

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Patrícia Santos Resende Cardoso

**ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES E FATORES DETERMINANTES DE
ÓBITO MATERNO E *NEAR MISS* EM GESTANTES COM
DOENÇA FALCIFORME**

**Belo Horizonte
2012**

Patrícia Santos Resende Cardoso

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES E FATORES DETERMINANTES DE
ÓBITO MATERNO E *NEAR MISS* EM GESTANTES COM
DOENÇA FALCIFORME

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Borato Viana

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte
2012

C268e Cardoso, Patrícia Santos Resende

Estudo das complicações e fatores determinantes de óbito materno e *Near Miss* em gestantes com doença falciforme. / Patrícia Santos Resende Cardoso. – 2012.

144 f.

Orientadora: Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar.

Coorientador: Marcos Borato Viana.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Anemia falciforme. 2. Gravidez de alto risco. 3. Complicações na gravidez. 4. Mortalidade materna. I. Aguiar, Regina Amélia Lopes Pessoa de. II. Viana, Marcos Borato. III. Título.

NLM: WH 170

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Pós-graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração Saúde da Mulher

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz
Vice-Reitora: Profa. Roksane de Carvalho Norton
Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomes
Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Francisco José Penna
Vice-diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração
Saúde da Mulher – Perinatologia**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari
Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia: Prof. Cezar Alencar de Lima Andrade
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Mulher: Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Mulher: Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Mulher:
Coordenador – Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Subcoordenadora – Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher:

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Prof. Selmo Geber
Prof. Victor Hugo de Melo
Gabriel Costa Ozanan

Dedico este trabalho a DEUS, a meus pais,
meus filhos, Ana Clara e Rafael, e ao meu
marido, Roberto, que sempre estiveram ao
meu lado me apoiando com palavras e gestos
nessa jornada.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço a todas as pacientes, mulheres com doença falciforme, sobretudo às gestantes que participaram do Projeto Aninha e seus familiares que muito contribuíram para nosso estudo

Um agradecimento especial póstumo à memória das gestantes falecidas e às famílias dessas gestantes que, apesar de todo sofrimento e dor, consentiram incluí-las no estudo, contribuindo para o enriquecimento das informações e realização desta dissertação

AGRADECIMENTOS

Um estudo para ser bem feito necessita de colaboração de uma equipe e são muitos os agradecimentos a serem feitos...

A Deus por sempre estar presente na minha vida, amparando-me a todo instante.

Aos meus queridos filhinhos, Ana Clara e Rafael, uma das alegrias de minha vida.

Aos meus queridos pais por me ajudarem desde a infância, pelos seus carinhos, cuidados e toda atenção dedicada a mim e aos meus filhos. Os seus ensinamentos sobre a importância do estudo, crucial para alcançar melhores resultados em qualquer trabalho, têm sido fundamentais na minha vida.

Ao meu querido marido, Roberto, por toda paciência, companheirismo e dedicação nesses vinte anos de convivência, e principalmente, pela ajuda dispensada aos cuidados de meus filhos, nos momentos em que não pude estar presente.

À minha querida e única irmã, Glória Maria, e seu marido, Toninho, por me terem ajudado com palavras de apoio e estímulo.

Agradeço a atenção e dedicação da prezada orientadora, Profa. Regina Aguiar, pela compreensão e apoio nessa jornada.

Ao meu prezado coorientador, Prof. Marcos Borato Viana, a quem admiro muito, pela contribuição no estudo e ter-me ajudado na análise estatística.

À minha colega, obstetra, Dra. Vanessa Fenelon, que me ajudou nessa empreitada.

Ao Serviço de Pós-Graduação da Saúde da Mulher, sob a direção do Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral, por ter me acolhido como mestranda e pela atenção recebida.

Agradeço imensamente à Profa. Zilma pela atenção e orientações recebidas.

Agradeço à equipe do Setor de Pesquisa da Fundação Hemominas, Setor de Biologia Molecular pela realização dos exames genéticos, em especial Daniel, Cibelle, Marina Lobato, Regina Amarante, Alinne, André Belisário e Marina Brito.

À Dra. Milza, equipe do Projeto Aninha e Dr. José Nélio Januário, pela atenção recebida e pela idealização do Projeto Aninha.

À Dra. Cláudia Ribeiro e Dra. Mitiko Murao por terem me convidado a participar do Projeto Aninha.

À Piedade e Vera, bibliotecárias do Nupad, pela ajuda recebida.

À Kelen Cristina Sant'Anna de Lima pela atenção e ajuda recebida.

À Chefia do Ambulatório da Fundação Hemominas, Dra. Ana Cerqueira e atual, Dra. Ana Tuyama, pela compreensão recebida e apoio.

À Chefia e Gerência do Serviço de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas pela atenção dedicada e compreensão no período da realização do mestrado.

A todos os colegas, assistentes sociais, enfermeiras e funcionários da Fundação Hemominas que me encaminharam e assistiram as pacientes do estudo.

A todos os funcionários, médicos de outros hospitais, Dra. Cláudia Laranjeira, Dra. Cláudia Souza, Dr. Maurílio, Dr. Márcio Salles e secretárias do SAME, que me permitiram a consulta dos prontuários.

A todos os colegas do Hospital das Clínicas e funcionários do Laboratório de Hematologia

Aos acadêmicos do Projeto Aninha que ajudaram na coleta inicial dos dados, secretárias do Projeto Aninha, e demais funcionários que prestaram atendimento às gestantes com doença falciforme.

“Os momentos mais esplêndidos da vida não são os chamados dias de êxito.
Mas sim aqueles dias em que, saindo do desânimo e do desespero,
sentimos erguer-se dentro de nós um desafio à vida,
e a promessa de futuras realizações”

GUSTAVE FLAUBER

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Resultados dos estudos retrospectivos em Gestantes com DF	48
TABELA 2	Resultados dos estudos prospectivos em Gestantes com DF	49
TABELA 3	Indicações transfusionais em gestantes complicadas pela DF	55
TABELA 4	Distribuição das gestantes com Doença Falciforme por grupo etário	73
TABELA 5	Distribuição das gestantes segundo história obstétrica	74
TABELA 6	Idade, idade à menarca e idade gestacional na primeira consulta das gestantes com Doença Falciforme	76
TABELA 7	Características das gestações de pacientes com Doença Falciforme	76
TABELA 8	Características hematológicas basais das mulheres com DF	77
TABELA 9	Alterações fenotípicas basais das gestantes relacionadas à DF	78
TABELA10	Outras características das gestantes com Doença Falciforme	79
TABELA11	Haplótipos do gene β^S nos três genótipos da Doença Falciforme	81
TABELA12	Complicações das gestantes com Doença Falciforme	84
TABELA13	Frequência das infecções em gestantes com Doença Falciforme	87
TABELA14	Complicações infecciosas em gestantes com Doença Falciforme	88
TABELA15	Complicações hematológicas e obstétricas das gestantes com DF.....	90
TABELA16	Complicações obstétricas das gestantes com DF	91
TABELA17	Óbitos em Gestantes com DF	92
TABELA18	Frequência de óbito materno ou <i>near miss</i> em 104 gestantes com DF	93
TABELA19	Frequência de óbito materno e <i>near miss</i> em relação aos genótipos	94
TABELA20	Análise univariada de variáveis hematológicas preditoras do óbito materno ou <i>near miss</i>	98
TABELA21	Análise univariada de fatores preditivos do óbito materno e <i>near miss</i>	99
TABELA22	Associação entre haplótipos do gene da cadeia β -globina e risco de <i>near miss</i> ou óbito materno (<i>nearmiss/óbito</i>) em gestantes com HbSS	100

TABELA23	Associação entre haplótipos do gene da cadeia β -globina e risco de <i>near miss</i> ou óbito materno (<i>nearmiss/óbito</i>) em gestantes com HbSC	100
TABELA24	Análise multivariada de fatores prognósticos para óbito materno e <i>near miss</i> em gestantes com Doença Falciforme	101

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Distribuição mundial da Malária e da Anemia Falciforme.....	23
FIGURA 2	Fisiopatologia da Doença Falciforme	24
FIGURA 3	Organização cromossômica dos <i>clusters</i> dos genes das cadeias β e α das Globinas e principais moléculas de hemoglobina na vida fetal e infância/ adulta	27
FIGURA 4	Distribuição geográfica e representação esquemática dos haplótipos do gene β^S	29
FIGURA 5	Mecanismos hipotéticos dos subfenótipos clínicos de Doença Falciforme ...	31
FIGURA 6	Fisiopatologia da Síndrome Torácica Aguda	34
FIGURA 7	Radiografia de tórax de paciente com Hemoglobinopatia SC com STA ...	86
FIGURA 8	Radiografia de tórax da paciente com STA em evolução para SARA	86
FIGURA 9	Úlceras extensas de membros inferiores antes e após início do tratamento em gestante com HbSS	89
FIGURA 10	Úlceras de membros inferiores antes e após início do tratamento em gestante com HbSS	89

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO1	Distribuição das gestantes com Doença Falciforme conforme o genótipo....	75
GRÁFICO2	Distribuição dos haplótipos do gene da β -globina entre as gestantes com Doença Falciforme	80
GRÁFICO3	Distribuição da deleção dos genes da α -globina entre as gestantes com Doença Falciforme	82
GRÁFICO4	Distribuição da deleção dos genes da α -globina entre os genótipos das gestantes com Doença Falciforme.....	82
GRÁFICO5	Período das complicações pulmonares Síndrome Torácica Aguda.....	85
GRÁFICO6	Causas de óbito materno e <i>near miss</i> entre os genótipos	96

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	Acidente vascular encefálico
Cadeia β	Cadeia beta-globina
Cadeia α	Cadeia alfa-globina
Cehmob-MG	Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias - Minas Gerais
DF	Doença Falciforme
EUA	Estados Unidos da América
Hb	Hemoglobina
Hb A	Hemoglobina A
Hb F	Hemoglobina fetal
Hb C	Hemoglobina C
Hb S	Hemoglobina S
Hb S β^0	S/ β^0 -talassemia
Hb S β^+	S/ β^+ -talassemia
Hb SC	Hemoglobinopatia SC
Hb SS	Hemoglobinopatia SS
HCT	Hematócrito
ITU	Infecção do trato urinário
LG	Leucometria global
MMG	Morbidade materna grave
N	Número de pacientes
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR-RFLP	Reação em Cadeia da Polimerase, associado com o Polimorfismo de fragmentos de DNA obtidos por Enzimas de Restrição
PTN-MG	Programa de Triagem Neonatal – Minas Gerais
RN	Recém-nascido
STA	Síndrome torácica aguda
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
TVP	Trombose venosa profunda
VCM	Volume corpuscular médio
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

ÍNDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	22
	2.1 Doença Falciforme	23
	2.1.1 Prevalência da hemoglobina S e sua distribuição geográfica	25
	2.1.2 Descrição geral da síntese da hemoglobina e sua estrutura	26
	2.2 Modulação genética na Doença Falciforme	28
	2.2.1 Haplótipos do gene β^S	28
	2.2.2 Co-herança de α -talassemia	30
	2.3 Fenótipos clínicos da Doença Falciforme	30
	2.4 Complicações da Doença Falciforme	31
	2.4.1 Síndrome Torácica Aguda	32
	2.4.2 Infecções	35
	2.4.3 Úlceras de membros inferiores	36
	2.4.4 Alterações renais em Doença Falciforme	37
	2.5 Transfusão na Doença Falciforme	37
	2.5.1 AVE isquêmico	38
	2.5.2 Aloimunização	38
	2.6 Alternativas de Tratamento da DF: hidroxiuéia e transplante de medula óssea	39
	2.7 Doença Falciforme e Gravidez	40
	2.7.1 Aspectos históricos	41
	2.7.2 Intercorrências da DF na Gestação	50
	2.7.2.1 Crise algica	52

2.7.2.2	Tratamento dos episódios dolorosos	53
2.7.2.3	Terapia transfusional	53
2.7.2.4	Outras complicações	56
2.7.3	Intercorrências obstétricas na DF	56
2.7.3.1	Abortamentos	57
2.7.3.2	Pré-eclâmpsia	57
2.7.3.3	Trabalho de parto pré-termo	57
2.7.3.4	Crescimento intrauterino restrito e baixo peso	58
2.7.3.5	Mortalidade perinatal	58
2.7.3.6	Mortalidade materna e <i>Near Miss</i>	59
2.7.4	Acompanhamento obstétrico da Gestante com DF	60
2.7.4.1	Acompanhamento da Gestante	60
2.7.4.2	Monitorização fetal	61
2.7.4.3	Acompanhamento no trabalho de parto	61
2.8	Traço falciforme	62
3	OBJETIVOS.....	63
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	65
4.1	Pacientes.....	66
4.2	Critérios de inclusão.....	67
4.3	Critério de exclusão.....	67
4.4	Métodos.....	67
4.4.1.	Estudo das características das gestantes com DF	68
4.4.2.	Fatores preditivos do óbito materno e <i>near miss</i>	69
4.4.3.	Método estatístico	70
4.4.3.1	Primeira parte da análise.....	70

4.4.3.2 Segunda parte da análise.....	70
4.4.4 Normatização da dissertação	71
4.4.5 Aspectos éticos	71
5 RESULTADOS	72
5.1 Características maternas	73
5.1.1. Idade	73
5.1.2. História obstétrica	73
5.1.3 Menarca	74
5.1.4 Genótipos	75
5.2 Características maternas por genótipos	75
5.3 Exames genéticos	80
5.3.1 Haplótipos do gene β^S	80
5.3.2 Deleção α -talassemia	81
5.4 Morbimortalidade materna	83
5.4.1 Complicações Pulmonares e Síndrome Torácica Aguda	85
5.4.2 Infecções	86
5.4.3 Outras intercorrências hematológicas e obstétricas	90
5.5 Mortalidade materna em Doença Falciforme	92
5.6 Fatores preditivos do Óbito Materno e <i>Near Miss</i>	93
5.6.1 Prognóstico materno global	93
5.6.2 Prognóstico materno e genótipos	93
5.6.3 Distribuição de óbito materno e <i>near miss</i> entre os genótipos....	94
5.6.4 Análise univariada dos preditores de prognóstico materno.....	97
5.6.5 Análise logística multivariada dos preditores de óbito materno ou <i>near miss</i>	101

