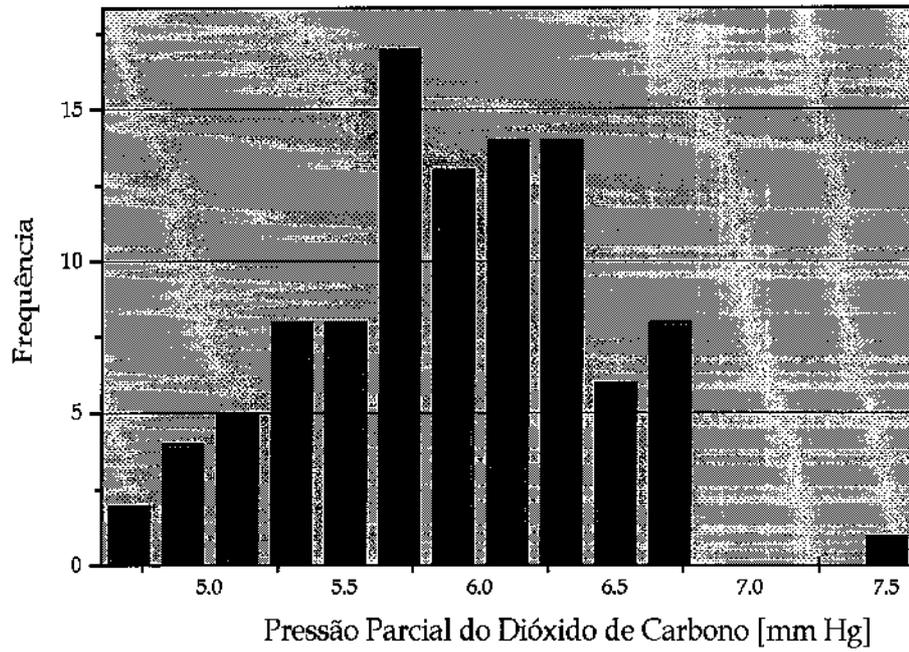


Figura 5.17: Histograma da pressão parcial do dióxido de carbono .

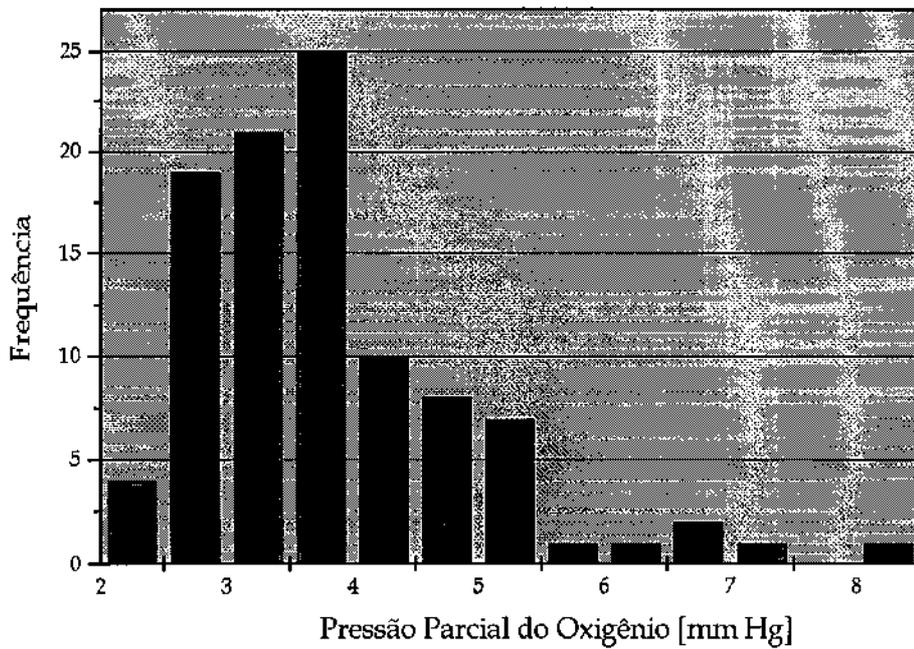


Figura 5.18: Histograma da pressão parcial do oxigênio .

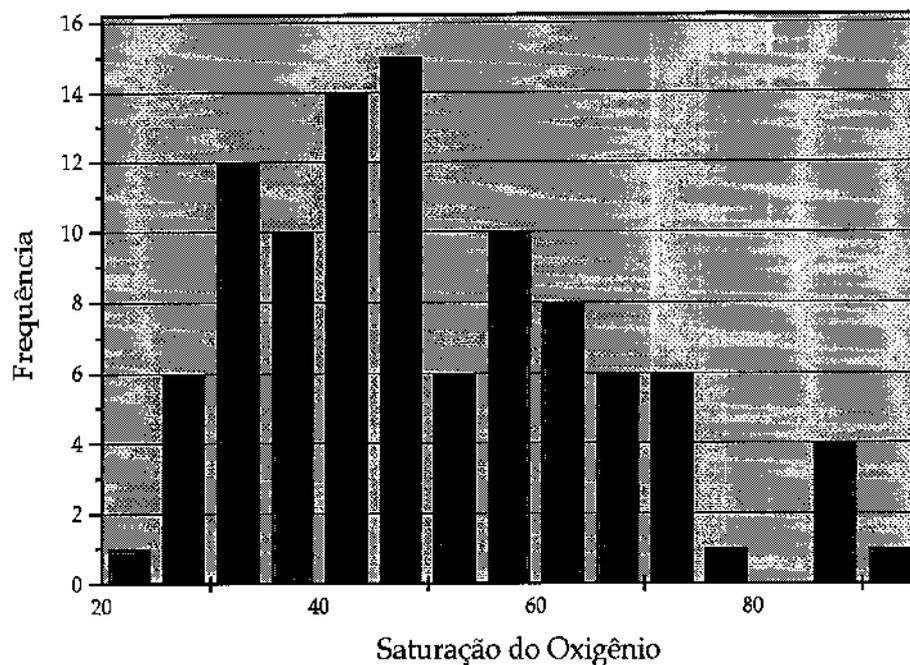


Figura 5.19: Histograma da saturação do oxigênio .

Análise Comparativa das Amostras entre Fumantes e Não Fumantes

A tabela 5.1 descreve os valores encontrados para as variáveis dependentes quanto ao hábito de fumar.

As tabelas 5.2 a 5.4 descrevem os valores encontrados para as variáveis independentes dos grupos I, II e III, respectivamente.

Tabela 5.1: Comparação entre os valores de hCG e hPL quanto ao hábito de fumar.

Variável	Fumantes			Não Fumantes			p.
	N	Média	DP	N	Média	DP	
hCG	197	324.78	105.73	148	349.30	99.66	0.0296
hPL	197	141.26	105.59	148	150.28	93.98	ns

Tabela 5.2: Comportamento das variáveis do grupo I quanto ao hábito de fumar.

Variável	Fumantes			Não Fumantes			p.
	N	Média	DP	N	Média	DP	
Idade	186	24.53	5.97	143	26.24	7.02	0.0202
Paridade	186	1.14	1.31	143	1.10	1.29	ns
IMC	193	22.98	3.66	146	23.54	4.27	ns
P. Sist.	182	114.23	9.80	131	115.32	9.54	ns
P. Diast.	182	70.50	7.78	131	72.75	8.53	0.0156

Tabela 5.3: Comportamento das variáveis do grupo II quanto ao hábito de fumar.

Variável	Fumantes			Não Fumantes			p.
	N	Média	DP	N	Média	DP	
Hb	190	12.89	0.89	136	12.69	0.97	ns
Ht	190	0.3714	0.265	136	0.3653	0.274	0.0424
VCM	190	88.49	4.83	136	85.94	5.27	0.0001
CGV	190	4.21	0.33	136	4.27	0.35	ns
Ferro	118	18.99	6.74	98	17.02	6.92	0.0357
Ferritina	118	5.21	1.52	98	5.56	2.56	ns
TIBC	105	60.49	10.92	92	63.24	11.96	ns

Tabela 5.4: Comportamento das variáveis do grupo III com relação ao hábito de fumar.

Variável	Fumantes			Não Fumantes			p.
	N	Média	DP	N	Média	DP	
2,3-DPG	129	15.05	1.82	78	15.62	1.64	0.0257
Carboxi Hb	63	2.81	1.34	37	1.07	0.24	0.0001
P ₅₀	63	26.81	1.16	37	26.75	1.22	ns
P H	63	7.34	0.03	37	7.34	0.02	ns
P CO ₂	63	5.92	0.52	37	5.80	0.52	ns
P O ₂	63	3.82	1.13	37	3.85	1.02	ns
O ₂ sat	63	49.83	15.97	37	50.21	15.35	ns

Estudos das Correlações entre as Variáveis Independentes e o hCG e o hPL

As correlações entre o hCG e as variáveis independentes podem ser vistas nas tabelas 5.5 a 5.8.

As correlações entre o hPL e as variáveis independentes são vistas nas tabelas 5.9 a 5.12.

Tabela 5.5: Correlação entre a variável dependente hCG e as variáveis independentes do grupo I.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
Idade	313	-0.04805	ns
Paridade	313	-0.04850	ns
IMC	313	-0.13572	0.0124
P. Diast.	313	-0.05975	ns

Tabela 5.6: Correlação entre o hCG e a pressão sistólica para os subgrupos de fumantes e não fumantes.