6	DISCUSSÃO	102
7	CONCLUSÕES	114
8	REFERÊNCIAS	116
9	ANEXOS	127

RESUMO

INTRODUÇÃO - A doença falciforme durante a gravidez está associada com aumento de complicações relacionadas à própria doença e com morbimortalidade materna e perinatal mais elevada. O objetivo do estudo foi analisar as complicações clínicas de gestantes com doença falciforme, com enfoque principal naquelas potencialmente graves e ameaçadoras de óbito (“*near miss*”) ou que levaram a óbito materno. Buscou-se identificar fatores preditivos de “*near miss*” ou óbito materno com o intuito de prover informações para diminuir as complicações e melhorar o prognóstico materno e perinatal. **MÉTODOS** - As 104 pacientes encontravam-se cadastradas no Hemocentro de Belo Horizonte (Fundação Hemominas) e foram atendidas em diversos serviços de Pré-Natal de Alto Risco. O estudo teve o desenho de coorte prospectiva. Quanto aos genótipos da doença falciforme, as gestantes foram divididas em dois grupos: Grupo I (n=54), constituído por anemia falciforme (Hb SS, n=51) ou S β^0 -talassemia (n=3) e Grupo II (n=50), hemoglobinopatia SC (n=49) ou S β^+ -talassemia (n=1). A idade mediana dos dois grupos foi de 25 e 26 anos, respectivamente. Os fatores preditivos para “*near miss*” ou óbito materno com probabilidade de erro alfa $p \leq 0,25$ na análise univariada foram incluídos em modelo multivariado de regressão logística, sendo considerados significativos aqueles com $p \leq 0,05$. **RESULTADOS** - As gestantes do Grupo I apresentaram, em relação às do Grupo II, número mais elevado de episódios de crises vaso-oclusivas durante a gestação, maior número de transfusões no pré-parto e puerpério e maior porcentagem de partos pré-termos. A frequência de infecções e crises algicas durante o puerpério foram semelhantes nos dois grupos. As infecções urinárias foram igualmente frequentes nos dois grupos. A taxa de mortalidade foi de 4,8%, sendo três óbitos no grupo da anemia falciforme e dois no grupo da hemoglobinopatia SC. Um terço das gestantes em cada um dos grupos apresentou complicações graves classificadas como indicativas de “*near miss*”. A mais frequente foi a pneumonia/síndrome torácica aguda. A co-herança de alfa talassemia e os haplótipos dos genes da beta globina (CAR/CAR, Benin/Benin ou CAR/Benin) não se associaram significativamente com “*near miss*” ou óbito materno. Os fatores preditivos de “*near miss*” ou óbito materno, com significância estatística na análise multivariada das pacientes dos grupos I e II, foram paridade maior que um e macrocitose basal (volume médio das hemácias elevado). No Grupo I, a hipoxemia basal (saturação basal abaixo de 94%) também foi preditiva de “*near miss*” ou óbito materno. **CONCLUSÕES** - As gestantes com doença falciforme apresentaram diversas complicações durante a gravidez e no puerpério. Um terço das gestantes sofreu “*near miss*” e quase 5% foram ao óbito. Gestantes SS e SC apresentaram o mesmo risco de complicações graves e de morte materna, principalmente no terceiro trimestre e puerpério. Complicações pulmonares foram as mais frequentes e devem merecer cuidado especial, inclusive com realização de exsanguineotransfusão parcial. Treinamento especializado no pré-natal de alto risco para o seguimento das complicações da doença falciforme e identificação precoce dos fatores de risco para “*near miss*” ou óbito materno são fundamentais para melhorar a atenção à gestante com doença falciforme.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Gravidez. Óbito materno. *Near Miss*.

ABSTRACT

INTRODUCTION – Sickle cell disease during pregnancy is associated with increased complications due to the disease itself and with a higher maternal and perinatal mortality. The aim of the study was to analyze the clinical complications of pregnant women with sickle cell disease, with primary focus on those potentially serious and life-threatening (“*near miss*”) or leading to actual maternal death. We sought to identify predictors of “*near miss*” or maternal death in order to provide information to reduce complications and improve maternal or perinatal prognosis.

METHODS – The 104 patients were enrolled in the Blood Center of Belo Horizonte (Hemominas Foundation) and were treated at several institutions that provide high-risk prenatal care. The study was a prospective cohort. As for the genotypes of sickle cell disease, patients were divided into two groups: Group I (n=54), consisting of sickle cell anemia (HbSS, n=51) or S β^0 -thalassemia (n=3) and Group II (n=50), SC hemoglobinopathy (n=49) or S β^+ -thalassemia(n=1). The median age of both groups was 25 and 26 years, respectively. Predictive factors for “*near miss*” or maternal death with alpha error probability $p \leq 0,25$ in univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model and then those with $p \leq 0,05$ were considered significant.

RESULTS – Women in Group I showed, compared to Group II, higher number of episodes of vaso-occlusive crises during pregnancy, higher number of blood transfusions in both antepartum and postpartum and a higher percentage of preterm births. The frequency of infections and pain crises during the postpartum period was similar in both groups. Urinary infections were equally common in both groups. The overall mortality rate was 4,8%, three deaths in the sickle cell anemia group and two in the SC group. One third of the women in each group had severe complications classified as indicative of “*near miss*”. The most frequent complication was pneumonia/acute chest syndrome. The co-inheritance of alpha thalassemia and beta globin gene haplotypes (CAR/CAR, Benin/Benin or CAR/Benin) were not significantly associated with “*near miss*” or maternal death. Significant predictive factors for “*near miss*” or maternal death in both groups together were: mother with parity > 1 and basal red cell macrocytosis. In Group I, baseline hypoxemia (oxygen saturation below 94%) was also predictive of “*near miss*” or maternal death.

CONCLUSIONS - Pregnant women with sickle cell disease had several complications during pregnancy and postpartum. One third of the women suffered “*near miss*” and almost 5% died. SS and SC pregnant women had the same risk of severe complications and maternal deaths, especially in the third trimester and postpartum period. Pulmonary events were the most frequent complications and deserve special care, including performing partial exchange blood transfusion. Specialized training in high- risk prenatal care for several complications of sickle cell disease and early identification of risk factors for “*near miss*” or maternal death are fundamental to improving care for pregnant women with sickle cell disease.

Keywords: Sickle Cell Disease. Pregnancy. Maternal Death. *Near Miss*.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A descrição do primeiro caso da anemia falciforme completou mais de um século. Desde então, muitos avanços ocorreram no conhecimento sobre a doença falciforme. Essa doença iniciou-se primariamente no continente africano e propagou-se para o novo mundo, principalmente pela emigração de pessoas provenientes do tráfico de escravos. Assim, a doença falciforme (DF) se tornou uma das doenças genéticas mais comuns do mundo. Entende-se como anemia falciforme a forma homozigota do gene β^S , gerando a hemoglobina SS. A DF, além da HbSS, engloba a interação da hemoglobina S com outras hemoglobinas diferentes da normal (HbA), sendo as mais comuns as hemoglobinas C, D-Punjab e a co-herança do traço talassêmico.¹

O diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, a prevenção e o tratamento das complicações têm aumentado a expectativa de vida dos afetados e, com isso, mais mulheres com a DF alcançam a idade fértil e conseguem engravidar. A variabilidade dos genótipos da doença torna o prognóstico difícil e, algumas vezes, não há como prever o curso ou resultado da gravidez. A incidência de complicações é elevada porque, além dos aspectos biológicos próprios da doença, ela ainda é pouco difundida em nosso meio ("a escassa visibilidade"), sua difusão longe dos meios acadêmicos é pequena e há falta de estudos bem delineados que levem a protocolos de seguimento dessas gestantes.

Em pacientes não grávidas, formas clínicas menos graves, como a hemoglobinopatia SC e co-herança de S/β^+ -talassemia, podem passar despercebidas, pois os indivíduos afetados podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos e apresentam níveis de hemoglobina dentro da faixa de normalidade ou próxima da normal. Essas pacientes, quando engravidam, podem evoluir de forma tão grave como as que possuem o genótipo SS. Os fenômenos fisiopatológicos da doença falciforme podem exacerbar-se durante a gestação e causar complicações materno-fetais que podem evoluir para o óbito da gestante e/ou do feto. É importante que cada caso seja abordado de forma individual, com suas particularidades, verificando os fatores de risco que possam conduzir à evolução desfavorável. Por isso, é fundamental que o pré-natal seja iniciado o mais precocemente possível por equipe multiprofissional treinada, com suporte hematológico, objetivando melhorar os resultados materno-fetais.

Em outubro de 2007, foi criado o “Projeto Aninha” - Organização e Capacitação dos Cuidadores de Gestantes com Doença Falciforme, incluído nas ações do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (Cehmob-MG), Fundação Hemominas e Ministério da Saúde.

O projeto tem como objetivo central compartilhar com os profissionais de saúde que lidam com gestantes com DF, conhecimentos relativos aos diversos cuidados necessários para um atendimento adequado. O Projeto também engloba atividades de pesquisa, com a finalidade de aprofundar o conhecimento das particularidades desta condição na vida da mulher com DF e contribuir para incorporar novas técnicas e procedimentos às rotinas dos serviços de pré-natal de alto risco. Anteriormente, não se tinha ideia do número de gestantes com DF atendidas na Fundação Hemominas e nem dados em relação à evolução da gestação. Alguns profissionais tinham a falsa impressão de que elas não engravidariam com facilidade devido à anemia. Como parte inicial das atividades de pesquisa desse projeto, realizou-se estudo retrospectivo para que se conhecessem os resultados materno-fetais da gravidez em gestantes com DF. Os dados mostraram que as gestantes iniciaram o acompanhamento hematológico tardiamente e, um terço não conseguiu realização de pré-natal em referências de Gestação de Alto Risco.¹⁰⁰

O presente estudo prospectivo teve como objetivo conhecer mais detalhadamente o perfil de gestantes acompanhadas por hematologistas da Fundação Hemominas e obstetras das maternidades de Alto Risco de Belo Horizonte (BH), compreender os determinantes das complicações mais graves e; conhecer a morbimortalidade das gestantes, com ênfase especial no estudo de “*near miss* materno”, adaptado para as gestantes e puérperas com DF.

Reconhecer precocemente os fatores adversos que possam estar relacionados ao *near miss*, poderá trazer melhorias futuras no atendimento, com o objetivo central em atuar na prevenção e diminuição da morbimortalidade em mulheres com doença falciforme.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Falciforme

A doença falciforme é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo e compreende várias hemoglobinopatias diferentes, incluindo a anemia falciforme (HbSS), em homozigose, hemoglobinopatia SC, S β^+ e S β^0 -talassemia. É uma condição genética, com herança autossômica recessiva, decorrente de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associada ou não a defeitos na sua síntese. As hemoglobinopatias decorrentes dos defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, enquanto as talassemias decorrentes de defeitos na síntese da Hb, em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China. A doença falciforme está presente em todos os continentes como consequência das migrações populacionais.^{1,2} Foi descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick.¹

A mutação aparentemente surgiu em quatro regiões distintas da África e, também, na região Indo-Europeia. Ela conferia vantagem à sobrevivência da pessoa, quando infectada pelo *Plasmodium falciparum*. Isso é atestado pelo fato de que as regiões de incidência mais elevada da mutação coincidem com aquelas afetadas pela presença do parasita, como apresentado na Figura 1.³ A hemoglobina S tem ampla distribuição, abrangendo todos os continentes, mas aparecendo em número mais expressivo nos continentes africano e nas Américas. Na população negra africana, estima-se que 25% da população seja constituída por heterozigotos.^{2,4,5,6}

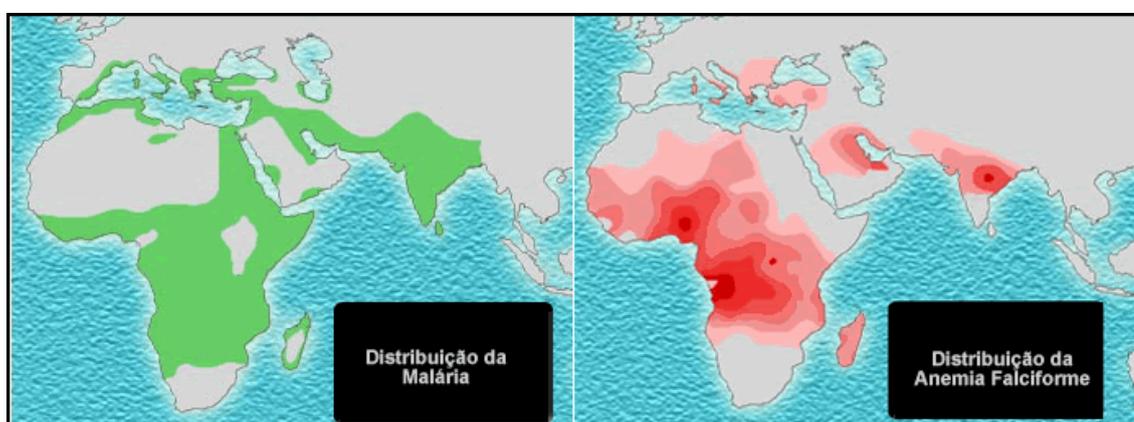


FIGURA1 - Distribuição mundial da Malária e da Anemia falciforme.

Fonte: American Anthropological Association, 2011.³

A hemoglobina S é proveniente de uma mutação pontual no gene da cadeia beta (β) da globina (GAG > GTG), situado no cromossoma 11. Na posição do sexto códon, a adenina (A) é trocada pelo nucleotídeo timina (T), resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina. A substituição de aminoácido hidrofílico por hidrofóbico em posição crítica da molécula é a causa primária da doença, pois a hemoglobina S, quando desoxigenada, polimeriza-se. (Figura 2).⁷ Isso ocasiona uma cascata de lesões repetidas na membrana celular e hemólise. A formação de polímeros pela hemoglobina S determina forma peculiar à hemácia – “forma de foice”. Há oclusão em pequenos vasos sanguíneos e algumas vezes, também dos mais calibrosos, o que causa uma diversidade de diferentes eventos e gravidade entre os pacientes. A vaso-oclusão é iniciada e sustentada por diferentes interações entre as células falciformes, células endoteliais e constituintes do plasma.⁴⁻⁷

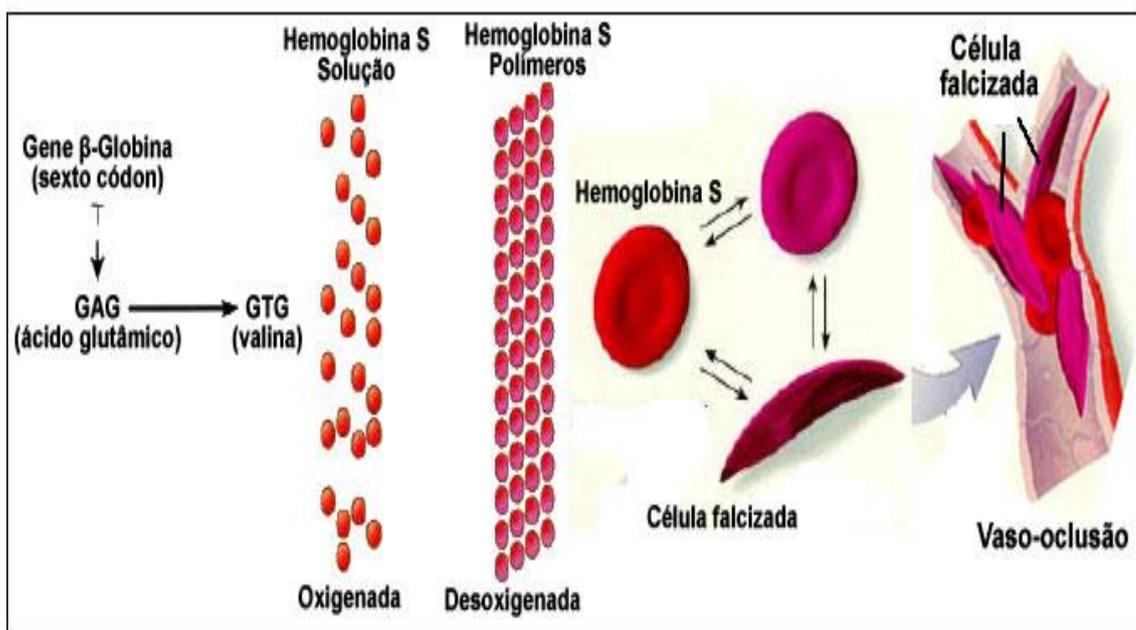


FIGURA 2 - Fisiopatologia da Doença Falciforme

Fonte: Modificado de Steinberg; M H. N Engl J Med, 1999.⁷

A forma mais grave da doença falciforme, na qual há ausência da hemoglobina A, a hemoglobina S encontra-se em homozigose (HbSS) é chamada de anemia falciforme. As desordens falcêmicas são encontradas também naqueles que têm hemoglobina S e outra anormalidade da estrutura ou na produção da cadeia beta (β). As mais comuns dessas são hemoglobinopatia SC e S/ β -talassemia. Na hemoglobina C, o mesmo nucleotídeo envolvido na mutação da hemoglobina S é alterado com a substituição de guanina por adenina (GAG>AAG), a qual resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico pela lisina. Essa e outras

hemoglobinas alteradas, quando associadas com a hemoglobina S, podem causar fenômenos vaso-oclusivos e anemia hemolítica.^{2,4}

Embora os sintomas do que seria anemia falciforme sejam descritos desde 1670, a doença só foi reconhecida cientificamente em 1910, por Herrick, cardiologista em Chicago. Ele relatou vários sinais e sintomas em estudante de 20 anos, proveniente de Granada, no Caribe.^{1,4} Desde então, houve uma série de avanços científicos envolvendo a biologia, a fisiologia e a genética. Em 1949, Linus Pauling e colaboradores demonstraram pela primeira vez que uma hemoglobina anormal era responsável pela doença.⁸ Em 1958, Ingram demonstrou que a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β -globina, ocasionava a formação da hemoglobina S, caracterizando a gênese da doença.⁹

2.1.1 Prevalência da hemoglobina S e sua distribuição geográfica

A doença falciforme afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Aproximadamente 5% da população mundial e mais de 7% das gestantes são portadoras do traço de hemoglobinopatias.¹⁰ A doença falciforme é mais comum entre pessoas com ancestrais da África, Índia, Arábia Saudita e países do Mediterrâneo. Na África, estima-se que mais de 200.000 pessoas nascem a cada ano com doença falciforme, enquanto nos Estados Unidos, estima-se que há 70.000 a 100.000 casos e mais de dois milhões de portadores do traço falciforme, tornando-se uma das doenças genéticas mais comuns no país.^{10,11}

No Brasil, a anemia falciforme é doença de alta prevalência e importante problema de saúde pública. Estima-se que o número de indivíduos com traço falciforme seja de 7.200.000, com prevalência na população geral entre 2 e 8%.¹²

Segundo dados do Ministério da Saúde (2010), a maior prevalência da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste. As pessoas com doença falciforme obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. Entretanto, não é incomum a identificação de um dos pais como afetado pela DF durante a investigação familiar suscitada pelo nascimento de um filho diagnosticado pela triagem neonatal ("teste do pezinho") para a doença.¹²

A heterogeneidade das mutações e de outras características genéticas do indivíduo associadas a fatores ambientais e sociais são responsáveis por amplo espectro de manifestações e

complicações clínicas, fato relevante que deve ser levado em consideração durante o aconselhamento genético, bem como durante o tratamento e o acompanhamento clínico dos pacientes e de suas famílias.¹²

O reconhecimento de que a DF tem alta prevalência no Brasil foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde.^{12,13}

Em Minas Gerais (MG) a incidência do traço falciforme é de 3,3%, e a da doença falciforme é de, aproximadamente, 1:1.400 recém-nascidos triados, segundo dados do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), que implantou a triagem para hemoglobinopatias em março de 1998. O PTN-MG abrange todos os municípios do estado, e sua cobertura é de 94% dos recém-nascidos vivos.¹³

2.1.2 Descrição geral da síntese da hemoglobina e sua estrutura

A hemoglobina é proteína tetramérica composta por duas cadeias de polipeptídeos com uma molécula heme em cada cadeia, contida no interior dos eritrócitos. A hemoglobina adulta normal (HbA) é composta de duas cadeias beta e duas cadeias alfa.¹⁴

Embora os dois tipos de cadeia sejam produzidos em quantidades iguais, há quatro genes que codificam a cadeia alfa e dois para a beta. A hemoglobina fetal (HbF) é a forma predominante da hemoglobina durante a vida fetal e também é composta por duas cadeias alfa e duas gama.¹⁴

Os tetrâmeros de hemoglobina são altamente solúveis e têm capacidade de carregar oxigênio. Isto porque são adaptadas precisamente para captarem oxigênio e liberarem para os tecidos. Seis tipos distintos de hemoglobina normal são descritos em humanos. Três aparecem somente durante o período embrionário e os outros três são expressos em proporção variável durante a vida fetal e adulta.¹⁴

Os genes das globinas responsáveis pela síntese dessas hemoglobinas residem nos cromossomas 11 (produção dos genes da β -globina) e 16 (produção dos genes da α -globina). A ativação e desativação da síntese de diferentes genes da globina são reguladas precisamente durante o desenvolvimento. Durante os estágios do embrião e do desenvolvimento fetal estão presentes três hemoglobinas – Hb Gower-1, Hb Portland e Hb Gower-2. Ressalte-se que a Hb

Gower-1 ($\zeta 2 / \epsilon 2$) e Hb Portland ($\zeta 2 / \gamma 2$) são únicas da espécie humana e não dependem da síntese da alfa-globina.¹⁵ (Figura 3)

Depois da fase embrionária, a hemoglobina fetal (HbF) composta por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha 2 / \gamma 2$) predomina e permanece como hemoglobina dominante durante a vida intrauterina. A HbF tem elevada afinidade pelo oxigênio em relação à hemoglobina adulta e capta mais facilmente oxigênio do tecido placentário.^{14,15}

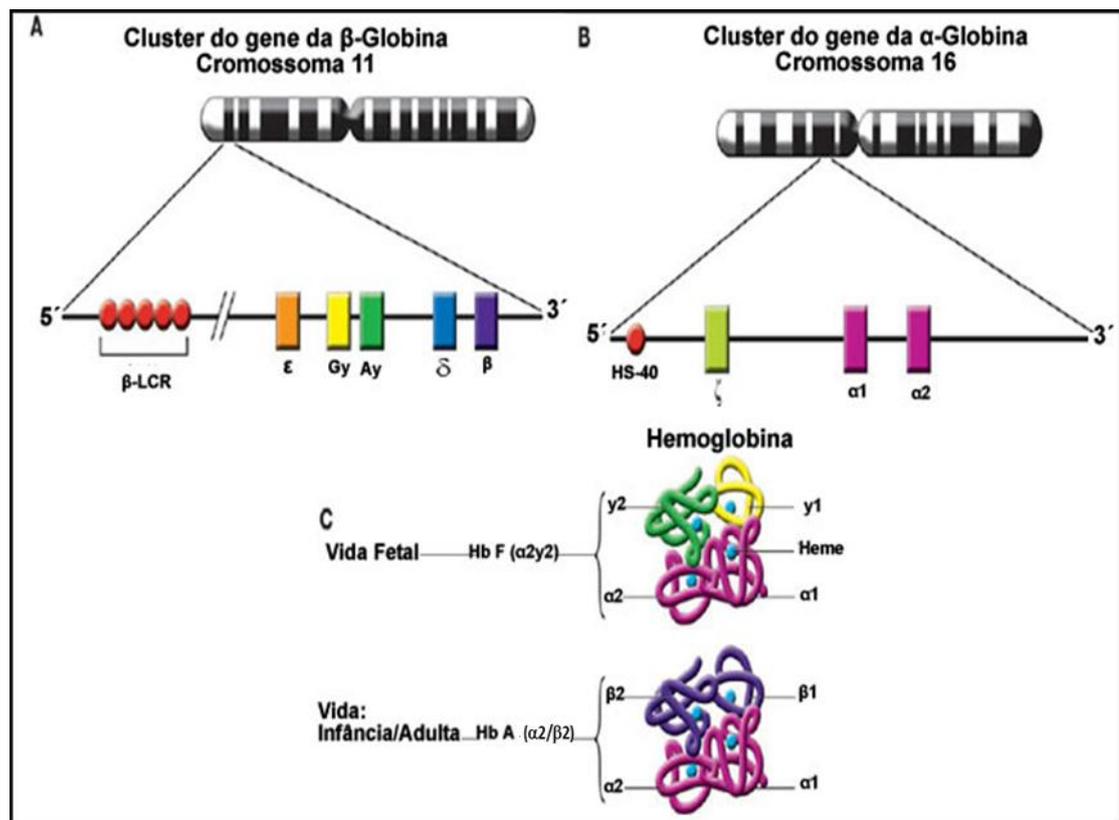


FIGURA 3 - Organização cromossômica dos clusters dos genes das cadeias β e α das globinas (A e B) e principais moléculas de hemoglobina na vida fetal e adulta/infância (C)

Fonte: Frenette & Tweh, 2007.¹⁵

No terceiro trimestre, os genes das globinas β e δ tornam-se ativos e há aumento da quantidade de hemoglobina A ($\alpha 2 / \beta 2$) e Hb A2 ($\alpha 2 / \delta 2$). A proporção de hemoglobina adulta aumenta de zero em 26 semanas para cerca de 15 a 20% no termo. Por causa da longa vida das hemácias circulantes, a HbF é lentamente substituída pela HbA, durante os primeiros meses de vida do lactente, tornando-se predominante no sexto mês de vida. Uma consequência clínica disso é que desordens da síntese das cadeias alfa podem manifestar-se *in útero* ou ao nascimento. Já as desordens da síntese da globina β se manifestam clinicamente somente após o quarto a sexto mês de vida.¹⁴

No adulto, a hemoglobina A é predominante (α_2/β_2). A Hb A2 (α_2/δ_2) perfaz 2 a 3% da hemoglobina adulta. Em alguns casos, a HbF (α_2/γ_2) persiste, embora normalmente em níveis abaixo de 2%. Assim, o aumento da hemoglobina A2 e a persistência da HbF podem ter importância na diminuição da gravidade nas desordens da β -globina.¹⁴

2.2 Modulação genética na Doença Falciforme

2.2.1 Haplótipos do gene β^S

O arranjo de polimorfismos no cromossomo que contém a mutação β^S chamados de haplótipos tem fornecido informações antropológicas interessantes com relação à origem do gene da hemoglobina S. Há pelo menos cinco diferentes haplótipos maiores, nomeados de acordo com regiões de elevada frequência: República Africana Central (CAR ou Bantu), Benin, Senegal, Camarões e tipo Árabe-Indiano (Figura 4).^{15,16}

Os haplótipos podem estar associados com características clínicas e hematológicas da anemia falciforme.¹⁷ Portadores dos haplótipos Senegal ou Árabe-Indiano habitualmente têm maiores níveis de HbF e apresentam curso clínico menos grave. Já os indivíduos portadores do haplótipo CAR apresentam o menor nível de HbF e o curso clínico mais grave. Portadores do haplótipo Benin e Camarões apresentam características intermediárias.¹⁷

A distribuição dos haplótipos no Brasil é distinta dos Estados Unidos e Jamaica. Para comparar as características da anemia falciforme no Brasil com outras localidades, Figueiredo *et al*¹⁸ estudaram os efeitos do haplótipo do gene da beta-globina e alfa-talassemia nas características de 85 pacientes com anemia falciforme do Brasil. A média dos valores de hemoglobina fetal foi inferior nos haplótipos CAR homozigotos do que nos haplótipos Benin homozigotos e CAR/Benin, refletindo características mais graves da doença falciforme. Os haplótipos Senegal e Arábia-Saudita não foram encontrados nesse estudo. A prevalência de haplótipos varia em pacientes residentes em diferentes regiões do Brasil, refletindo as diferenças nas origens dos escravos no país.^{18,19}

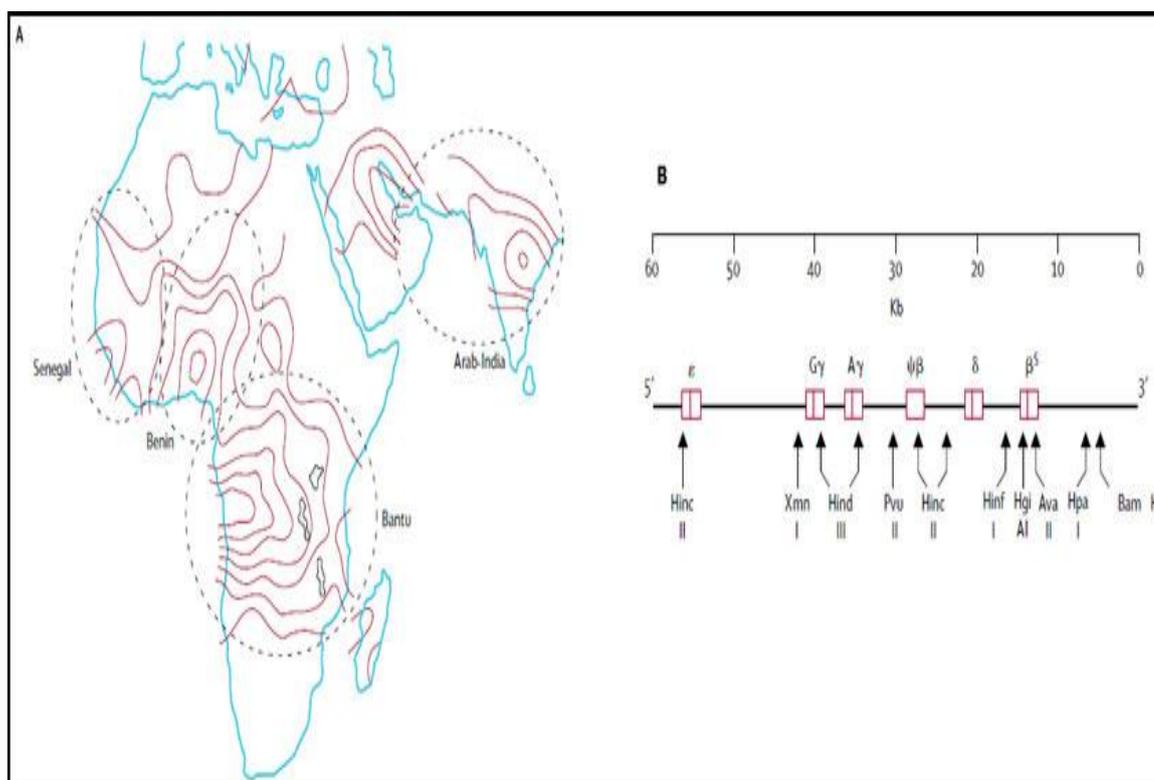


FIGURA 4- Distribuição geográfica (A) e representação esquemática dos haplótipos do gene β^s (B).