		Fumantes		Não Fumantes		
Variável		Coeficiente de		Coeficiente de		
Independente	N	Correlação	p.	N	Correlação	p.
P. Sist.	182	-0.01209	ns	131	-0.28448	0.0009

Tabela 5.7: Correlação entre o hCG e as variáveis do grupo II.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
Hb	326	-0.13047	0.0184
Ht	326	-0.11902	0.0317
VCM	326	-0.03990	ns
CGV	326	-0.07585	ns
Ferro	216	-0.01406	ns
Ferritina	216	+0.10064	ns
TIBC	197	-0.05563	ns

Tabela 5.8: Correlação entre o hCG e as variáveis do grupo III.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
2,3-DPG	207	0.04178	ns
Carboxi Hb	100	-0.20592	0.0398
P ₅₀	100	0.14149	ns
P H	100	0.07586	ns
P CO ₂	100	-0.13465	ns
P O ₂	100	0.11577	ns
O ₂ sat	100	0.04267	ns

Tabela 5.9: Correlação entre o hPL e as variáveis do grupo I.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
Idade	329	0.00524	ns
Paridade	329	-0.04442	ns
IMC	329	-0.10330	ns
P. Sist.	329	-0.12576	0.0206
P. Diast.	329	0.00692	ns

Tabela 5.10: Correlação entre o hPL e as variáveis do grupo II.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
Hb	326	-0.04042	ns
Ht	326	-0.06879	ns
VCM	326	-0.02931	ns
CGV	326	-0.04713	ns
Ferro	216	0.00075	ns
Ferritina	216	-0.02237	ns
TIBC	197	0.06924	ns

Tabela 5.11: Correlação entre hPL e as variáveis do grupo III.

Variável		Coeficiente de	
Independente	N	Correlação	p.
2,3-DPG	207	-0.08988	ns
Carboxi Hb	100	0.08025	ns
P ₅₀	100	0.09052	ns
P H	100	-0.08466	ns
P CO ₂	100	-0.01500	ns

Tabela 5.12: Correlação entre o hPL e as variáveis PO₂ e O₂sat para os subgrupos de fumantes e não fumantes.

Variável	Fumantes			Não Fumantes		
	Independente	N	Coeficiente de	Independente	N	Coeficiente de
			p.			p.
P O ₂	63	-0.08874	ns	37	0.39931	0.0144
O ₂ sat	63	-0.08629	ns	37	0.32358	0.0507

Os gráficos de dispersão apresentados nas figuras 5.20 a 5.27 mostram as correlações entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes dos grupos I, II e III, para os casos em que houve significância estatística.

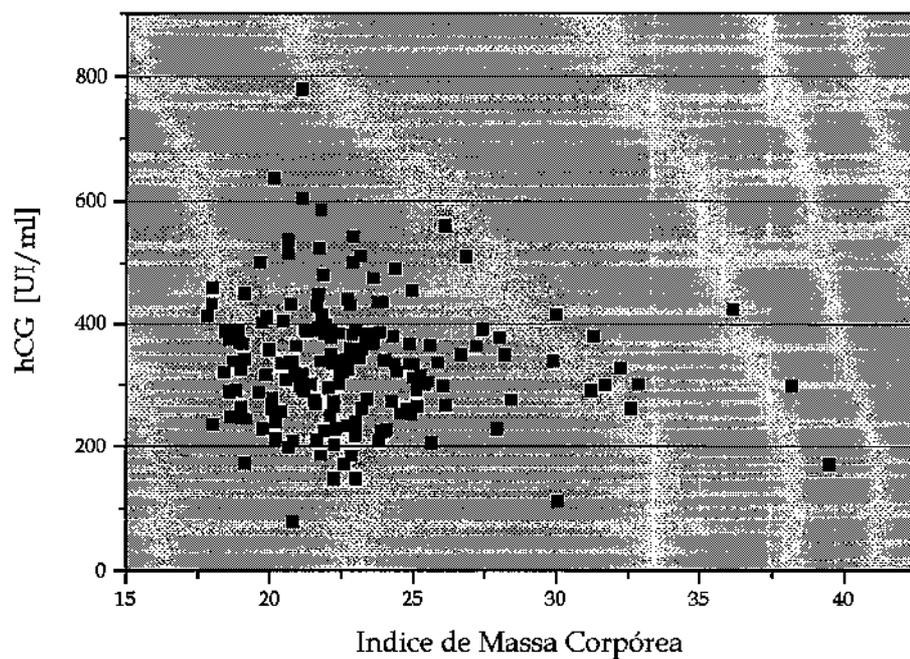


Figura 5.20: Dispersão do hCG em relação ao índice de massa corpórea .

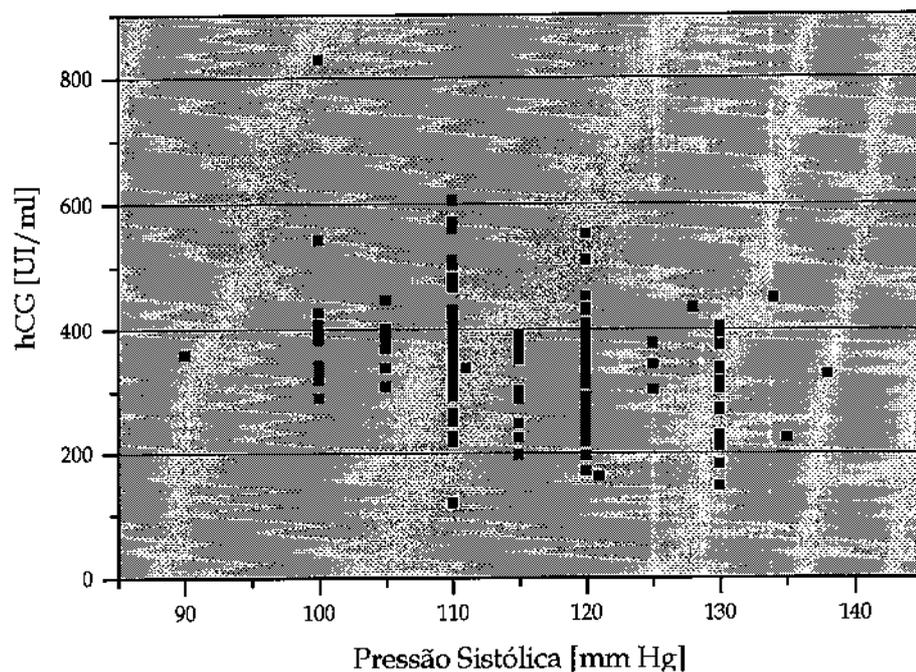


Figura 5.21: Dispersão do hCG em relação a pressão sistólica para não fumantes .

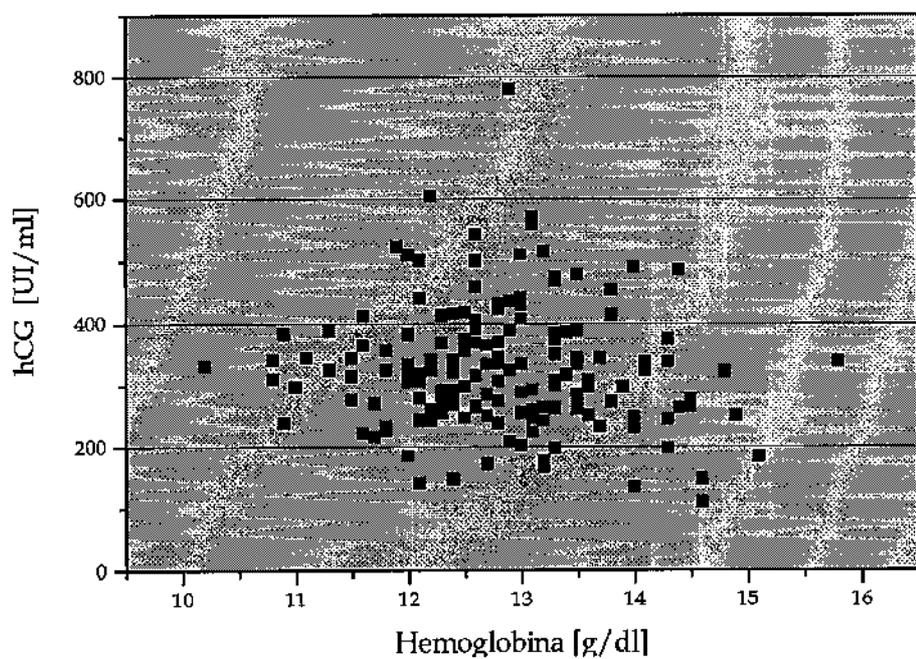


Figura 5.22: Dispersão do hCG em relação a hemoglobina .

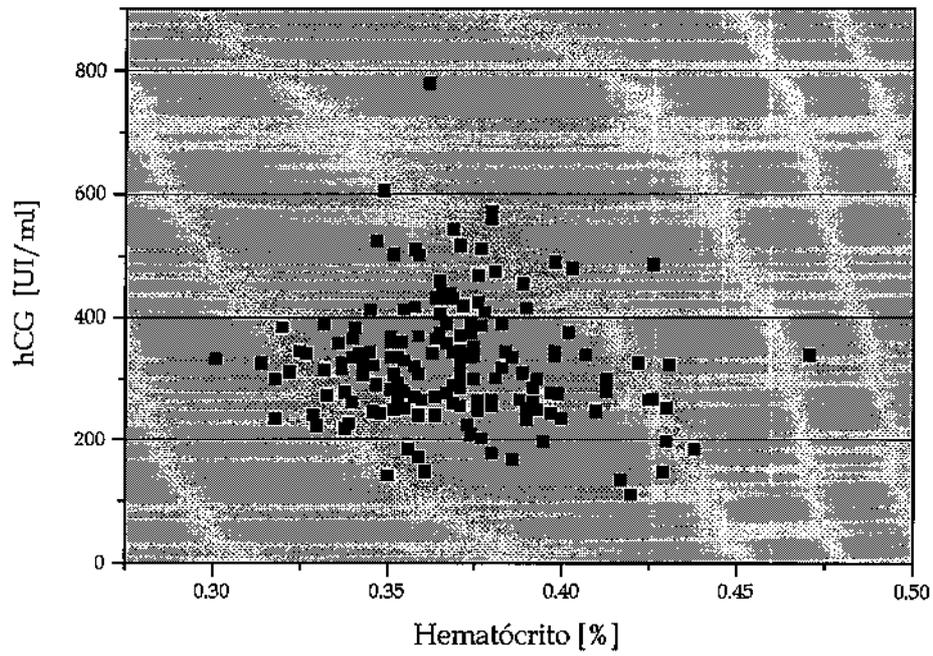


Figura 5.23: Dispersão do hCG em relação ao hematócrito .

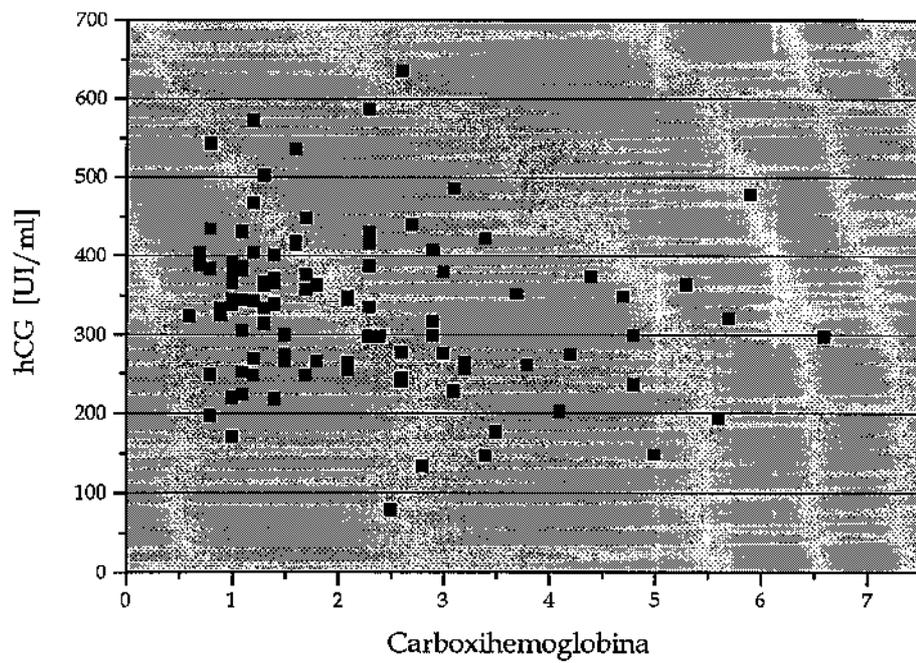


Figura 5.24: Dispersão do hCG em relação a carboxihemoglobina .

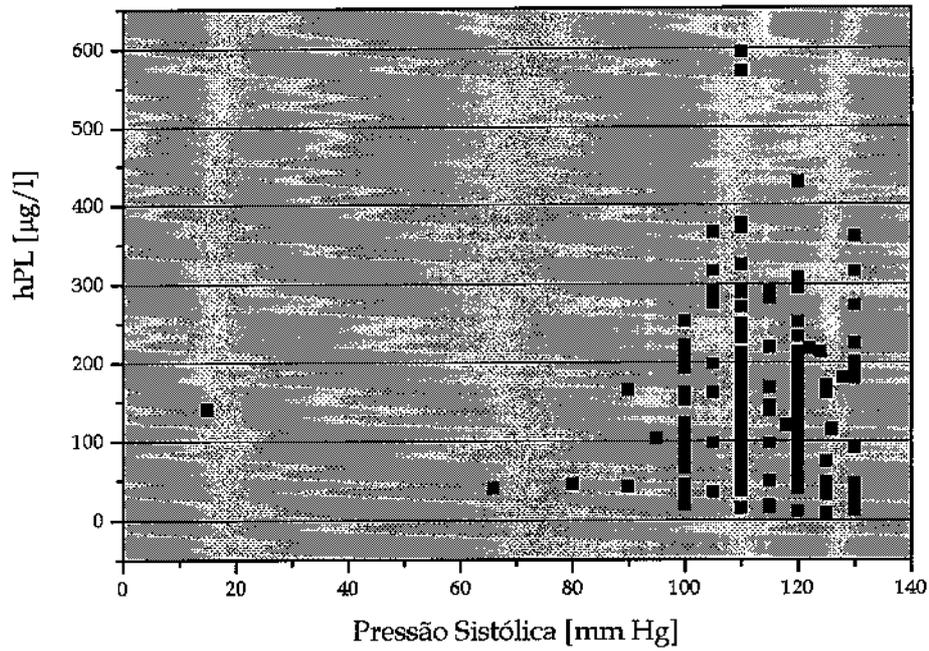


Figura 5.25: Dispersão do hPL em relação a pressão sistólica .

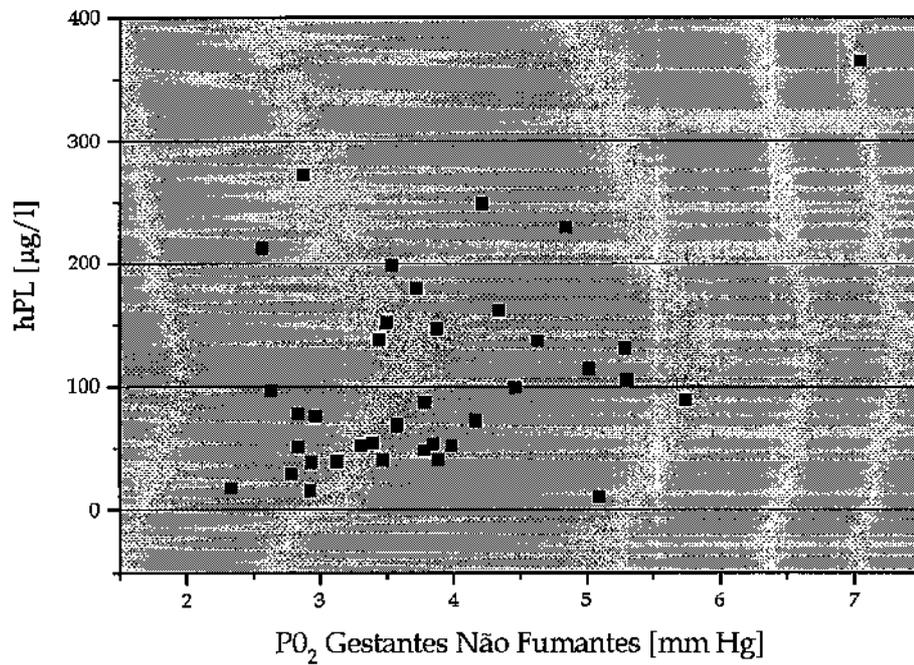


Figura 5.26: Dispersão do hPL em relação a PO₂ no subgrupo de gestantes não fumantes .

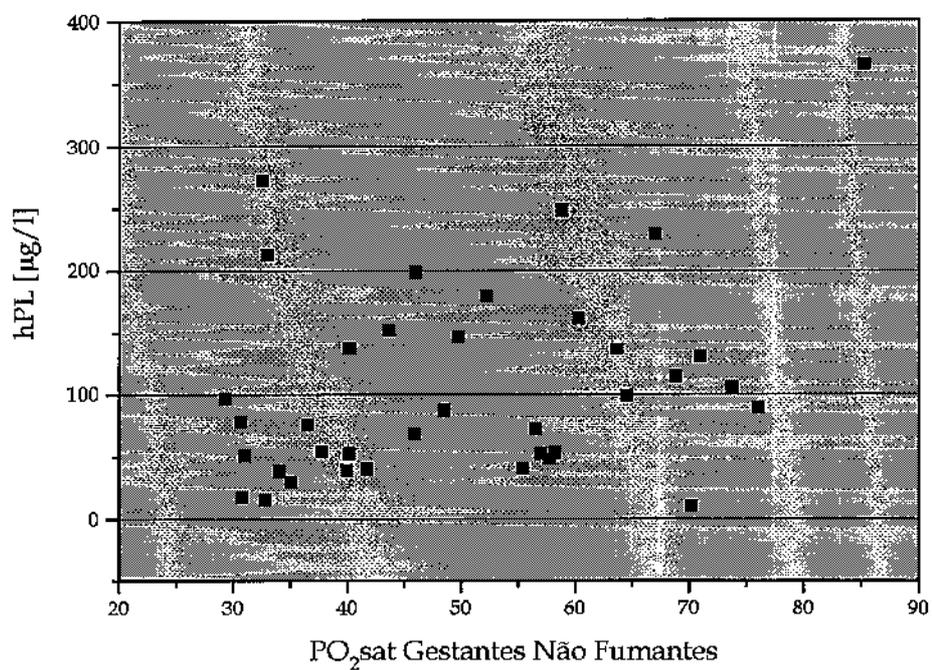


Figura 5.27: Dispersão do hPL em relação ao O₂sat no subgrupo de gestantes não fumantes .