Fonte: Stuart; Nagel e Lancet, 2004.¹⁶

Belisário *et al*¹⁹ demonstraram em estudo de coorte retrospectivo de 221 crianças com anemia falciforme e S/ β^0 -talassemia o predomínio dos haplótipos CAR e Benin entre os pacientes do estudo, refletindo historicamente a vinda de escravos para Minas Gerais desses locais dos haplótipos da África. Não encontraram diferenças significativas entre os eventos clínicos e características hematológicas entre os haplótipos.¹⁹

A diversidade da doença falciforme não pode ser explicada apenas pelas modulações da hemoglobina fetal, pelos haplótipos e por deleções de gene(s) na co-herança de α -talassemia. Diversos polimorfismos genéticos ou fatores epistáticos estão sendo estudados e podem contribuir para a compreensão da patogênese da doença e modificação dos fenótipos da doença.^{20,21}

Esses genes, que incluem moduladores da inflamação, oxidação, biologia do óxido nítrico, vaso-regulação, interações celulares, cascata de coagulação, hemostasia, fatores de crescimento, citocinas, receptores e reguladores da transcrição podem atuar independentemente da polimerização da hemoglobina S.^{20,21}

2.2.2 Co-herança de α -talassemia

As manifestações clínicas da doença falciforme variam de acordo com a localização geográfica da população estudada. Evidências de pesquisas sugerem que essas manifestações clínicas e hematológicas podem ser modificadas, conforme já mencionado, por outros determinantes genéticos. Quando há co-herança de α -talassemia, há aumento na concentração de hemoglobina, reduções no VCM, reticulócitos, contagem de leucócitos, taxa de hemólise e um efeito protetor contra o AVE (acidente vascular encefálico).^{22,23} Belisário *et al*²³, demonstraram a prevalência de 29,3% da deleção $-\alpha^{3,7}$ entre crianças com anemia falciforme, associada com redução no risco de doença cerebrovascular.

Mohanty²⁴ relatou a importância da presença da α -talassemia como sendo um fator epistático e sinérgico que atenua a gravidade clínica da doença falciforme na Índia.

2.3 Fenótipos clínicos da Doença Falciforme

São descritos mecanismos hipotéticos que explicariam dois fenótipos clínicos da doença falciforme. As complicações podem ser divididas em subtipos que, de certa forma, se sobrepõem: hemólise intravascular e vaso-oclusão (Figura 5). Úlceras de perna, priapismo, hipertensão pulmonar, morte súbita e acidente vascular encefálico estariam associados com níveis baixos de hemoglobina basal e aumento da hemólise intravascular. Essas complicações vasculares resultam de disfunções endoteliais, mediadas pela inativação do óxido nítrico pela hemoglobina livre no plasma, liberação de radicais livres e pelo catabolismo da arginina pela arginase plasmática. Esse processo de hemólise associado à disfunção endotelial causariam ativação hemostática e proliferação da musculatura íntima dos vasos. As complicações clínicas de crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, necrose avascular óssea e alterações vasculares da retina estariam associadas com elevados níveis de leucócitos basais e hemoglobina. Essas complicações resultam de obstrução de capilares e vênulas pós-capilares pelas hemácias contendo hemoglobina S polimerizada e leucócitos.^{25,26}

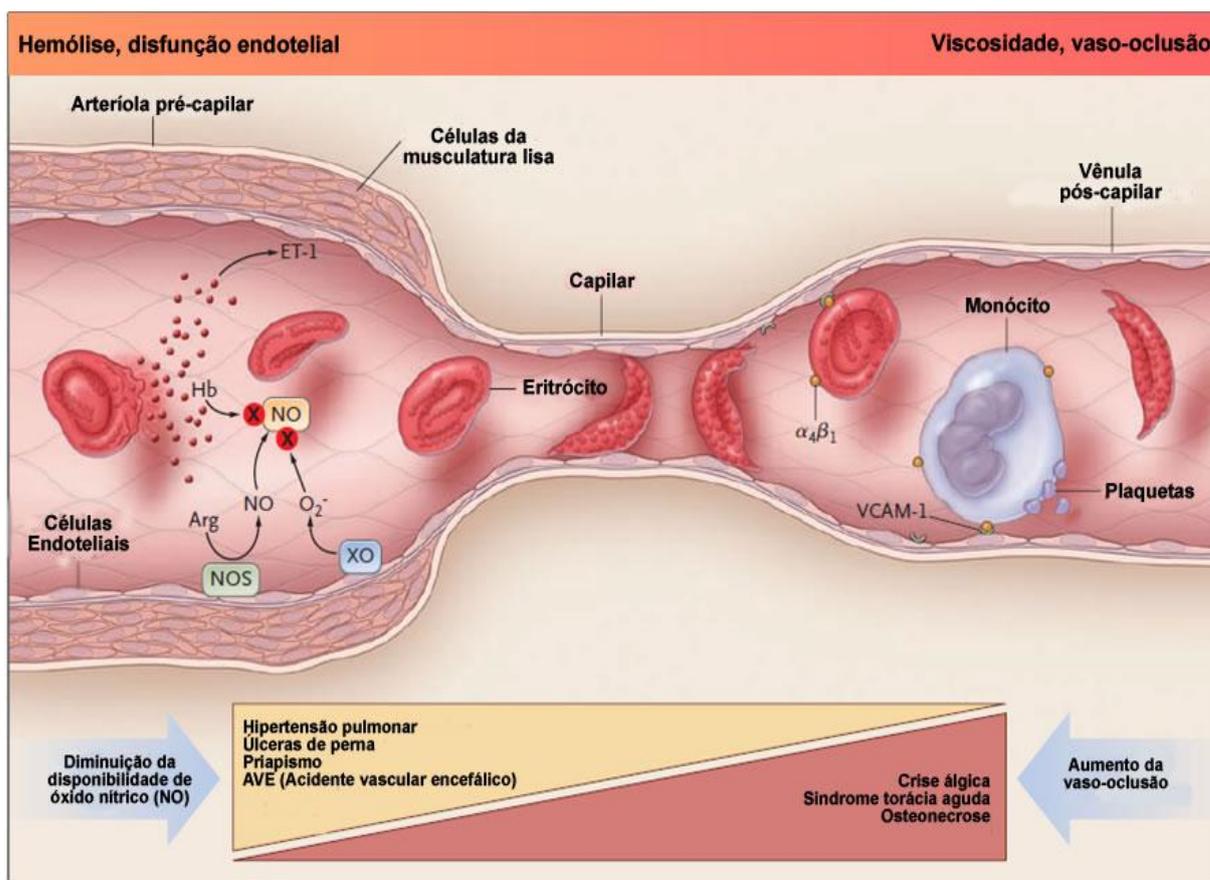


FIGURA 5 - Mecanismos Hipotéticos dos Subfenótipos Clínicos da Doença Falciforme
 Fonte: Vichinsky e; Gladwin M T., 2008.²⁶

2.4 Complicações da Doença Falciforme

Em adição às complicações hemolíticas e vaso-oclusivas, pacientes com doença falciforme exibem elevados níveis plasmáticos de marcadores de geração de trombina, depleção natural das proteínas de anticoagulação (proteínas S e C), ativação anormal do sistema fibrinolítico e aumento da expressão do fator tecidual, além da ativação plaquetária e outros elementos celulares mesmo em estado basal. Apesar de evidências de ativação plaquetária, não está certo se essas alterações contribuem para a fisiopatologia da doença ou se são simples epifenômenos, requerendo estudos futuros. Estudos clínicos usando anticoagulantes e agentes plaquetários não demonstraram nenhum benefício na prevenção de trombose.^{27,28}

2.4.1 Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda – STA consiste em combinação de sinais e sintomas incluindo dispneia, dor torácica, febre, tosse e um novo infiltrado pulmonar à radiografia de tórax. É uma forma de doença pulmonar, potencialmente muito grave, que pode progredir para síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). O aparecimento de alterações radiológicas pode ser tardio, dificultando o diagnóstico da síndrome.^{25,26}

A síndrome torácica aguda é a segunda causa mais frequente de morbidade e hospitalizações. Eventos repetidos podem predispor ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica e morte precoce. É considerada a causa mais comum de morte nos pacientes com doença falciforme. Os fatores associados são níveis elevados de hemoglobina e níveis elevados de leucócitos basais.^{25,26}

Em adultos, os sintomas predominantes são: dispneia e dor torácica, em geral, precedidos por crise algica, com acometimento radiológico preferencial em lobos inferiores, multilobar e ou derrame pleural. Quando o quadro clínico é mais grave, existe hipóxia acentuada e alta taxa de mortalidade, com evolução rápida nas primeiras 48 horas de hospitalização.^{26,29-33}

É estimado que, aproximadamente, metade dos pacientes adultos com anemia falciforme apresenta pelo menos um episódio de STA durante a vida, sendo que 13% necessitam de ventilação mecânica, com um período médio de internação hospitalar de 10,5 dias e uma taxa de mortalidade de 3%. É também, a principal complicação de cirurgia e anestesia, ocorrendo em 25% no pós-operatório de cirurgias maiores. A gravidade é maior em adultos com taxas de mortalidade maiores do que em crianças, pode ocorrer em pacientes com anemia falciforme e demais genótipos, como S/ β -talassemia ou hemoglobinopatia SC.^{31,32}

No estudo do Grupo Cooperativo Americano de Doença Falciforme, a etiologia foi identificada em 38% dos casos, como sendo devida a infecções e embolia pulmonar (gordurosa, medula óssea ou trombos). A infecção foi principalmente por patógenos adquiridos na comunidade, como: *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, vírus respiratório sincicial e outros, como: *S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Legionella*, *cytomegalovírus*, *S. aureus* e *eritrovírus B19*. Há correlação entre síndrome torácica aguda, plaquetometria abaixo de $199000/\text{mm}^3$ e a ocorrência de complicações neurológicas, porque há uma súbita diminuição da oxigenação no leito vascular cerebral, lesão tecidual e consumo de plaquetas.^{31,32}

Quando a necrose na medula óssea, causada pela vaso-oclusão, é maciça, ácidos graxos podem atravessar a microcirculação, passando para a circulação sistêmica. Os pacientes podem desenvolver embolia maciça, ocasionando insuficiência respiratória aguda e êmbolos para outros órgãos, como cérebro e rins. Além disso, há ativação de fatores de coagulação, causando coagulação intravascular disseminada e insuficiência de múltiplos órgãos.³¹ Baseado nesses estudos, o tratamento deverá ser o mais precoce possível, utilizando-se transfusões e, principalmente, exsanguíneo-transfusões parciais.^{29,33}

Na figura 6 é apresentada a evolução de uma crise de vaso-oclusão com consequências para o pulmão, predispondo o órgão ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica e morte precoce.²⁶

A síndrome torácica aguda deverá ser tratada inicialmente como pneumonia com antibióticos apropriados. Mas se houver evidência clínica de trombose venosa ou se novas áreas do pulmão forem afetadas, anticoagulação também deverá ser considerada.^{29,33}

Evidências clínicas de trombose venosa favorecem o diagnóstico de embolia pulmonar e a ocorrência de lesões pulmonares durante a crise álgica aumenta a possibilidade de embolia da medula óssea. Isso pode ser diagnosticado pelo encontro de glóbulos de gordura no sangue periférico, saliva ou urina.^{29,35} A síndrome na qual a dor óssea grave precede os sintomas pulmonares ou cerebrais tem sido atribuída ao embolismo de tecido necrótico da medula óssea e parece ser mais comum na hemoglobinopatia SC.^{34,36}

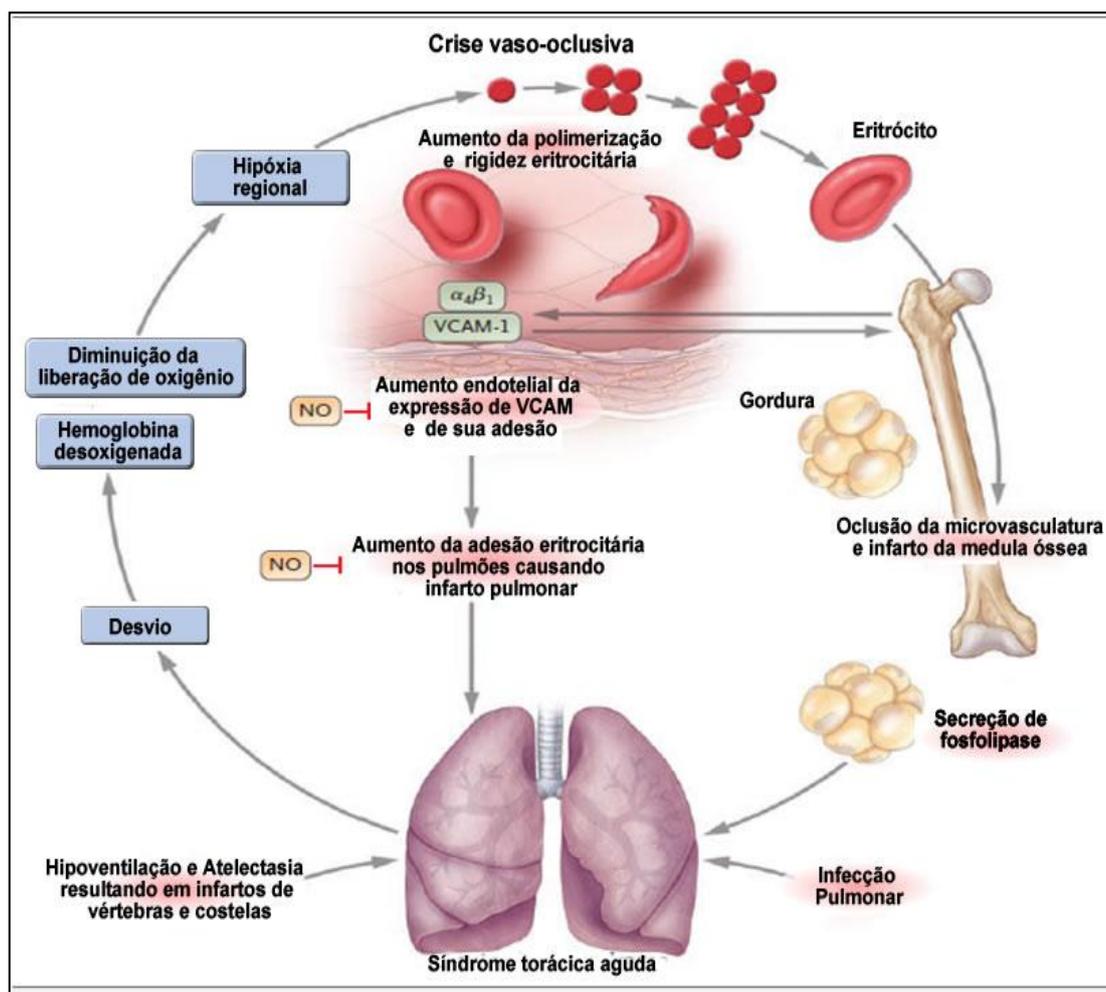


FIGURA 6 - Fisiopatologia da Síndrome Torácica Aguda

Fonte: Vichinsky E, Gladwin M T., 2008.²⁶

Exsanguíneo-transfusão parcial se realizada precocemente antes da síndrome ser deflagrada, costuma revertê-la, com melhora do quadro clínico. Heparina intravenosa ou subcutânea terapêutica tem sido administrada em casos de comprovação de trombose venosa profunda ou em casos graves, em que não se obteve melhora com o tratamento instituído.^{29,36}

Hipoxemia é comum em pacientes com anemia falciforme (SS), comparados com indivíduos normais e aqueles com hemoglobinopatia SC.³ Alguns pacientes com anemia falciforme têm saturação basal de oxigênio baixa. Valores médios de 92,5% foram encontrados em pacientes com anemia falciforme e um quarto deles apresentavam valores basais abaixo de 92,5%.³⁷

Oximetria de pulso é frequentemente utilizada na monitorização de pacientes com doença falciforme com suspeita de síndrome torácica aguda.³⁸

2.4.2 Infecções

Os pacientes com doença falciforme são mais susceptíveis a infecções. Muitos têm disfunção esplênica causada por infartos repetidos, hemólises e estases no sistema reticuloendotelial, deficiência da fagocitose, inibição da migração neutrofílica, diminuição dos níveis de IgM e diminuição da atividade de opsonização. Pneumonia, osteomielite e infecções do trato urinário são comuns. Pneumococo, salmonella e micoplasma são mais frequentes em crianças. Bacteremia em adultos é devida a *E. coli* e outros germes gram negativos. As infecções podem precipitar as crises vaso-oclusivas e as viroses são capazes de regular a adesão e propriedades das células endoteliais mediadas por citocinas e fatores de necrose tumoral.⁴

Um aspecto central dos cuidados com pacientes afetados pela doença falciforme é a prevenção de infecção. Recomenda-se vacina anti-pneumocócica polivalente para os afetados pela DF. Em adição, vacinação contra *H. influenzae* tipo B e meningocócica conjugada tipo C são recomendadas também. Deve-se verificar o status vacinal para hepatite B, além de outras vacinas do calendário oficial de imunizações. Profilaxia com penicilina, em geral, é realizada até os cinco anos de vida.³⁹ Em gestantes, as vacinas com vírus vivos estão contraindicadas, devendo ser recomendadas as vacinas antiinfluenza e H1N1 (“gripe suína”) e verificar se recebeu o reforço da antipneumocócica.²

A infecção pelo eritrovírus B19 está associada a diversas manifestações clínicas, sendo elemento desencadeador de crise aplástica.⁴⁰

Nessa crise há diminuição acentuada de precursores eritróides na medula óssea e ausência de reticulócitos na circulação. Geralmente, os leucócitos e as plaquetas não são afetados, mas pode haver leve leucopenia, trombocitopenia, linfócitos atípicos e eosinofilia. O período de incubação viral na crise aplástica varia de 9 a 17 dias e os sintomas prodrômicos incluem febre, mal-estar, dores e sintomas gastrintestinais e respiratórios leves.⁴⁰⁻⁴³

Sua transmissão dá-se através das vias aéreas superiores, por hemoderivados e em alguns poucos casos já relatados, por transmissão vertical durante a gestação. Em gestantes infectadas, há o risco de infecção transplacentária, hidropsia fetal e até morte do feto.⁴⁰⁻⁴³

O tratamento consta fundamentalmente de transfusões de concentrado de hemácias. A recuperação da medula inicia-se após 5 a 10 dias. O diagnóstico específico do eritrovírus B19, pode ser realizado por meio de testes sorológicos ou demonstração do vírus em tecidos e no sangue.⁴³

2.4.3 Úlceras de membros inferiores

A prevalência das úlceras de membros inferiores é variável, sendo baixa antes dos dez anos de idade. É mais comum na anemia falciforme e menos frequente na hemoglobinopatia SC e S β -talassemia. Sua distribuição geográfica varia, afetando 75% dos pacientes com anemia falciforme na Jamaica, mas somente 8-10% dos norte-americanos.^{44,45}

Os locais mais comuns de acometimento são as extremidades dos maléolos laterais e mediais, tornando circunferencial se não controladas precocemente. A patogênese das úlceras de membros inferiores é complexa e multifatorial. Envolve diversos fatores, como: obstrução mecânica por hemácias falciformes densas, insuficiência venosa, traumatismos, infecção bacteriana, diminuição de óxido nítrico pela vasoconstrição, trombose *in situ*, traumatismos, fatores socioeconômicos, climáticos e, principalmente, níveis baixos de hemoglobina fetal, anemia intensa e hipertensão pulmonar.^{44,45}

O tratamento inclui educação e cuidados diários da lesão, exigindo a participação de equipe multidisciplinar treinada para controle da infecção, desbridamento cirúrgico e biológico, quando necessário, além de se descartar osteomielite. Avanços no tratamento incluem analgésicos, opióides tópicos, aplicação tópica de fatores de crescimento e curativos próprios de pele biológica. Transfusões crônicas têm sido utilizadas em casos selecionados, por períodos curtos, porém, não há estudos controlados comprovando sua eficácia.^{44,45}

Estudos sobre deficiências nutricionais têm demonstrado que deficiência de zinco é comum em pacientes com doença falciforme, e que esse mineral possa ter papel na cicatrização, função imunológica e desenvolvimento somático e sexual.^{46,47}

2.4.4 Alterações renais em Doença Falciforme

O rim também é alvo dos fenômenos vaso-oclusivos principalmente devido ao ambiente hipóxico, hipertônico e ácido da medula renal, facilitando a falcização e a adesão endotelial das hemácias alteradas. Essas alterações repetidas causam lesões renais, com perdas de néfrons e hipertrofia glomerular compensatória. As alterações renais mais comuns são a hematúria, em decorrência da necrose de papila, hipostenúria, ou seja, inabilidade de concentrar a urina, que é uma das alterações que surgem desde faixas etárias mais jovens, além de lesões glomerulares que também podem ocorrer em jovens. Insuficiência renal tem sido relatada em 4 a 18% dos pacientes com doença falciforme, dependendo do genótipo.⁴⁸

Estudo prospectivo demonstrou que o risco de insuficiência renal é maior em indivíduos que têm o genótipo SS e haplótipo do cluster do gene B^S CAR (República da África Central). Além disso, a insuficiência renal surge mais precocemente em pacientes com HbSS, em relação àqueles com SC. Nesse estudo, 40% dos pacientes com anemia falciforme desenvolveram síndrome nefrótica. Alterações como hipertensão, proteinúria e piora da anemia são preditivas de insuficiência renal.⁴⁹

Pesquisas têm demonstrado que 15-80% de pacientes com hemoglobinopatia SS desenvolvem albuminúria, sendo a microalbuminúria assintomática o sinal mais precoce de dano renal.⁵⁰ Anti-inflamatórios não esteróides pioram a função renal e, se forem utilizados, deverão ser por período curto de até cinco dias.⁵¹

2.5 Transfusões na Doença Falciforme

Transfusão simples de concentrado de hemácias é administrada em casos de queda da hemoglobina com repercussões clínicas, para restabelecer a circulação sanguínea e a capacidade de carrear oxigênio. Já a transfusão crônica é feita por meio de programa no qual os pacientes recebem concentrado de hemácias a cada 2 a 6 semanas para suprimir a produção de hemoglobina S e reduzir a falcização intravascular e o dano futuro de órgãos.^{52,53}

Em pacientes particularmente anêmicos, abaixo de 5 a 6g/dL, é possível diminuir a porcentagem de hemoglobina S com transfusões simples. Contudo, deve-se ter cautela em prevenir sobrecarga de volume se mais de uma transfusão é planejada em um curto período de

tempo. É importante evitar uma concentração de hemoglobina superior a 11g/dL, pois a hiperviscosidade pode precipitar crise algica ou acidente vascular encefálico.^{52,53}

Exsanguíneo-transfusão pode ser feita manualmente ou por eritrocitaférese automatizada. Em situações agudas, a exsanguíneotransfusão pode diminuir rapidamente a porcentagem de HbS, enquanto mantém a volemia e evita a hiperviscosidade. A exsanguíneo-transfusão crônica tem vantagem de manter baixa a porcentagem de hemoglobina S.^{52,53}

2.5.1 AVE isquêmico

O AVE isquêmico agudo é uma das mais comuns manifestações neurológicas em pacientes com anemia falciforme, ocorrendo em 7 a 10% dos pacientes até os 20 anos de idade. Ele ocorre como resultado de vasculopatia intracraniana progressiva causada pela falcização e fenômenos inflamatórios e proliferativos. Transfusões crônicas é o padrão-ouro na prevenção de eventos recorrentes. A taxa de recorrência que é de 43 a 93% cai para 10 a 20%.^{52,54}

Estudo prospectivo controlado de transfusões profiláticas para crianças com anemia falciforme com alto risco para acidente vascular encefálico, isto é aquelas com velocidade de fluxo em artérias do polígono de Willis acima de 200 cm/seg, estabeleceu a efetividade da transfusão de hemácias para prevenção primária.⁵⁴

O papel do rastreamento pelo Doppler transcraniano em adultos ainda não está claro.⁵⁵ Silva *et al*⁵⁶ registraram valores mais baixos de velocidade ao Doppler transcraniano em 50 pacientes adultos com anemia falciforme do que os relatados em crianças.

Embora as transfusões sejam fundamentais na abordagem terapêutica do AVE, o acúmulo de ferro no coração, fígado e tecidos endócrinos é inevitável na modalidade de simples transfusão. A adoção da modalidade de transfusão de troca pode amenizar o problema de acúmulo do metal.⁵⁷

2.5.2 Aloimunização

A aloimunização resulta da discrepância antigênica entre pacientes e doadores de sangue, afeta 5% a 50% dos pacientes com doença falciforme.⁵⁷⁻⁶⁰ A aloimunização não detectada pode aumentar as reações transfusionais hemolíticas tardias. Os sinais dessas reações podem mimetizar a crise da doença falciforme: dor, febre baixa e piora da anemia. Uma vez que as reações

hemolíticas se iniciam, pacientes podem evoluir para síndrome de autohemólise que pode ser grave. Durante esse evento, transfusões mesmo que compatíveis com antígenos eritrocitários devem ser evitadas, se possível. Recomenda-se o manejo com corticosteroides, gamaglobulina intravenosa e eritropoietina é adicionada se reticulopenia está presente.⁵⁹

Como prevenção da aloimunização, a maioria dos centros realiza a fenotipagem eritrocitária em crianças com doença falciforme antes de completarem dois anos de idade, ou seja, antes da maioria delas receberem sua primeira hemotransfusão. Compatibilizar os fenótipos para os grupos ABO, Rh e Kell tem mostrado que a aloimunização reduz-se de 3 a 0,5% por unidade transfundida. Portanto, na tentativa de diminuir o risco de aloimunização e suas complicações, o ideal é transfundir concentrados de hemácias deleucotizadas e fenotipadas, principalmente para CDE e Kell, que são os antígenos eritrocitários mais imunogênicos.^{57, 60}

2.6 Alternativas de tratamento DF: hidroxiureia e transplante de medula óssea

Como Platt (1994) lembrou, a doença falciforme já foi considerada a “doença da infância”. As taxas de mortalidade histórica alcançavam 20% até os três anos de vida. Atualmente, com o diagnóstico neonatal, os cuidados e educação, a taxa de mortalidade diminuiu a níveis inferiores a 2% até os 10 anos de vida.⁶¹

A expectativa média de vida na década de 90 era para pessoas com genótipo SS de 42 anos, para o sexo masculino e 48 anos para mulheres, enquanto homens e mulheres com genótipo SC viviam 60 e 68 anos, respectivamente. Os principais fatores de risco para morte precoce identificados por Platt *et al* foram nível de hemoglobina fetal baixo (<8%), leucocitose (>15.000/mm³) e hemoglobina basal abaixo de 7 g/dL.⁶¹ Em estudos mais recentes, Serjeant *et al* registraram que pacientes com anemia falciforme podem alcançar idade acima de 60 anos, nos casos de condições clínicas mais favoráveis e melhores cuidados.⁶² Analisando as causas de mortalidade na doença falciforme, a infecção e o sequestro esplênico foram as principais em crianças.⁶³⁻⁶⁴ As infecções pulmonares ocorreram em 72,6% em crianças e em adultos, seguindo-se as insuficiências orgânicas crônicas. O óbito por evento agudo ocorreu em 63,3%. Complicações relacionadas à gravidez ocorreram em 4% dos casos.⁶⁵

Hidroxiureia é um agente antineoplásico que inibe a síntese do DNA e seu reparo. Ela induz ao aumento da produção da hemoglobina fetal, embora não seja apenas esse mecanismo de

ação. A hidroxiuréia reduz a frequência de eventos agudos e de episódios de síndrome torácica aguda em todas as faixas etárias. Já está demonstrado benefício no aumento da sobrevivência dos pacientes. Este quimioterápico é bem tolerado oralmente, mas requer monitorização clínica e laboratorial.^{66,67} Apesar de não ter tido comprovações de teratogenicidade em humanos, não deve ser utilizada durante gestação e lactação.^{68,69}

Transplante alogênico de medula óssea é opção de cura para pacientes com doença mais grave, principalmente aqueles com vasculopatia cerebral.^{70,71} Alternativas possíveis à medula alogênica são sangue de cordão⁷² e doadores não aparentados de sangue de medula óssea.⁷³