Capítulo 6

Discussão

Nossos dados demonstraram que o ambiente materno tem influência nos níveis sanguíneos do hormônio gonadotrófico coriônico e hormônio lactogênio placentário já no primeiro trimestre da gestação.

Estudos morfológicos em placentas jovens demonstraram que não há uniformidade na morfologia dos vilos nessa fase, sugerindo que não há desenvolvimento uniforme na placenta inicial (ROCKELEIN et al., 1990). Entretanto, JAUNIAUX & BURTON(1992) nos chamaram a atenção para as alterações morfológicas típicas na placenta jovem, entre nove e catorze semanas de gestação, induzidas pelo hábito de fumar. Essas alterações incluem espessamento da membrana do viló corial, espessamento da camada trofoblástica e maior número de áreas apresentando necrose do sinciotrofoblasto.

Encontramos valores sanguíneos do hormônio gonadotrófico coriônico significativamente menores para as gestantes fumantes ($p=0.03$). Esse achado é concordante com os estudos de BARTELS et al.(1993) que encontraram um decréscimo de 21% para os valores do hormônio gonadotrófico

coriônico em fumantes.

De acordo com BRAUNSTEIN et al.(1976) , os níveis do hormônio gonadotrófico coriônico estão correlacionados com a massa placentária, níveis elevados indicando grande massa placentária e níveis baixos indicando diminuição da mesma.

A hipóxia determina a hipertrofia placentária tanto na anemia (GODFREY et al., 1991; BEISCHER et al., 1970) quanto em grandes altitudes (KRUGER & ARIAS-STELLA, 1970). Resultados opostos foram descritos para a anemia severa (SINGLA et al., 1978) e grandes altitudes (CHABES et al., 1967). A relação peso placenta/peso feto está aumentada nas pacientes anêmicas (BEISCHER et al., 1970). Nas grandes altitudes essa relação se mantém inalterada segundo (CHABES et al., 1967) e está aumentada segundo (KRUGER & ARIAS-STELLA, 1970). Em fumantes há um decréscimo no peso fetal (BACKE, 1993). MEYER(1983) refere um aumento ainda que pequeno do diâmetro da placenta em fumantes, que acompanha um decréscimo simétrico do tamanho fetal, levando a um aumento da relação peso placenta/peso feto.

Há evidências de que o hábito de fumar está associado a uma redução do fluxo sanguíneo útero placentário em decorrência das propriedades vaso-constritoras da nicotina. Placentas de fumantes apresentam envelhecimento precoce com aumento de áreas de calcificação, enfarto e descolamentos (BROWN et al., 1988). Nós questionamos se os níveis mais baixos do hormônio gonadotrófico coriônico, encontrados para a nossa população de fumantes na gestação inicial, poderiam estar relacionados a uma massa placentária funcionante menor nesse grupo de gestantes.

Para o hPL não encontramos diferenças significativas entre os valores obtidos para fumantes e não fumantes.

Com relação às variáveis hematológicas, nossos dados mostraram valores de hemoglobina e hematócrito mais elevados entre as fumantes, porém apenas para os valores de hematócrito houve significância estatística. Para a hemoglobina o valor de p foi de 0.06 (tabela 5.3).

BUREAU et al.(1983) estudando sangue de mulheres gestantes, encontraram valores de hematócrito discretamente maiores em fumantes, e não encontrou diferença significativa para os valores de hemoglobina entre fumantes e não fumantes. Esses autores analisaram ainda os valores do P_{50} e do 2,3- difosfoglicerato no sangue materno e não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos. No sangue fetal entretanto, essas diferenças se fizeram presentes além de um aumento de hemoglobina fetal para os fetos de mães fumantes, alterações essas que foram interpretadas como tentativas de compensação a uma situação de hipóxia induzida pelo cigarro. As diferenças não foram contudo expressivas em magnitude, levando os autores a concluir que o feto humano não tem capacidade biológica de se acomodar ao hábito materno de fumar e portanto é susceptível aos efeitos adversos do fumo.

A hipertrofia placentária encontrada em situações de estresse como na anemia, não aparece nas fumantes, o que nos leva a crer que por alguma razão ainda não identificada o hábito de fumar prejudica o que seria o mecanismo de compensação da placenta na tentativa de manter a oferta de oxigênio ao feto.

SAGONE et al.(1973) estudaram um grupo de homens na faixa entre vinte e trinta anos de idade sendo 9 fumantes e 18 não fumantes. Encontraram valores de hemoglobina, hematócrito, contagem de glóbulos vermelhos e carboxihemoglobina significativamente maiores entre os fumantes. O 2,3 difosfoglicerato se comportou de maneira semelhante nos dois grupos e o P_{50} apresentou valores inferiores entre os fumantes. Os autores concluíram que a exposição crônica a níveis baixos de monóxido

de carbono resulta em hipóxia tecidual, provavelmente como consequência da diminuição da capacidade sanguínea de transporte do oxigênio. Essa situação pode agravar-se na presença de anemia. Os autores sugerem que a adaptação à hipóxia induzida pelo hábito de fumar é refletida em alterações extraeritrocitárias como o aumento da massa de células vermelhas. Nós encontramos um aumento significativo do volume corpuscular médio na população de fumantes ($p=0.0001$). Encontramos também, valores de carboxihemoglobina superiores entre as fumantes porém não encontramos diferenças significativas quanto aos valores de P_{50} e contagem de glóbulos vermelhos. Com relação ao 2,3-difosfoglicerato, nossos dados mostraram valores inferiores para as fumantes ($p=0.003$) quando a unidade usada para expressar os resultados foi micromol por grama de hemoglobina. No entanto, como os valores de hemoglobina tendem a ser maiores em fumantes, uma vez esses valores estando no denominador, praticamente garantiriam esse achado. Entretanto, o aumento dos valores de Hb em fumantes não alcançou significância estatística. Num raciocínio puramente clínico, o achado de valores de 2,3-DPG menor entre as fumantes sugere que o mecanismo de compensação para a hipóxia representado pelo aumento do 2,3-DPG, por alguma razão, não acontece entre as fumantes.

Por outro lado, quando expressamos os resultados do 2,3-DPG em micromol por mililitro de sangue, os dois grupos se comportaram de forma semelhante do ponto de vista estatístico. As discordâncias entre alguns dos nossos resultados e os de SAGONE et al.(1973) devem-se provavelmente à diferença nos tamanhos das amostras.

Encontramos ainda para a população de fumantes, valores significativamente maiores de ferro. Não encontramos na literatura dados comparáveis quanto aos achados sobre o ferro (tabela 5.3).

Nossos achados são portanto concordantes com os achados de BUREAU et al.(1983) tanto com respeito às variáveis hematológicas quanto

às variáveis relacionadas a liberação de oxigênio para os tecidos.

O conjunto de observações sobre o hematócrito, ferro e volume corpuscular médio nos levam a concordar com SAGONE et al.(1973) quando sugerem alterações extraeritrocitárias para compensar a hipóxia induzida pelo monóxido de carbono. Os achados de valores semelhantes de P_{50} e 2,3-DPG entre fumantes e não fumantes sugerem que não existe a nível intraeritrocitário uma compensação à situação de hipóxia consequente ao hábito de fumar. Nós questionamos se a carboxihemoglobina poderia ser um dos fatores que prejudica a compensação intraeritrocitária nessa situação particular de hipóxia, porém o tema merece mais investigações.

Na análise comparativa entre fumantes e não fumantes encontramos ainda níveis diastólicos da pressão arterial significativamente mais baixos entre as fumantes. Nossa tendência foi de interpretar esse dado como mais um mecanismo de compensação, através da diminuição, pelo menos temporária, da resistência periférica, contudo mais estudos são necessários para uma boa interpretação desse achado.

Um estudo conduzido por GERACE et al.(1991) observou entre um grupo de pessoas que abandonaram o hábito de fumar, um índice maior de hipertensão arterial com relação aos que persistiram no hábito.

TERRES et al.(1994) , constataram entre desertores do hábito de fumar que os níveis de pressão sistólica se mantiveram ao passo que houve uma tendência a elevação da pressão diastólica. TOMEI et al.(1995) relatam níveis sistólicos e diastólicos menores em fumantes.

É consenso no entanto acreditar que o hábito de fumar está associado a uma elevação da pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica e outros autores compartilham desse conceito (GARCIA-CALZADO et al., 1990; GROPELLI et al., 1990).

Com relação a esse dado portanto a literatura revisada se mostrou conflitante sugerindo a necessidade de mais estudos na área.

O que nos parece claro é que o hábito de fumar altera o perfil hematólogico materno e interfere nos níveis sanguíneos do hormônio gonadotrófico coriônico.