2.7 Doença Falciforme e gravidez

A vida média para pessoas com anemia falciforme em 1973 era de 14 anos. Trinta anos mais tarde, aumentou para 50 anos.⁷⁴ Com isso, os afetados alcançam a vida adulta mais frequentemente e, podem planejar ter filhos. Os avanços da Obstetrícia e Neonatologia propiciaram que mais mulheres com doença falciforme pudessem engravidar e que as taxas de mortalidade materno-fetal fossem reduzidas. Acompanhamento obstétrico apropriado pode resultar em sucesso na gravidez e no parto da maioria das mulheres com doença falciforme.⁷⁵

Adolescentes com anemia falciforme (HbSS) têm puberdade tardia e eram antigamente consideradas relativamente inférteis. Mulheres com anemia falciforme têm idade mais avançada na primeira gestação, mas estudo jamaicano não encontrou diferenças entre pacientes com anemia falciforme e o grupo controle no intervalo entre a exposição sexual e a primeira gravidez, sugerindo que a idade mais tardia das primigestas poderia ser explicada pelo atraso da maturação sexual e, conseqüentemente, pela exposição sexual mais tardia.^{75,76}

Balgir (1994)⁷⁷ relatou, em estudo realizado na Índia, idade média da menarca em adolescentes com doença falciforme inferior à descrita no estudo jamaicano, realizados por Serjeant *et al.*⁷⁶ A idade média da menarca foi de $14,93 \pm 1,55$ anos no grupo com anemia falciforme. No grupo controle, a idade foi de $13,7 \pm 1,37$ anos.⁷⁷ Na Jamaica, a idade da menarca de adolescentes com doença falciforme foi de $15,7 \pm 2,0$ anos, enquanto que no grupo controle foi de $13,1 \pm 1,7$ anos de idade.⁷⁶ É possível que essa diferença seja devida à forma menos grave associada ao haplótipo árabe-indiano, em comparação com o haplótipo Senegal, predominante na Jamaica.⁷⁶

2.7.1 Aspectos históricos e revisão da gravidez em Doença Falciforme

A doença falciforme durante a gravidez apresenta elevada morbimortalidade materno-fetal. Historicamente, uma primeira maior revisão, em 1941, relatou uma perda fetal de 50% como abortos espontâneos ou natimortos, 33% de mortalidade materna e uma alta prevalência de pré-eclâmpsia, pneumonia e sepses puerperal.⁷⁸

Eisenstein *et al* (1956)⁷⁹ encontraram relatos de 129 mulheres com doença falciforme e adicionaram 9 casos próprios. Entre essas 138 pacientes (286 gravidezes), a mortalidade materna foi de 21,7% ou 10,5 óbitos/100 gravidezes. A taxa de abortamento espontâneo foi 19,3%, mortalidade perinatal de 22,5% e perda fetal de 41,9%. Houve também aumento da incidência de infecções maternas. Concluíram que a doença falciforme não se constituía em indicação para aborto terapêutico, mas que a esterilização deveria ser considerada em mulheres que já tinham uma criança.

Hendrickse *et al* (1972)⁸⁰ relataram mortalidade materna de 11,5%. Em função desses relatos de resultados maternos e fetais desfavoráveis, aconselharam evitar a gestação e recomendaram esterilização primária, aborto eletivo e esterilização pós-parto.

Pritchard *et al* (1973)⁸¹ relataram complicações mais graves em gestantes com doença falciforme durante o terceiro trimestre, parto e puerpério. As principais complicações incluíam crises vaso-oclusivas graves, piora da anemia e infecção. Os sintomas respiratórios e sinais sugestivos de embolia do tecido necrótico da medula óssea não eram incomuns e, culminaram com o óbito de duas gestantes com hemoglobinopatia SC.

Estudos anteriores, como o de Ricks (1968)⁸² e outros, aconselhavam o uso de terapia transfusional profilática em gestantes com doença falciforme, apesar de a maioria das pacientes desenvolver aloimunização, levando à dificuldade de encontrar sangue compatível, e à ocorrência de hemossiderose. Por isso, devido aos riscos potenciais envolvidos, os autores recomendavam a limitação do número de gestações.^{82,83}

Milner *et al* (1980)⁸⁴ analisaram o resultado de 181 gestações em 98 pacientes com idade acima de 18 anos, 72 com diagnóstico de anemia falciforme (SS) e 26 com diagnóstico de hemoglobinopatia SC. Das pacientes com anemia falciforme, 22% das primeiras gestações evoluíram para abortamentos espontâneos e 19,2% para perda fetal. Das gestantes com hemoglobinopatia SC, 12% das primeiras gestações foram abortos e 8,9% perda fetal. A

mortalidade perinatal foi de 10,2% nas gestações com anemia falciforme e 2% nas com hemoglobinopatia SC. Esses achados foram comparados com a literatura da época, e concluiu-se que a esterilização não estaria indicada apenas com base no diagnóstico de hemoglobinopatia. A literatura da época pode ter tido um viés em relação à hemoglobinopatia SC, porque essa forma de doença falciforme não era frequentemente detectada em admissões de rotina e as complicações e mortalidade eram relacionadas a causas benignas não conhecidas.

Powars *et al* (1990)⁸⁵ revisaram a mortalidade antes e após 1972. Relataram taxa de mortalidade materna de 4,1% antes de 1972 e uma queda para 1,7% após 1972.⁸⁶ A mortalidade perinatal, embora ainda substancial, também diminuiu de 52,7% para 22,7% após 1972. Essa diminuição significativa da mortalidade materno-fetal foi atribuída ao avanço dos cuidados médicos gerais, melhora da medicina transfusional, cuidados precoces e mais frequentes na medicina fetal, e avanços em neonatologia.

Koshy *et al* (1988)⁸⁷ conduziram estudo prospectivo randomizado controlado que não mostrou benefício de transfusões profiláticas para gestantes com doença falciforme. Não houve diferença significativa nas taxas de complicações materno-fetais. Nas gestantes transfundidas profilaticamente, foi detectado risco mais elevado de aloimunizações, de infecções veiculadas pela transfusão de sangue e de hemossiderose, apesar de se ter notado redução na incidência de crises álgicas. Esse estudo foi marco significativo no acompanhamento dessas pacientes, demonstrando a importância do treinamento e condução no tratamento, sem necessidade de profilaxia transfusional para obter melhores resultados. O estudo também incluiu resultados de outros tipos de gestantes com DF (100 HbSS, 66 HbSC, 23 S β^+ -talassemia, comparadas com 8981 gestantes sem hemoglobinopatia [HbAA] e mostrou redução da morbidade materno e fetal, sem apresentarem óbitos maternos. Mulheres com DF apresentaram altas taxas de crises álgicas, infecções urinárias, aumento de síndrome torácica aguda e pré-eclâmpsia.

Idrisa *et al* (1992),⁸⁸ relataram os resultados retrospectivos de gestantes com DF atendidas em hospital universitário de Ibadan, Nigéria. Relataram expressivas complicações e mortalidade entre essas mulheres, apesar de notarem melhorias nos resultados em comparação com relatos anteriores. Crises álgicas ocorreram em 19,5%, infecções em 26,9%, pré-eclâmpsia em 7,3%, hemorragia pós-parto em 17,1% e a taxa de mortalidade materna foi de 4,8%.

Seoud *et al* (1994)⁸⁹ relataram os resultados retrospectivos de 40 gestantes com DF em hospital da Virgínia, USA. Relataram número elevado de complicações pulmonares, crises álgicas,

partos pré-termos e pré-eclâmpsia. Houve dois óbitos maternos, um em decorrência de complicações pulmonares.

O estudo de coorte do Grupo Cooperativo Americano da Doença Falciforme⁹⁰ estudou 445 gestantes com doença falciforme e verificou que o grupo da anemia falciforme/S β^0 -talassemia apresentou crises álgicas e recebeu mais transfusões e maior índice de prematuridade significativamente em relação ao grupo da hemoglobinopatia SC. A incidência de pré-eclâmpsia foi de 14% e houve dois óbitos maternos relacionados a complicações pulmonares. A co-existência da α -talassemia não influenciou os resultados fetais.

Mohamed *et al* (2000),⁹¹ em Benin, mostraram melhores resultados com a participação de equipe multiprofissional treinada em DF. Analisaram prospectivamente 108 gestações (42 anemia falciforme e 66 hemoglobinopatia SC). Mais da metade das gestantes apresentou crise álgica: Hb SS 24 (57%) e HbSC 35 (53%). Duas gestantes com anemia falciforme apresentaram síndrome torácica aguda, necessitando de exsanguíneo-transfusão parcial. Transfusões foram realizadas em 45 gestantes (41,7%), sendo 23(54,8%) com anemia falciforme e 22 (33,3%) com hemoglobinopatia SC. Infecções urinárias ocorreram em sete (16,7%) pacientes com anemia falciforme e em 17 (25,7%) pacientes com hemoglobinopatia SC. Houve dois óbitos maternos em decorrência de pré-eclâmpsia grave. Relataram que gestantes com hemoglobinopatia SC apresentavam curso relativamente benigno quando não estavam grávidas e que o risco de óbito aumentava durante a gravidez.

Sun *et al* (2001),⁹² estudaram 256 partos, categorizados pelo fenótipo da hemoglobina de 251 mães, incluindo-se 69 partos HbSS, 58 HbSC e 129 HbAA. As pacientes com HbSS requereram mais admissões hospitalares do que as pacientes com HbAA; o risco relativo para admissão pré-parto foi 6,8 (intervalo de confiança (IC) 95%, 3,8 - 11,9). As pacientes com HbSC também mostraram risco aumentado de admissão hospitalar de 2,8 (IC 1,4 - 5,6) quando comparadas com pacientes AA. As admissões pré-partos para SS e SC foram por crises vaso-oclusivas, pielonefrite e anemia. Em 34 gestantes SS (48%) e 11 SC (19%) as complicações incluíram uma ou mais crises álgicas que necessitaram de admissões hospitalares. Pacientes com anemia falciforme tiveram valores mais baixos de hematócrito (média de 23%) e necessitaram de mais transfusões do que as pacientes com hemoglobinopatia SC (59% vs 21%). Houve 42 pacientes SS (59%) que necessitaram de transfusões de sangue e as pacientes com anemia falciforme (SS) receberam em média 4,64 unidades de concentrados de hemácias. Pacientes com hemoglobinopatia SC receberam menos transfusões: 12 pacientes de 58 (21%) com média de 2,16

unidades de hemácias por paciente. A incidência de anticorpos irregulares não foi significativamente maior em pacientes com anemia falciforme relativamente àquelas com hemoglobinopatia SC (11% vs 5%; $p=0,2$). Neste estudo, não foi possível estimar a taxa de abortos, pois a amostra continha gestantes com mais de 20 semanas de gestação. Pacientes SS e SC sofreram mais infecções, mais comumente endometrite ou pielonefrite. O risco relativo de infecções pós-parto foi 9,4 (IC 95%, 2,8 - 31,4) para pacientes com anemia falciforme e 4,5 (IC 95% 1,2 - 17,3) para pacientes com hemoglobinopatia SC.

Em estudo descritivo, retrospectivo, apresentado como dissertação de mestrado (Armond, 2003)⁹³ envolvendo 40 gestantes (30 HbSS e Hb 10 SC) e 46 gestações (34 Hb SS e Hb 12 SC) acompanhadas pelo Setor de Alto Risco do HC-UFMG no período de 1992 a 2002, observou-se que 80,4% das gestações apresentaram alguma complicação secundária à doença de base. Pelo menos uma complicação de causa obstétrica foi observada em 54,3% e em 30,4% dos casos, o puerpério apresentou-se como patológico, sendo a infecção a morbidade mais prevalente. Ocorreram também altas taxas de prematuridade e de baixo peso ao nascimento. Apesar da morbidade encontrada, não foi constatado óbito materno ou neonatal.

Villers *et al* (2003)⁹⁴ realizaram estudo retrospectivo populacional sobre a gestação em doença falciforme, com a finalidade de identificar associação entre DF e morbi-mortalidade materna, comparado com gestantes sem a doença. Detectou-se aumento significativo de eventos tromboembólicos, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, infecções e sepse em gestantes com doença falciforme. Por outro lado, elas tiveram menor incidência de hemorragia pós-parto justificada devido ao pequeno tamanho fetal e ou pela hipercoagulabilidade que está associada à doença falciforme. As mortes maternas relacionadas às gestantes com doença falciforme foram atribuídas aos eventos tromboembólicos. A mortalidade materna foi seis vezes superior nas mulheres com DF.

Por ser estudo de coorte prospectivo, o relato de Serjeant *et al* (2004)⁹⁵ apontou novos dados em diversas áreas. O atraso na menarca em pacientes com anemia falciforme (Hb SS) foi bem definido: houve atraso mediano de 2,45 anos, similar aos relatos anteriores, 80% dos abortos ocorreram antes de 12 semanas; a taxa de outros relatos situaram-se entre 19 e 24%. Em estudos prévios na Jamaica, as taxas de abortos prévios variaram de 9,4 a 13,3%. Nesse estudo, a taxa de aborto foi de 36%, mais alta e mais acurada do que em estudos anteriores, pelo fato de ser prospectivo. Os partos pré-termos ocorreram em 44%, taxas mais elevadas do que em relatos

prévios (20-33%) e possivelmente influenciada por intervenções cirúrgicas mais precoces nas gestantes SS em relação aos controles. O estudo confirmou que a idade gestacional, genótipo materno e peso materno são fatores preditivos para o peso ao nascimento e que os dois índices hematológicos, hemoglobina total e porcentagem de hemoglobina fetal, influenciam outras complicações clínicas, mas não foram determinantes do peso ao nascimento. Duas pacientes faleceram de complicações associadas, resultando em taxa de mortalidade de 2,1%, 100 a 500 vezes superior à estimativa para a população de gestantes da Jamaica.

Santos *et al* (2005)⁹⁶ relataram sete casos de gestantes com doença falciforme. *Near miss* ocorreu em três gestantes. Entre as complicações apresentadas, a pneumonia ocorreu em um caso, síndrome torácica aguda em dois casos, um caso com pré-eclâmpsia e outro com infecção urinária. Não houve óbito.

Rajab *et al* (2006),⁹⁷ em estudo retrospectivo em Hospital de Bahrain, registraram 351 gestantes com doença falciforme, 60,6% de gestantes com anemia falciforme e 9,6% com S β ⁺-talassemia. A causa mais comum de hospitalização foi crise vaso-oclusiva, correspondendo a 42,2% dos casos, com maior frequência no terceiro trimestre da gestação. Transfusões simples ocorreram em 42,2% dos casos, enquanto exsanguíneo-transfusão foram indicadas somente em 3% dos casos. A síndrome torácica aguda, a qual foi associada a dois óbitos maternos, ocorreu em quatro pacientes (1,3%), embolia pulmonar em dois pacientes (1,3%) e trombose venosa profunda em quatro (1,2%). As infecções tiveram um papel importante na morbidade da doença falciforme (14,1% dos casos). Esses resultados foram melhores em relação a outros países, associando com o efeito protetor de hemoglobina fetal elevada em gestantes do leste da Arábia Saudita.

No estudo realizado por Yu *et al*⁹⁸ acompanharam-se 71 gestantes, 33 com HbSS e 39 com HbSC. Apresentaram elevado número de complicações no terceiro trimestre, sendo principalmente crises vaso-oclusivas (47%) e três casos necessitaram de admissão em centro de terapia intensiva devido a eventos pulmonares (síndrome torácica aguda e embolia pulmonar).

Afolabi *et al* (2009),⁹⁹ em estudo caso-controle, retrospectivo, envolvendo 75 gestantes com anemia falciforme (HbSS) e grupo controle de 150 gestantes com Hb AA, verificaram que 40% das gestantes com anemia falciforme receberam transfusões durante o período gestacional, comparadas com somente 1,9% do grupo controle. A taxa de pacientes com crises vaso-oclusivas foi de 25,3%, pré-eclâmpsia 6,7% e mortalidade materna 5,3% (quatro óbitos maternos), sendo esta taxa considerada elevada em relação aos estudos de outros países.

Ribeiro *et al* (2009)¹⁰⁰ relataram estudo retrospectivo de 102 gestantes acompanhadas na Fundação Hemominas de Belo Horizonte/Cehmob-MG, no período de 2003 a 2008. Os dados foram extraídos dos prontuários médicos do ambulatório, 55% de gestantes com anemia falciforme e 45% com hemoglobinopatia SC. Foram relatadas 184 gestações em 102 pacientes, com mediana de duas gestações (variação de 1-4). De 138 gestações, 71% tiveram acompanhamento em pré-natal de alto risco. De 128 gestações, 42% receberam transfusões, 46,5% apresentaram crises álgicas, desses 55 episódios, 29 necessitaram de internação. Infecções foram identificadas em 29 gestações, 75,9% do trato urinário. Dos resultados finais em 137 gestações: parto ocorreu em 79,5%, aborto em 14,6% e não informado em 5,8% dos casos. O tipo de parto em 110 gestações foi: vaginal em 30%, cesariana em 57,2% e não informado em 12,7%. As intercorrências no puerpério foram observadas em 43,3% das 134 gestações. Uma gestante evoluiu para o óbito.

Al Jama *et al* (2009)¹⁰¹ em estudo retrospectivo caso-controle realizado em hospital universitário da Arábia Saudita, relataram 255 gestações em 145 gestantes com anemia falciforme, comparadas com 500 gestantes normais. Detectaram elevada incidência de complicações em gestantes com DF, destacando 44,3% de crises vaso-oclusivas, 45,9% de infecções, 10,6% de pré-eclâmpsia e 12,6% de partos pré-termos. Transfusões foram necessárias em 34% das gestações. Complicações pulmonares ocorreram em 10,6% das gestações, partos pré-termos em 12,6%. Infecções urinárias ocorreram em 17,3% das gestações e infecção puerperal em 17,6% das gestações. Houve um óbito materno em decorrência de hemorragia pós-parto por atonia uterina, tendo uma taxa de mortalidade de 0,4%. Esse estudo associou os resultados melhores devido ao fato das gestantes com anemia falciforme deste país apresentarem elevados valores de hemoglobina fetal (mediana de 24,3%), tornando o comportamento da doença mais benigno em relação aos outros países, principalmente da África.

Barfield *et al* (2010)¹⁰² em coorte retrospectiva realizada nas maternidades de Massachusetts no período de 1998 a 2006, analisaram os partos de mulheres de descendência africana, detectando elevado número de complicações, como pré-eclâmpsia, doenças pulmonares e cardíacas entre gestantes com doença falciforme, comparadas com gestantes sem hemoglobinopatia.

Nomura *et al* (2010)¹⁰³ relataram, em estudo retrospectivo e comparativo entre 51 gestantes com doença falciforme (42 com anemia falciforme e 9 com hemoglobinopatia SC) e 56 gestantes com traço falciforme, acompanhadas em hospital universitário da região Sudeste do

Brasil, que o número de complicações no grupo das gestantes com doença falciforme foi significativamente superior ao do grupo com traço falciforme; 25 (49%) das gestantes com DF apresentaram internação hospitalar devido à crise álgica e transfusão sanguínea foi realizada em 14 (27,5%). A síndrome torácica ocorreu em quatro casos, dois deles culminando em óbito materno no grupo da anemia falciforme, perfazendo taxa de mortalidade materna de 4,8%.

Asnani *et al* (2011),¹⁰⁴ em estudo sobre o risco de morte materna em doença falciforme realizado na Jamaica no período de 1998-2007, encontraram expressiva mortalidade no grupo. A razão de mortalidade materna (719 por 100.000 recém-nascidos vivos) foi 7 a 11 vezes superior ao encontrado na população geral, sendo que 41% das mortes foram atribuídas à doença falciforme. As principais causas de óbito entre as gestantes com doença falciforme foram insuficiências orgânicas, como insuficiência respiratória, cardíaca e complicações hematológicas incluindo coagulopatia e insuficiência hepato-renal.

Lee *et al* (2012)¹⁰⁵ em estudo retrospectivo sobre a mortalidade materna em Gana, realizado no período de 2008 a 2010, demonstraram uma taxa geral de mortalidade materna de 1.004/100.000 recém-nascidos vivos. A doença hipertensiva da gravidez foi a principal causa direta de óbitos. A doença falciforme foi relatada como causa principal do óbito em 5% do total de casos, representando 22% das causas indiretas de óbito, isto é, aquelas não diretamente vinculadas à gravidez e ao puerpério. O estudo não menciona, mas é possível, que a doença falciforme também estivesse envolvida secundariamente em causas obstétricas de óbito.

Os resultados das principais complicações dos estudos retrospectivos e prospectivos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

TABELA 1 - Estudos retrospectivos de gestantes com DF

Estudos	N	Crises álgicas	Infecções	Infecção urinária	PNM/STA	Transfusões	Pré-eclâmpsia	Mortalidade	Materna
Idrisa, 1992 Nigéria	41	19,5%	26,9%	*	*		3 (7,3%)	2 (4,8%)	
Seoud, 1994 USA	40	SS 50% SC 34%	SS 60% SC 65,7%	SS 30% SC 40%	SS 25% SC 16,7%	SS 68,2% SC 27,8%	SS 20% SC 8,7%	2(5%)	
Sun et al,2001 2001	127 SS 69 SC 58 AA 129	SS 48% SC 19% p <0,001	SS 29% SC 8%	SS 46% SC 17%	*	SS 59% SC 21% p < 0,001	SS 10% SC 3%	0	
Armond, 2003 MG - Brasil	40 SS 30 SC 10	SS 70,6% SC 58,3%	SS 58,8% SC 33,3%	SS 29,4% SC 33,3%	SS 14,7% SC 0	SS 97% SC 41,7%	SS 23,5% SC 16,7%	0	
Rajab et al, 2006 (Bahrain)	351 SS 60,6% Sβ-t 9,6% AS 1,4%	42,2%	22,9%	12,9%	4,6%	51,9%	3,1%	4 (1,3%)	
Ribeiro, 2008 MG - Brasil	102	46,5%	34,3%	*	*	42%		!%	
Afolab et al, 2009 - Nigéria	SS 75 AA 150	25,3%	*	*	*	40%	6,7%	4 (5,3%)	
Al Jama et al. 2009 – Arábia Saudita	145 DF 500 AA	44,3%	45,9%	17,3%	10,6%	34,0%	10,6%	1 (0,4%)	
Yu et al, 2009 (Inglaterra)	SS 33 SC 39	47%	28%	19%	15%	32%	9%	0	
Nomura et al, 2010 – SP Coorte Brasil	51 DF SS 42 SC 9 AS 56	49%	60,8%	25,5%DF 8,9% AS p 0,04	23,6%DF 1,8% AS p 0,002	60,8% SS	21,6% DF 14,3% AS	2 (3,9%)	

TABELA 2 - Estudos prospectivos de gestantes com DF

Estudos	N	Crises álgicas	Infecções (% total)	Infecção urinária	PNM/STA	Transfusões	Pré-eclâmpsia	Mortalidade	Materna
Randomizado Koshy, 1988 USA	189 SS 72	SS/C 50% SS/TX 14%	C 26% TX 9%	C 17% TX 6%	C 8% TX 6%	SS/C 44% SS/TX 100%	C 22% TX 17%	0	
Grupo Não rando- zado	SS 28 SC 66 Sβ-tal 23	SS 29% SC 25% Sβ-tal 30%	SS 18% SC 11% Sβ-tal 4%	SS 11% SC 9% Sβ-tal 4%	SS 8% SC 3% Sβ-tal 18%	SS 64% SC 27% Sβ-tal 52%	SS 18% SC 9% Sβ-tal 13% AA 4%	0	
Smith, 1996 Coorte - USA	SS/Sβ°341 SC 77 Sβ+ 27	SS/Sβ°55% SC 26% Sβ+ 46%	*		SS 7% SC 3%	*	14%	2 (0,5%)	SS
Mohamed, 2000 Benin	108 SS 42 SC 46	SS 57% SC 53%	SS 58,8% SC 33,3%	SS 16,7% SC 25,7%	2 (1,8%)	SS 54,8% SC 33,3%	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
Serjeant, 2004	SS 52 AA 68	SS 20%	*	15%	20%	*	15,4% p 0,27	2 (2,1%)	
Serjeant, Hambleton, Thame, 2004 Jamaica	DF 95 SS 52 SC 43 AA 68	SS 20% SC 27%	*	SS 15% SC 10%	SS 20% SC 9%	*	SS 14,8% SC 17,1% p SC/AA 0,001	0	

C= Grupo Controle; TX=Grupo que recebeu transfusões profiláticas; DF = Doença Falciforme;

* Não foi relatado no estudo

2.7.2 Intercorrências da DF na Gestação

Em mulheres com anemia falciforme (SS) a gravidez resulta em exacerbação da anemia e aumento na incidência de síndrome torácica aguda (pneumonia ou infarto pulmonar ou ambos), infecção urinária, pré-eclâmpsia grave e crises álgicas, especialmente no terceiro trimestre e pós-parto.⁷⁸⁻¹⁰⁷

O acompanhamento da gravidez na doença falciforme deverá ser direcionado para reduzir ou, se possível, prevenir esses eventos. A causa da queda da concentração da hemoglobina na gestação pode ser devido a: hemodiluição, hemólise e infecção, sendo raramente devido à deficiência de ferro ou folato.^{75,106,107}

A rotina da administração de suplementos de ferro durante a gestação constitui fator de risco maior do que de benefício,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ apesar de alguns estudos antigos terem mostrado redução dos estoques de ferro em algumas gestantes com DF.^{108,109} Similarmente ao que acontece em crianças com doença falciforme que não receberam transfusões, principalmente em gestantes com hemoglobinopatia SC, os estoques de ferro, devem ser avaliados e ferruginosos devem ser administrados apenas naquelas em que se constata ferropenia.¹¹⁰

Alterações megaloblásticas secundárias à deficiência de folato podem ser precipitadas pelo aumento da necessidade dessa vitamina durante a gestação e podem ser mais comuns em regiões como oeste da África, onde a disponibilidade de folato na dieta parece ser baixa. A suplementação rotineira de 5 mg diariamente tem sido recomendada.^{75,106,107}

Os riscos da doença falciforme durante a gestação incluem aumento na frequência de hipertensão gestacional, partos pré-termos e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. A gravidez aumenta, também, a frequência de fenômenos vaso-oclusivos. Dores e necroses isquêmicas da medula óssea ou de outros órgãos usualmente tornam-se mais frequentes. Infecções e complicações pulmonares são também mais comuns. A mortalidade materna está aumentada, mas as taxas têm declinado ao longo do tempo.⁷⁵⁻¹⁰⁷

A propensão de desenvolver bacteriúria assintomática e evoluir para pielonefrite aumenta, por sua vez, o risco de vaso-oclusão. Outras infecções também são mais graves nas gestantes com doença falciforme. Parvovírus B19 podem transitoriamente destruir os precursores eritróides e

causarem anemia grave. Pneumonia representa um terço das causas de morte em gestantes com complicações.⁷⁵

O Pré-natal de Alto Risco da gestante com doença falciforme e os cuidados puerperais devem focar a identificação dos fatores de risco para baixo peso ao nascimento, para partos pré-termos e demais complicações associadas à gestação. Nutrição adequada e profilaxia de fatores que precipitem eventos dolorosos deverão ser enfatizadas. O monitoramento do peso deve ser rigoroso. A medida do tamanho do baço naquelas que mantêm esplenomegalia é cuidado adicional, na tentativa de detectar precocemente sequestro esplênico.^{75,106,107}

Nível de hemoglobina basal de 6 a 8 g/dL é típico na anemia falciforme. A contagem de reticulócitos é elevada e notam-se hemácias falciformes no esfregaço de sangue periférico. Microcitose frequentemente reflete associação com talassemia ou deficiência de ferro. Gestantes que são duplamente heterozigotas para as hemoglobinas S e C ou S/ β^+ - talassemia frequentemente têm níveis de hemoglobina mais elevados, entre 9 e 12 g/dL e contagem de reticulócitos mais baixa. A taxa de hemólise pode refletir-se em valores mais elevados de bilirrubinas, com predomínio da fração indireta, da elevação da desidrogenase láctica (LDH) e da contagem de reticulócitos. Provas de função hepática alteradas podem refletir hepatite crônica, colecistolitíase aguda, ou indicar outras causas de toxidade hepática.^{75,107,111}

Rastreamento para antígenos eritrocitários que comumente causam aloimunização (CDE e Kell) frequentemente é utilizado em unidades de banco de sangue, para que as transfusões que forem necessárias sejam compatíveis com os antígenos da paciente grávida. Vacina contra hepatite B deverá ser aplicada em pacientes HBsAg negativos. No caso de se detectar bacteriúria assintomática, as pacientes deverão receber antibióticos para prevenir cistite e pielonefrite. A frequência de visitas no pré-natal em geral deverá ser individualizada conforme as necessidades das gestantes.^{75,106,107}

Até 40% das gestantes experimentam síndrome torácica aguda. Episódios recorrentes podem levar a doença pulmonar crônica restritiva associada com vasculopatia arteriolar e hipertensão pulmonar.^{21,111,112}