Verificou-se também que o hábito de fumar prejudica alguns mecanismos clássicos de compensação para uma situação de stress como a hipertrofia placentária nas anemias e o aumento do 2,3-DPG na hipóxia.

O controle da secreção do hormônio gonadotrófico coriônico pela placenta na gestação inicial é multifatorial (SHURTZ et al., 1993). Nossos dados demonstraram que o hábito de fumar pode ser um desses fatores.

Encontramos ainda a idade das fumantes significativamente menor do que a idade das não fumantes (tabela 5.2). Esse dado carece de qualquer significado clínico.

Com relação às análises de regressão linear, observamos que o índice de massa corpórea (tabela 5.5) e os níveis de hemoglobina e hematócrito (tabela 5.7) também participam no controle da produção do hormônio gonadotrófico coriônico.

O índice de massa corpórea, a hemoglobina e o hematócrito apresentaram correlação negativa com os níveis sanguíneos maternos de hCG (tabelas 5.5 e 5.7).

No sub-grupo das não fumantes houve uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a pressão sistólica e os níveis sanguíneos maternos de hCG (tabela 5.6). Para o sub-grupo das fumantes essa correlação não foi encontrada.

Se considerarmos o fato de que hipertensas apresentam placentas pequenas, é consistente nosso achado de que pressões mais altas estão associadas a uma diminuição dos níveis de hCG.

Outros fatores são descritos na literatura como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fragmento amino terminal do hormônio da paratireóide (1-34 PTH). Este último tem função estimulante na secreção do hormônio gonadotrófico coriônico em placentas entre sete e nove semanas e é inibidor do mesmo entre onze e catorze semanas. O fator de crescimento epidermal enfatiza esses efeitos (SHURTZ et al., 1993).

Estudos recentes demonstraram que o fator de crescimento epidermal vascular encontra-se elevado em meios de cultura anaeróbicos, onde observou-se um aumento da angiogênese, induzida pela hipóxia. A produção do fator de crescimento epidermal vascular é um mecanismo através do qual o suprimento de oxigênio pode influenciar o desenvolvimento placentário. Exemplos disso podem incluir a hipertrofia placentária associada com a anemia materna (WHEELER et al., 1995a) .

Observou-se também que o hormônio da tireóide estimula a produção do hormônio gonadotrófico coriônico e do hormônio lactogênio placentário na placenta inicial (MOCHIZUKI, 1992).

WHEELER et al.(1995b) , descreveram uma correlação positiva entre o hormônio gonadotrófico coriônico e a proteína placentária 14 e uma correlação inversa entre essa proteína e os valores de hemoglobina, volume corpuscular médio e ferritina no sangue materno. Os níveis séricos da proteína-1 de ligação do fator de crescimento semelhante a insulina (IGFBP-1) se correlacionaram positivamente com o hormônio gonadotrófico coriônico e com o hormônio lactogênio placentário no soro materno e inversamente com o peso materno e o índice de massa corpórea.

WHEELER et al.(1994) haviam descrito uma correlação inversa entre os níveis de hemoglobina materno e os valores sanguíneos do hormônio gonadotrófico coriônico e do hormônio lactogênio placentário.

Nossos dados confirmam a correlação negativa entre a hemoglobina materna e os níveis sanguíneos maternos do hormônio gonadotrófico coriônico, no entanto a correlação com o hormônio lactogênio placentário, não alcançou significância estatística (tabelas 5.7 e 5.10).

BARTELS et al.(1993) , estudando uma amostra de 5149 gestantes durante o segundo trimestre da gestação, observou uma correlação negativa entre o peso materno e os níveis sanguíneos maternos do hormônio gonadotrófico coriônico.

Não encontramos na literatura revisada, estudos sobre as correlações por nós encontradas entre os valores do hormônio gonadotrófico coriônico no sangue materno e o índice de massa corpórea.

Tão pouco encontramos referências quanto às correlações por nós observadas entre o hCG e os valores do hematócrito e os níveis de carboxihemoglobina (tabelas 5.7 e 5.8).

Encontramos na população de não fumantes uma correlação positiva entre o hormônio lactogênio placentário e a pressão parcial de oxigênio e o índice de saturação do oxigênio. Não encontramos na literatura dados referente a esse achado.

Ao que parece, fomos uns dos primeiros a estudar essas correlações no início da gestação. No entanto, alguns dos nossos achados encontraram confirmação em trabalhos anteriores o que referenda a fidedignidade do material por nós levantado e estudado.

Com relação à influência do meio ambiente materno no sucesso final

da gestação SMITH(1992) afirma que um padrão de vida melhor garante a melhoria do produto conceptual. Como exemplo de interferência do meio ambiente materno na gestação inicial, o autor cita a relação entre os níveis maternos de ácido fólico e a formação do tubo neural.

A anemia no início da gestação aumenta o risco para o retardo de crescimento intra uterino e fetos de baixo peso em primigestas. Entretanto, não há aumento da incidência de partos prematuros relacionado à anemia materna (BRABIN et al., 1990).

Por outro lado, NORDERNWALL et al.(1990) observaram que níveis de hemoglobina superiores a 13g/dl, por ocasião do parto, se relacionam com fetos de baixo peso, infarte agudo da placenta e aumento dos nós sinciciais. Isso nos leva a considerar a hipótese de que qualquer um dos extremos em relação aos níveis de hemoglobina pode estar associados a alterações feto-placentárias.

ROSSO et al.(1992) relacionaram o baixo peso materno com o retardo de crescimento intra uterino e imputaram o fato a uma diminuição do volume plasmático e conseqüentemente do débito cardíaco, presente em gestantes com peso abaixo do normal. Nesse grupo o peso da placenta foi significativamente menor e se correlacionou positivamente com o volume plasmático e débito cardíaco e inversamente com a resistência vascular periférica total. O autores observaram ainda que nas mulheres com peso abaixo do normal antes da gravidez, um ganho de peso na gestação dentro da faixa recomendada de dez a doze quilos não é suficiente para manter um desenvolvimento fetal normal.

Estudos em ovelhas demonstraram que o jejum materno causa uma redução de 60 a 75% nos transportadores específicos do hormônio lactogênio placentário no fígado fetal. Essa redução pode contribuir para a mobilização e depleção dos estoques hepáticos fetais de glicogênio, o que

contribuiria na patogênese do retardo de crescimento intra uterino que acompanha a deprivação calórica materna (HANDWERGER, 1991).

Se de um lado o jejum materno leva ao retardo de crescimento intra uterino, KUSIN et al. (1992) observaram que a suplementação energética durante o terceiro trimestre da gestação resultou em aumento do peso do concepto ao nascer.

A maioria dos estudos, como pudemos observar, foram realizados em idade gestacional avançada e não restam dúvidas de que nessa fase o ambiente materno está relacionado à qualidade do produto da concepção.

Nosso intuito foi estudar o início da gestação, com vistas a levantar a questão de que em fase precoce da gestação, feto e placenta podem estar sendo afetados pela qualidade do meio ambiente materno.

Nossos resultados demonstraram relações importantes entre o ambiente materno e os níveis sanguíneos dos dois principais hormônios produzidos pela placenta desde o início da gestação. É importante ressaltar que essas correlações apareceram numa população de gestantes bastante homogênea, com padrão nutricional bem acima do padrão nutricional da grande maioria das pacientes ambulatoriais das nossas universidades.

Nossa hipótese é de que na nossa população, onde a anemia é quase uma rotina, essas correlações se tornariam ainda mais evidentes. Temos portanto em nossos hospitais universitários um campo aberto para pesquisas onde há muitos pontos a serem estudados e trabalhados, buscando sempre em última análise a melhoria da qualidade de saúde dos indivíduos e das condições de vida de modo geral. Nossos dados demonstraram que o meio ambiente materno é capaz de influenciar os níveis sanguíneos maternos dos principais hormônios produzidos pela placenta, já numa fase precoce da gravidez. Isso significa que as medidas preventivas com

relação à saúde fetal, do recém nascido, da criança e talvez do indivíduo adulto, devem ser iniciadas antes da gestação. Baseados nos nossos dados sugerimos algumas medidas no sentido de melhorar as condições maternas no período que precede a gravidez e durante a mesma:

- Abandono do hábito de fumar.
- Aumento do intervalo interpartal.
- Estímulo ao uso de anticoncepcionais orais como método anticoncepcional no sentido de diminuir o fluxo menstrual de forma a aumentar as reservas de ferro.
- Orientação alimentar na tentativa de evitar o baixo peso materno.
- Complementação com ferro quando constatada a anemia, especialmente no período que antecede a gravidez.

Nosso estudo sugere algumas linhas de pesquisa às quais pretendemos nos concentrar, especialmente quanto às variações de oferta de oxigênio e sua influência no desenvolvimento feto placentário, e às alterações feto-placentárias induzidas pelo hábito de fumar.

Capítulo 7

Conclusões

1. O hábito de fumar no primeiro trimestre da gestação leva a:
 - Níveis plasmáticos de hCG menores em . fumantes.
 - Pressão diastólica inferior nas fumantes.
 - Valores de hematócrito, volume corpuscular médio, ferro e carbóxiemoglobina maiores nas fumantes.
 - Níveis de 2,3-DPG (micromol/grama de hemoglobina) menores nas fumantes.
2. São fatores interferentes nos níveis de hCG, o índice de massa corpórea, a hemoglobina, o hematócrito e a carbóxiemoglobina, e entre as não fumantes, a pressão sistólica. Para o hPL são fatores interferentes a pressão sistólica materna e, entre as não fumantes, o PO_2 e a saturação do oxigênio.

Apêndice

Este apêndice nos apresenta o modelo do questionário usado para a entrevista e exame físico sumário das participantes do projeto.

A tradução deste questionário é apresentada a seguir.

DATA SHEET / QUESTIONNAIRE

SAMPLE NUMBER: HOSPITAL NUMBER:
SURNAME: FIRST NAME:
MARITAL STATUS: SINGLE / MARRIED / DIVORCED / SEPARATED / WIDOWED / OTHER
ADDRESS:
.....
AGE:
PARITY:..... MISCARRIAGES: ABORTIONS:
PILL PERIOD: YES / NO (dates uncertain if yes) CONCEIVED ON PILL? YES / NO
LMP: CERTAIN: YES / NO
CYCLE LENGTH:..... (0 if irregular)
CLINICAL ASSESS/ OF PREGNANCY: EDD:
SCAN DATE: SCAN TYPE: SCAN VALUE:
DATE BLOOD TAKEN:
OCCUPATION:
OCCUPATION OF SPOUSE / PARTNER / PARENTS:
ACCOMMODATION: OWNED:..... RENTED:
HOUSE / FLAT / LODGING / OTHER: (please specify)
VEGETARIAN: YES / NO
SMOKE: YES / NO HOW LONG FOR? HOW MANY PER DAY?
HAVE YOU GIVEN UP SMOKING SINCE YOU MISSED YOUR PERIOD? YES / NO
HAVE YOU EVER SMOKED? YES / NO HOW LONG AGO DID YOU GIVE UP?
PAST MEDICAL HISTORY
DIABETES: YES / NO
ASTHMA: YES / NO
THYROIDS: YES / NO
OTHERS:
DRUGS:
HEIGHT:M WEIGHT:KG
BLOOD PRESSURE:/.....mmHG

QUESTIONÁRIO

NÚMERO DO CASO..... REGISTRO HOSPITALAR.....

SOBRENOME..... NOME.....

ESTADO CIVIL: SOLTEIRA/CASADA/DIVORCIADA/SEPARADA/VIUVA.....

ENDEREÇO..... IDADE.....

PARIDADE..... ABORTOS EXPONTÂNEOS.....

ABORTOS PROVOCADOS..... USO DE PÍLULA:..... SIM/NÃO
(DATAS INCERTAS CASO RESPOSTA SIM).....

ENGRAVIDOU DURANTE O USO DA PÍLULA ?..... SIM/NÃO
DUM..... COM CERTEZA? SIM/NÃO TAMANHO DO CICLO.....(O SE IRREGULAR)

AValiação CLÍNICA DO TEMPO DE GESTAÇÃO.....DPP.....

DATA DO ULTRASOM..... TIPO DE US..... MEDIDAS DO US.....

DATA DA COLETA DO SANGUE.....

OCUPAÇÃO..... OCUPAÇÃO PARCEIRO/PAIS.....

MORADIA: CASA/APARTAMENTO/PENSÃO/OUTROS... PRÓPRIA/ALUGADA.....

VEGETARIANA: SIM/NÃO.. FUMANTE: SIM/NÃO.. HÁ QUANTO TEMPO?.. QUANTOS POR DIA...

PAROU DE FUMAR DESDE A FALHA MENSTRUAL: SIM/NÃO

FUMOU NO PASSADO? SIM/NÃO..... HÁ QUANTO TEMPO PAROU?.....

ANTECEDENTES MÉDICOS: DIABETES: SIM/NÃO ASMA: SIM/NÃO

TIREÓIDEOPATIAS: SIM/NÃO OUTRAS.....

USO DE DROGAS.....

ALTURA..... METROS... PESO..... KG..... PRESSÃO ARTERIAL...../..... mmHG

Summary

Several studies have shown a relationship between low birth weight, large placental size and high blood pressure in adult life. Large placentas, were reported to be associated with maternal anaemia at the time of delivery. We studied a group of pregnant women during the first trimester of gestation, with the aim of investigating the influences of the maternal environment into the levels of placental hormones in maternal blood at this stage of pregnancy. We studied maternal blood levels of hCG and hPL and its relations to maternal age, parity, gestation age, maternal high and weight, Body Mass Index, blood pressure, Hb, Ht, MCV, RBCC, iron, ferritin, TIBC, 2,3-DPG, carboxi Hb, P50, PH, PCO₂, PO₂, O₂sat and smoking habits. We found significant differences between smokers and non smokers in relation to hCG, Ht, MCV, Iron and carboxi Hb. We also found a relationship between hCG, and maternal weight, BMI, Hb, Ht, and carboxi Hb. Among the non smokers there was a significant negative correlation between the systolic blood pressure and the levels of hCG. In hPL, there were significant correlation with maternal weight, BMI, and systolic blood pressure. Among the non smokers hPL correlated positively with PO₂ and O₂sat. We concluded that maternal environment has influence in maternal blood levels of hCG and hPL in the early stages of pregnancy.

Referências Bibliográficas

- ADDISON, G. M.; BEAMISH, M. R., & HALES, C. N. - An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects in patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol.*, 25:326-329, 1972.
- AHERNE, W. & DUNNILL, M. S. Quantitative aspects of placental structure . *J. Pathol. Bacteriol.*, 91:123-139, 1966.
- AREZZUNI, C.; DEGORI, V.; TARLI, P., & NERI, P. - Weight increase of body and lymphatic tissue in dwarf mice treated with human chorionic somatomammotropin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Medicine*, 141:98-107, 1972.
- ASHITAKA, Y.; NISHIMURA, R.; TAKEMORI, M., & TOJO, S. - Production and secretion of hcg and hcg subunits by trophoblastic issue. In: SEGAL, S. J., ed. - *Chorionic Gonadotrophin*. New York, Plenum, 1980. p.147-175.
- BACKE, B. - Maternal smoking and age: effect on birth weight and risk for small-for gestational age birth . *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 72:172-176, 1993.
- BACON, B. J.; GILBERT, R. D.; KAUFMANN, P.; SMITH, A. D.; TREVINO, F. T., & LONGO, L. D. - Placental anatomy and diffusing capacity in guinea pigs following long term maternal hypoxia. *Placenta*, 5:475-488, 1984.

- BARKER, D. J. P. & OSMOND, C. - Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1077-1081, 1986.
- BARKER, D. J. P. & OSMOND, C. - Death rates from stroke in England and Wales predicted from post maternal mortality. *Brit. Medical J.*, 295:83-86, 1987.
- BARKER, D. J. P.; WINTER, P. D.; OSMOND, C.; MARGETT, S. B., & SIMMONDS, S. J. - Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 577-580, 1989.
- BARKER, D. J. P.; WUIL, A. R.; OSMOND, C., & SIMMONDS, S. J. - Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Brit. Medical J.*, 298:564-567, 1990.
- BARTELS, I.; SIEVERT, B. H.; BOCKEL, B.; HEROLD, S., & CAESAR, J. - Adjustment formulae for maternal serum alpha-protein, human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol to maternal weight and smoking. *Prenatal Diag.*, 13:123-30, 1993.
- BATES, H. M. - How to detect iron deficiency before anaemia develops. *Lab. Pathfinder*, 17-22, 1980.
- BAUER, C.; LUDWIG, M.; LUDWIG, L., & BARTELS, H. - Factors governing the oxygen affinity of human adult and fetal blood. *Respir. Physiol.*, 7:271-277, 1969.
- BEISCHER, N.; SIVASOMBOO, R.; SILPISORNKOSAL, S., & REID, S. - Placental hypertrophy in severe pregnancy anaemia. *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 77:398-409, 1970.
- BENESCH, R. & BENESCH, R. E. - Intracellular organic phosphates as regulator of oxygen release by hemoglobin. *Nature*, 221:618-622, 1969.
- BENTLEY, D. P. - Iron metabolism and anaemia in pregnancy. *Clin. Haematol.*, 14:613-628, 1985.

- BOTHWELL, T. H.; CHARLTON, R. W.; COOK, J. D., & FINCH, C. A. - Iron metabolism in man. *Oxford Blackwell Sci.*, 284-313, 1979.
- BOTHWELL, T. H.; PRIBILLA, W. F.; MEHUST, W., & C.A.FINCH. - Iron metabolism in the pregnant rabbit: iron transport across the placenta. *Amer. J. Physiol.*, 193:618-621, 1958.
- BRABIN, B. J.; GINNY, M., & SAPAU, J. - Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *An. Tropical Med. Parasitol.*, 84:11-24, 1990.
- BRAUNSTEIN, G. D.; GRODIN, J. M.; VAITUKAITIS, J., & ROSS, G. T. - Secretory rates of human chorionic gonadotrophin by normal trophoblast. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 115:447-450, 1973.
- BRAUNSTEIN, G. D.; KAROW, W. G.; GENTRY, W. C.; HARZOR, J., & WADE, M. E. - First trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 131:25-32, 1978.
- BRAUNSTEIN, G. D.; RASOR, J.; ADLER, D.; DANZER, H., & WADE, M. E. - Serum and human chorionic gonadotrophin levels throughout normal pregnancy. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 126:678-681, 1976.
- BROWN, H. L.; MILLER, J. M.; KHAWLI, O., & GABERT, H. A. - Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstetr. Gynecol.*, 71:914-917, 1988.
- BUREAU, M. A.; SHAPCOTT, D.; BERTHIAUME, Y.; MONETTE, J.; BLOWIN, D.; BLANCHARD, P., & BEGIN, R. - Maternal cigarette smoking and fetal oxygen transport. *Pediatrics*, 72:22-26, 1983.
- BURT, R. L.; LEAKE, N., & RHYNE, L. - Human placental lactogen and insulin blood glucose homeostasis. *Obstetr. Gynecol.*, 36:233-237, 1971.

- CAVILL, I. & RICKETTS, C. - Human iron kinetics. In: JACOBS, A. & WORWOOD, M., eds. - *Iron in Biochemistry and Medicine II*. London, Academic Press, 1980. p.573-604.
- CHABES, J.; PERODA, J.; PEREZ, J.; BARRIENTOS, N.; MAYORGA, A., & CAMPOS, L. - Morphometry of human placenta at high altitude . *Scient. Proc.*, 14a-15a, 1967.
- CHANARIN, I.; FADYEN, I. R., & KYLE, R. - The physiological macrocytosis of pregnancy . *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.*, 84:504-508, 1977.
- CHARD, T. - Biochemical assesment of fetoplacental function . *Chapter 3*, 37-49, 1982.
- CHARD, T. - Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin. Obstetr. Gynecol.*, 5:179-187, 1991.
- COOK, J. D.; LIPSCHITZ, D. A.; MILES, L. E. M., & FINCH, C. A. - Serum Ferritin as a measure of iron stores in normal subjects . *Amer. J. Clin. Nutrit.*, 27:681-687, 1974.
- COOK, J. D.; SKINE, B. S., & LYNCH, C. R. - Serum Ferritin in the evaluation of anaemia. In: ALBERTIN, A., ed. - *Radio Immunoassay of Hormones, Proteins and Enzymes*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980. p.239-248.
- DALLMAN, P. - Tissue effects of iron deficiency. In: JACOBS, A. & WORWOOD, M., eds. - *Iron in Biochemistry and Medicine*. London, Academic Press, 1974. p.437-475.
- EATON, J. W. & BREWER, J. - The relationship between red cell 2,3-DPG and levels of Hb in the human . *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 61:756-760, 1968.
- FAIRBANKS, V. F. & BENTLER, E. - Iron Deficiency. In: WILLIAMS, W. J., ed. - *Hematology*. New York, McGraw-Hill, 1977. p.363-387.

- FISHEL, S. B.; EDWARDS, R. G., & EVANS, C. H. J. - Human chorionic gonadotrophin secreted by pre implantation embryos cultured in vitro. *Science*, 223:816-818, 1984.
- FOX, H. - Pathology of the Placenta. In: - Major Problems in Pathology. London, Saunders, 1978. .
- FOX, H. & PATH, M. C. - Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 1058-1064, 1970.
- FREEMARK, M.; COMER, M.; MULARONI, T.; D'ERCOLI, A. J.; GRANDIS, A., & KODAK, L. - Nutritional regulation of the placental lactogen receptor in fetal liver: implications for fetal metabolism and growth. *Endocrinology*, 125:1504-1512, 1989.
- GARBY, L. - Iron deficiency: definition and prevalence. *Clin. Hematol.*, 2:245-253, 1973.
- GARCIA-CALZADO, M. C.; GARCIA-ROJAS, J. F.; MANGAS-ROJAS, A., & MILLAN, J. - Tobacco and arterial pressure (II). The acute effects on the angiotensin-converting enzyme. *An. Medicina Int.*, 7:392-395, 1990.
- GASPARD, V.; SONDRANT, H., & LUYCHX, A. - Glucose insulin interaction and the modulation of human placental lactogen. Secretion during pregnancy. *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 81:201-213, 1974.
- GERACE, T. A.; HOLLIS, J.; OCKENE, J. K., & SVENDSEN, K. - Smoking cessation and change in diastolic blood pressure, body weight, and plasma lipids. *Prev. Med.*, 20:602-620, 1991.
- GIBSON, H. M. - Plasma volume and glomerular filtration rate in pregnancy and their relation to differences in fetal growth. *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 80:1067-1074, 1973.
- GODFREY, K. M.; REDMAN, C. W. G.; BARKER, D. J. P., & OSMOND, C. - The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal

- weight to placental weight. *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.*, 98:886–891, 1991.
- GREEN, J. H. - The Blood. In: GREEN, J. H. ed. - An Introduction to Human Physiology . Oxford, Oxford Medical, 1981. p.5–22.
- GREGORY, J.; FOSTER, K.; TAYLOR, H., & WISEMAN, M. - Dietary and Nutritional Survey of British Adults . Technical report, Office of Population and Censuses and Surveys, HMSO London, 1990.
- GROPELLI, A.; OMBONI, S.; PARATI, G., & MANCIA, G. -Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition . *J. Hypertens.*, 8:35–40, 1990.
- GRUDZINSKAS, J. G. - Biochemical assessment of placenta function: early pregnancy. *Clin. Obstetr. Gynaecol.*, 13:553–569, 1986.
- HAHN, P. F.; CAROTHERS, E. L.; DARBY, W. J.; MARTIN, M.; SHEPPARD, C. W.; CANNON, R. I.; BEAM, A. S.; DENSEN, P. M.; PETERSON, J. C., & MCCLELLON, G. S. - Iron metabolism in human pregnancy as studied with the radioactive isotope Fe_{59} . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 61:477–486, 1951.
- HAMILTON, W. J. & HAMILTON, D. V. - Development of the human placenta. In: PHILLIP, E.; BARNES, J.; NEWTON, M., eds. - Scientific Foundation of Obstetrics and Gynaecology. London, William Heinemann, 1977. p.292–358.
- HANDWERGER, S. - Clinical counterpoint: the physiology of placenta lactogen in human pregnancy . *Endocrine Rev.*, 12:329–336, 1991.
- HAY, D. L. - Placental histology and the production of human chorionic gonadotrophin and its subunits in pregnancy . *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.*, 95:1268–1275, 1988.

- HELDEN, F. L. V. - Compensation mechanism for experimental reduction of the functional capacity in the guinea pig placenta . In *The International Society for Stereology Meeting*, Sheffield, 1982.
- HJELM, M. - The content of 2,3-DPG and some others phosphocompounds in human erythrocytes from healthy adults and subjects with different types of anaemia . *Forsvars Med.*, 5:219–226, 1969.
- HOWE, D. & WHEELER, T. - Maternal iron stores and placental growth. *J. Physiol.*, 1993.
- HUEBERS, H. A. - The physiology of transferrin receptors . *Physiol. Rev.*, 67:550–582, 1987.
- HYTTEN, F. - Blood volume changes in normal pregnancy . *Clin. Haematol.*, 14:601–611, 1985.
- HYTTEN, F. E. & PAINTIN, D. B. - Increase in plasma volume in normal pregnancy . *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 70:402–407, 1963.
- IYENGAR, L. Urinary estrogen excretion in under nourished pregnant indian women . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 102:834–838, 1968.
- JACKSON, M. R.; MAYHEW, T. M., & HAAS, J. D. - The volumetric composition of human term placental: altitudinal, ethnic and sex differences in Bolivia . *J. Anatomy*, 152:173–187, 1987.
- JACOBS, A.; MILLER, F., & WORWOOD, M. - Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload . *Brit. Medical J.*, 4:206–208, 1972.
- JACOBS, A. & WORWOOD, M. - Ferritin in serum: clinical and biomechanical implications . *N. Engl. J. Medicine*, 292:51–56, 1975.
- JAUNIAUX, E. & BURTON, J. - The effect of smoking in pregnancy in early placental morphology . *Obstetr. Gynecol.*, 79:645–648, 1992.

- JEPSON, J. H. & FRIESEN, H. G. - The mechanism of action of HPL on erythropoiesis . *Brit. J. Hematol.*, 15:465-471, 1968.
- JOHNSON, M. A. - Iron: nutrition monitoring and nutrition status assessment . *J. Nutrit.*, 120:1486-1491, 1990.
- KAPLAN, S. L. & GRUMBACH, M. M. - Studies at a human and simion placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities . *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 24:1370-1381, 1964.
- KAUFMANN, P.; LUCKHARDT, M., & REISER, R. - Trophoblast research. In: KAUFMAN, P. & MILLER, R. K., eds. - Trophoblast Research 3. Plenum, 1988. p.113-137.
- KAUFMANN, P.; SCHRODER, H., & LEICHTWEISS, H. P. - Fluid shift across the placenta II. Feto maternal transfer of horseradish peroxidase in the guinea pig . *Placenta*, 3:339-348, 1982.
- KAY, H. H.; HAWKINS, S. R.; GORDON, J. D.; WONG, Y.; RIBEIRO, A. A., & SPICER, L. D. - Comparative analysis of normal and growth-retarded placentas with phosphorous nuclear magnetic resonance spectroscopy . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 167:548-553, 1992.
- KLEBE, J. G.; MARUSHAK, A., & BOCK, J. - Human placental lactogenic hormone as a parameter for placental function in renal transplanted women . *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 69:41-43, 1990.
- KRAUSE, J. R. & STOLC, V. - Serum ferritin and bone marrow iron stores. 1. Correlation with absence of iron in biopsy specimens . *Amer. J. Clin. Pathol.*, 72:817-820, 1979.
- KRUGER, H. & ARIAS-STELLA, J. - The placenta and newborn infant at high altitudes . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 106:586-591, 1970.
- KUSIN, J. A.; KARDJATIS, S.; HOUTKOPER, J. M., & RENQVIST, V. H. - Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth . *Lancet*, 340:623-626, 1992.

- LENFANT, C.; TORRANCE, J., & ENGLISH, E. - Effects of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels . *J. Clin. Invest.*, 47:2652-2654, 1968.
- LENTON, E. A.; GRUDZINKAS, G. J.; NEAL, L. M.; CHARD, T., & COOKE, I. D. - Chorionic gonadotropin concentration in early human pregnancy: comparison of specific and non-specific assays . *Fertil. Steril.*, 35:40-45, 1981.
- LIRA, P.; FORADORI, A.; LEGUES, M. E.; MUNHOZ, B.; ARTEAGA, A., & VELA, P. - Características hematológicas de una población de embarazadas en Chile . *Rev. Med. Chile*, 106:343-349, 1978.
- MACLENNAN, A. H.; EMERSON, P. M.; HUNTER, D. J., & DONLEY, J. H. - Tissue oxygenation and red cell 2.3 DPG in normal and abnormal pregnancy . *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.*, 83:378-382, 1976.
- MACLENNAN, A. H.; SHARP, F., & SHAW-DUNN, J. - The ultrastructure of human trophoblast in spontaneous and induced hypoxia using a system of organ culture . *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 79:113-121, 1972.
- MEYER, M. B. - Fumo e gravidez. In: NIEBYL, J. R., ed. - O Uso de Drogas na Gravidez . São Paulo, Roca, 1983. p.143-166.
- MOCHIZUKI, M. - Trophoblast: its functional regulation and pathophysiological profiles. *Japan. J. Obstetr. Gynecol.*, 44:918-928, 1992.
- MORRIS, H. H. B.; VINIK, A. I., & MULVIHAL, M. - Effects of acute alterations in maternal free fatty acid concentrations on human chorionic somatomammotropin secretion . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 119:224-229, 1974.
- MULDOWNEY, F. P. - The relationship of total and cell mass to lean body mass in man . *Clin. Science*, 16:163-169, 1957.

- NINA, M. D. & PEIXOTO, S. - Anemia na gestação. *R. Médica S. P.*, 223-233, 1973.
- NORDENVALL, M. & SANDSTEDT, B. - Placental lesions and maternal hemoglobin levels . *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 69:127-133, 1990.
- OKUYAMA, T.; TAWADA, T.; FURUYA, H., & VILLEE, C. A. - The role of transferrin and ferritin in the fetal maternal placental unity . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 152:334-350, 1985.
- PAULONE, M. E.; EDELSTONE, D. I., & SHEDD, A. - Effects of maternal anaemia on uteroplacental and fetal oxidative metabolism in sheep . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 156:230-236, 1987.
- PIRANI, B. B. K.; CAMPBELL, D. M. G., & MACGILLIVRAY, I. - Plasma volume in normal first pregnancy . *J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Com.*, 80:884-887, 1973.
- PRITCHARD, J. A. - Changes in the blood volume during pregnancy and delivery . *Anesthesiology*, 26:393-399, 1965.
- PUOLAKA, J. - Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy . *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 59:145-149, 1980.
- ROCKELEIN, G.; ULMER, R., & SCHWILLE, R. - Surface and branching of placental villi in early abortion: relationship to karyotype. Scanning electron microscopic study. *Virch. Arch. Pathol. Anatomy Histopathol.*, 417:151-158, 1990.
- RORTH, M. & BRAHE, N. E. B. - 2,3 DPG and creatinine in red cell in pregnancy . *Scand. J. Lab. Clin. Invest.*, 28:271-276, 1971.
- ROSSO, P.; DONOSO, E.; BRAUNS, S.; ESPINOZA, R., & SALAS, S. P. - Hemodynamics changes in underweight pregnant women . *Obstetr. Gynecol.*, 79:908-912, 1992.

- gonadotrophin secretion in vitro: potentiation by epidermal growth factor . *Human Reprod.*, 8:107-111, 1993.
- SILVA, H. F. - Anemia na Gravidez. In: NEME, B., ed. - *Patologia da Gestação*. São Paulo, Sarvier, 1988. p.21-26.
- SINGER, W.; DESJARDING, P., & FRIESEN, H. - Human placental lactogen - An index of placental function . *Obstetr. Gynecol.*, 36, 1970.
- SINGLA, P. N.; CHAND, S.; KHANA, S., & AGARWAL, K. N. - Effect of maternal anaemia on the placenta and the newborn infant . *Acta Paediatric Scand.*, 67:645-648, 1978.
- SKIKNE, B. S. & COOK, J. D. - Serum ferritin in the evaluation of iron status . *Lab. Management*, 19:31-40, 1981.
- SMITH, N. C. - Detection of the fetus at risk. *Eur. J. Clin. Nutrit.*, 46:S1-S5, 1992.
- SNEDECOR, W. G. - *Statistical Methods* . Ames, Iowa Univ., 1966. .
- STOZ, F.; SCHUMANN, R. A., & SCHEBESTA, B. - The development of placental villus during normal pregnancy: morphometric data base . *Arc. Gynecol. Obstetr.*, 244:23-32, 1988.
- STRAYER, S. - Metabolism of 2,3-DPG, a regulator of oxygen transport. In: STRAYER, S., ed. - *Biochemistry* . London, ., 1981. p.276-279.
- SZARFARC, S. C. - A anemia nutricional entre gestantes atendidas em centros de saude do Estado de São Paulo . *R. Saude Publica S.P.*, 19:450-457, 1985.
- SZARFARC, S. C.; SIQUEIRA, A. A. F., & MARTINS, I. S. - Avaliação da concentração de ferro orgânico em uma população de grávidas . *R. Saude Publica S.P.*, 17:200-207, 1983.

- TERRES, W.; BECKER, P., & ROSEMBERG, A. - Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Amer. J. Med.*, 97:242-249, 1994.
- THOMAZ, H. M.; LETRAK, S. S.; IRWIN, R. S., et al. - The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease. *Amer. J. Medicine*, 57:331-345, 1974.
- TINGA, D. J.; VANLIER, J., & BRUIJN, H. W. A. - Doubling time and hCG score for the early diagnosis of ectopic pregnancy in asymptomatic women. *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 69:505-509, 1990.
- TOMEI, R.; ROSSI, L.; CONSIGLIERE, F.; CARBONIERI, E.; FRANCESCHINI, L.; MOLON, G.; MARELLI, C., & ZARDINI, P. - An epidemiological survey of cardiovascular disease risk factors in 18 year old males during their medical checkup at an Army recruiting center in the province of Verona. *G. Ital. Cardiol.*, 25:575-590, 1995.
- TOMINAGA, T. & PAGE, F. W. - Accomodation of the human placenta to hypoxia. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 94:679-691, 1966.
- TORRANCE, J.; JACOBS, P.; RESTREGO, A.; ESBACH, J.; LENFANT, C., & FINCH, C. A. - Intraerythrocytic adaptation to anaemia. *N. Engl. J. Medicine*, 283:165-169, 1970.
- WALKER, W. H.; FITZPATRICK, S. L.; SALDANA, H. A. B.; PEREZ, D. R., & SAUNDERS, G. F. - The human placental lactogen genes; structure function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr. Rev.*, 12:316-328, 1991.
- WALLERSTEIN, R. O. - Iron metabolism and iron deficiency during pregnancy. *Clin. Haematol.*, 2:453-460, 1973.
- WALTERS, G. O.; MILLER, F. M., & WORWOOD, M. - Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. Clin. Pathol.*, 26:770-772, 1973.

- WEISS, P. R. - Erythrocyte 2.3 DPG in normal and hypertensive gravid women and their newborn infants . *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 124:692-696, 1976.
- WHEELER, T.; CHARD, T.; ANTHONY, F., & OSMOND, C. - Relationships between the uterine environment and maternal plasma concentrations of insulin-like growth factor binding protein-1 and placental protein-14 in early pregnancy . *Human Reprod.*, 10:2700-2704, 1995a.
- WHEELER, T.; ELCOCK, C., & ANTHONY, F. W. - Angiogenesis and placental environment. *Placenta*, 16:289-296, 1995b.
- WHEELER, T.; SOLLERO, C.; ALDERMAN, S.; LANDEN, J.; ANTHONY, F., & OSMOND, C. - Relation between maternal haemoglobin and placental hormone concentrations in early pregnancy. *Lancet*, 343:511-513, 1994.
- WHITFIELD, C. R. - Blood disorders in pregnancy. In: WHITFIELD, C. R., ed. - Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Post-graduates. . Oxford, Blackwell Scientific, 1986. p.254-276.
- WOODSON, R. D.; TORRANCE, J. D.; SHAPPELL, S. D., & LENFANT, C. - The effect of cardiac disease on hemoglobin oxygen binding . *J. Clin. Invest.*, 49:1349-1357, 1970.