Apesar de apresentarem débito cardíaco elevado, mulheres com doença falciforme raramente morrem de doença cardíaca, mas, em geral, tem algum grau de disfunção ventricular, desde hipertrofia assintomática até disfunção diastólica. Alterações funcionais significativas

podem ocorrer em mulheres menos tolerantes ao aumento do débito cardíaco durante a gestação. Com isso, elas são mais propensas a desenvolver sinais de insuficiência cardíaca com a hidratação venosa usada no tratamento habitual das crises vaso-oclusivas.^{113,114}

Estudo de quinze mulheres com doença falciforme revelou acentuado aumento no débito cardíaco pelo aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, sem associação de taquicardia, piora na fração de ejeção ou descompensação da função cardíaca. Contudo, disfunção miocárdica previamente assintomática pode tornar-se patente em algumas mulheres grávidas. Por isso, a presença de disfunção miocárdica deverá servir de alerta para obstetras durante o trabalho de parto ou período pós-parto.¹¹³

2.7.2.1 Crise algica

Uma variedade de fatores contribui para a vaso-oclusão e lesão orgânica crônica na doença falciforme. Eles incluem a adesão de hemácias, aumento da inflamação e das proteínas da coagulação, disfunção endotelial e desregulação do tônus vascular. A liberação aumentada de proteínas de adesão e coagulação incluindo fator de Von Willebrand, fibrinogênio e fator VIII durante a gravidez pode exacerbar a adesão da hemácia falciforme. A circulação materna placentária é susceptível a vaso-oclusão. Podem ocorrer áreas de fibroses, necroses vilosas e infartos.¹¹⁴

A circulação fetal não é diretamente afetada, pois a hemoglobina fetal predominante na circulação do feto protege dos fenômenos fisiopatológicos da HbS. Há pouca evidência de inflamação na circulação fetal, com recrutamento mínimo de leucócitos nos vasos umbilicais das gestantes com doença falciforme. Níveis de interleucina-8 e interleucina-6 não estão aumentados no sangue de cordão, contudo, o fator de Von Willebrand e CD31(PECAM-1) estão aumentados, sugerindo resposta à hipóxia na circulação fetal.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Redução da síntese de óxido nítrico endotelial é também notada como ocorre na resposta à pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Restrição da circulação uteroplacentária está associada com baixo peso e diminuição do crescimento intrauterino, embora alterações agudas no fluxo sanguíneo arterial não ocorram durante os eventos de falcização.^{95,114} O fluxo uteroplacentário anormal não melhora após transfusões agudas ou crônicas.¹¹⁷

2.7.2.2 Tratamento dos episódios de crises álgicas

Durante a gravidez, mulheres com doença falciforme podem experimentar aumento na frequência e gravidade dos episódios dolorosos e de síndrome torácica aguda, embora a extensão desse fato não tenha sido ainda bem caracterizada. Nenhum estudo documentou a taxa de eventos pré-gravidez, o que torna difícil a interpretação dessas taxas durante a gestação.¹¹⁴ O estudo cooperativo americano de DF registrou média de um a dois episódios de crises graves durante 445 gravidezes.⁹⁰

O tratamento da crise vaso-oclusiva durante a gestação deverá seguir os mesmos princípios aplicáveis a pacientes não grávidas.¹¹⁸ A meta é reduzir a falcização, limitar a adesão das hemácias aos vasos e controlar a dor. Fluidos intravenosos e oxigenoterapia deverão ser usados para manter o volume intravascular normal e a oxigenação.^{106,107,114}

Reconhecimento e tratamento de infecções reduzem o estímulo inflamatório. Deve-se evitar o uso de antiinflamatórios devido aos efeitos adversos no feto. Opiáceos não estão associados com teratogenicidade, malformações congênitas, ou outros efeitos tóxicos, exceto supressão transitória dos movimentos e variabilidade nos batimentos cardíacos fetais. Exposição crônica aos opiáceos, como em mulheres que requerem metadona ou outras medicações para controle da dor grave crônica, pode resultar em síndrome de abstinência neonatal após o nascimento, embora a taxa seja relativamente pequena (11%) em gestantes que receberam metadona.^{106,107,114}

2.7.2.3 Terapia transfusional na gestação

A terapia empírica com transfusões de concentrado de hemácias tem sido utilizada para dar suporte às pacientes com doença falciforme na gestação. Ambas as transfusões simples e exsanguíneo-transfusões são bem toleradas, dependendo das condições clínicas específicas.^{106,107,114}

Ensaio randomizado⁸⁷ foi conduzido para determinar os benefícios maternos e fetais do regime de transfusões profiláticas. As gestantes com anemia falciforme (HbSS) foram randomizadas entre um programa de transfusões em caso de emergências, administrados para anemia aguda grave (Hb < 6 g/dL) ou complicações durante a gestação, e um programa de transfusões profiláticas de forma a diminuir a porcentagem relativa da hemoglobina S.

Gestantes no grupo que recebia transfusões em caso de emergência apresentaram hemoglobina em limites inferiores a 6g/dL, enquanto gestantes no grupo de transfusões profiláticas eram mantidas com hemoglobina em níveis de 10g/dL. Apesar das transfusões profiláticas, não houve redução significativa das complicações obstétricas, aumento do peso fetal ao nascimento ou diminuição da incidência da restrição do crescimento intrauterino. Houve redução significativa do número de episódios de crises álgicas, mas não das complicações, como a síndrome torácica aguda.⁸⁷

Esses resultados foram confirmados em uma revisão retrospectiva de 81 gestações em mulheres com anemia falciforme (HbSS) e HbSC em 1995.¹¹⁹ Nesse estudo, gestantes que receberam transfusões profiláticas foram comparadas com aquelas que não as receberam e com controles. Não houve diferença nos resultados maternos ou fetais, mas foi constatada redução no número de gestações complicadas por eventos dolorosos de 42 para 9% e diminuição na síndrome torácica aguda de 25% para 5%.

Uma recente revisão da Cochrane¹²⁰ baseada em ensaios clínicos randomizados de terapia transfusional notou que não havia evidências suficientes para mudar as conclusões sobre a terapia transfusional profilática em gestantes com doença falciforme. Na ausência de dados consistentes, as transfusões devem ser limitadas a pacientes que experimentam aumento significativo na atividade da doença falciforme, com surgimento de complicações graves, incluindo síndrome torácica aguda e anemia grave (Hb < 5 - 6g/dL), e previamente à cirurgia, dependendo do tipo, duração e quadro clínico.

Em estudo de gestantes aloimunizadas, 26% dos recém-nascidos desenvolveram doença hemolítica.¹²¹ Para evitar a aloimunização por antígenos eritrocitários “menores” deve-se sempre que possível, conhecer a história prévia de transfusões e aloanticorpos associados.¹¹⁴

As principais indicações transfusionais durante a gestação em doença falciforme são apresentadas na tabela 3.¹⁰⁷

TABELA 3 - Indicações transfusionais em gestantes complicadas pela DF

Indicações	Comentários
Gestantes com complicações médicas graves (clínicas, obstétricas ou fetais)	Exsanguíneo-transfusão pode estar indicada, dependendo da indicação clínica, deverá ser decidida pela equipe multidisciplinar
Gestantes que já estão em regime de hipertransfusão para profilaxia primária ou secundária de acidente vascular encefálico ou para prevenção de complicações graves da doença	Transfusões deverão ser continuadas durante a gestação
Gestação gemelar	Transfusões profiláticas deverão ser consideradas somente em caso de elevado risco de complicações
Anemia aguda	Transfusões indicadas
Síndrome torácica aguda ou acidente vascular encefálico	Exsanguíneo-transfusão

Fonte: RCOG; Guideline, 2011. ¹⁰⁷

2.7.2.4 Outras complicações

Vigilância cuidadosa de complicações da crise álgica da doença falciforme é necessária, pois elas podem evoluir rapidamente ameaçando a vida. Essas complicações maiores comumente incluem a síndrome torácica aguda, que têm sido relatadas em 7 a 40% das gravidezes.^{21,87,89,95,98,101,103,111} Exsanguineotransfusão para tratar síndrome torácica aguda tem demonstrado ser efetivo em gestantes com doença falciforme.^{106,107}

Mulheres com doença falciforme têm um aumento de bacteriúria assintomática, infecções do trato urinário inferior e pielonefrite, que podem estar exacerbadas durante a gestação.^{75,111,114} Infecções do trato urinário inferior têm sido notadas em 30% a 40% das gestações⁸⁹ e pielonefrites em 7 a 9%.⁹²

Sequestro esplênico agudo ou infarto esplênico podem ocorrer em mulheres com formas mais leves da doença falciforme, como hemoglobinopatia SC e S β^+ -talassemia quando o baço ainda está presente na vida adulta. Insuficiência aguda de múltiplos órgãos pode ocorrer, com rápido declínio das funções pulmonar, hepática e renal. Reconhecimento precoce dessas complicações com cuidados intensivos e uso judicioso da terapia transfusional podem interromper a progressão e prevenir morbidade e mortalidade significativas.^{75, 106,107}

2.7.3 Intercorrências obstétricas na Doença Falciforme

Algumas complicações obstétricas, incluindo placenta prévia, pré-eclâmpsia e parto pré-termo têm sido relatadas mais frequentemente em mulheres com anemia falciforme. A ocorrência de placenta prévia foi mais elevada em pacientes nos estudos randomizados, mas não foi notada no estudo de coorte da Jamaica⁹⁵ ou no estudo retrospectivo relatado por Sun *et al.*⁹²

O parto deverá seguir a rotina, podendo ser vaginal, a menos que haja indicação obstétrica para cesariana. As alterações ósseas da doença falciforme, osteoporose ou colapso das vértebras lombares, por exemplo, podem ocasionalmente comprometer o esqueleto pélvico. A necrose avascular da cabeça femoral, limitando a abdução, pode dificultar o parto vaginal.¹⁰⁷

Obstetras e hematologistas devem cooperar entre si para prevenir futuras complicações e morte associada à gravidez de paciente com doença falciforme. O parto cesariano é mais comum

por causa do comprometimento fetal. Monitorização fetal deve ser feita para evitar o aumento do risco de óbito fetal intrauterino.¹⁰⁷

2.7.3.1 Abortamento

A taxa de abortamentos espontâneos em mulheres com doença falciforme não é consensual. Estudo de coorte realizado por Serjeant⁹⁵ de 94 gestações em 52 mulheres da Jamaica com anemia falciforme (HbSS) encontrou uma taxa de aborto de 35% comparada com 10,4% no grupo controle. O estudo Cooperativo Americano da Doença Falciforme⁹⁰ relatou uma taxa de abortos de 6,5% em mulheres com anemia falciforme HbSS, HbSC, HbS β^0 -talassemia, e HbS β^+ -talassemia em 445 gravidezes, mas foram excluídos aquelas que fizeram abortos eletivos. Outros estudos, relataram incidência de 11 a 32% de abortamento.^{92,97}

2.7.3.2 Pré-eclâmpsia

Os estudos são conflitantes com relação à prevalência da pré-eclâmpsia em gestantes com doença falciforme, alguns mostram aumento na incidência,^{94,101,102} variando de 10,6 a 22%, enquanto outros não encontram diferenças estatísticas nas desordens hipertensivas entre os genótipos, comparados com grupo controle.^{87,91,103} Um estudo relatou aumento significativo de pré-eclâmpsia em gestantes com hemoglobinopatia SC em relação ao grupo controle.⁹⁵

Enquanto não há uma evidência específica do papel do antiagregante plaquetário em pacientes com doença falciforme,²⁸ naquelas gestantes em que há um elevado risco de pré-eclâmpsia, alguns autores recomendam o uso da aspirina.^{106, 107}

2.7.3.3 Trabalho de parto pré-termo

Partos pré-termos têm sido relatados em 27 a 45% das gestantes com HbSS e em 14 a 22% daquelas com HbSC^{87,90,91,92} em decorrência de complicações materno-fetais, com aumento, conseqüentemente, da realização de cesariana.

2.7.3.4 Crescimento intrauterino restrito e baixo peso

A anemia, por si, parece não correlacionar-se com resultados fetais adversos, incluindo restrição do crescimento fetal e baixo peso ao nascimento, ou complicações maternas, mesmo em mulheres com HbSS e níveis basais de hemoglobina de 6 a 7 g/dl.^{90,95,124}

Serjeant *et al* (2011)¹²⁴ demonstraram em estudo retrospectivo realizado na Jamaica, diferença do padrão de crescimento fetal em gestantes com anemia falciforme, repercutindo negativamente no peso fetal, em relação aos controles normais, no período de 25-30 semanas de gestação. Isso sugere que esse período gestacional deve ser monitorado de perto. Não se sabe se a suplementação nutricional nesse estágio da gestação irá refletir-se em melhores resultados materno-fetais, sendo necessárias investigações futuras.

Outro estudo realizado pelo mesmo autor⁹⁵, mostrou que em gestantes homozigotas para doença falciforme (HbSS), houve correlação significativa entre baixo peso ao nascimento, idade gestacional e peso placentário, sem correlação com outras variáveis hematológicas, como nível basal de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, volume corpuscular médio e co-herança de alfa-talassemia, além de outras variáveis como idade materna, admissões hospitalares e pré-eclâmpsia. De forma semelhante a estudos anteriores realizados na Jamaica, houve diferença estatisticamente significativa do crescimento assimétrico nos fetos de mães com anemia falciforme, comparado aos dos grupos controles.^{123,124}

2.7.3.5 Mortalidade perinatal

Historicamente, a mortalidade perinatal tem sido relatada como bastante elevada, em torno de 53% em mulheres com doença falciforme. A taxa tem diminuído drasticamente nas últimas três décadas devido às melhorias dos cuidados materno-fetais. Desde 1980, a mortalidade neonatal tem-se reduzido para 0 a 10%, mas é geralmente menor que 5%.⁷⁸⁻¹²⁴

2.7.3.6 Mortalidade materna e *near miss*

A mortalidade materna persiste como grave problema de saúde pública. As estimativas recentes são o óbito de 350.000 mulheres ao ano devido às complicações da gravidez, parto e período até 42 dias após o parto. Muitas mulheres podem até sobreviver, mas têm consequências e complicações graves, nem sempre reversíveis, ocasionando uma morbidade elevada. A maioria das mortes ocorre em países pobres da África e Ásia, cerca de 4% na América Latina e Caribe e menos de 1% em países desenvolvidos.¹²⁵

A morte materna é infrequente em países desenvolvidos, necessitando recorrer-se a outros indicadores de morbidade materna que possam estar fortemente relacionados ao óbito, a fim de melhorar os cuidados da saúde materna. Dessa forma, criou-se o conceito de *Near Miss* materno que significa situações nas quais as mulheres desenvolvem complicações potencialmente letais durante a gestação, parto ou puerpério, mas sobrevivem devido a cuidados médicos ou por mero acaso. A situação de morte materna continua a ser problema de saúde em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, sendo necessário recorrer-se a preditores de *Near Miss* (quase óbito) para que sejam analisadas e abordadas as reais circunstâncias do óbito materno.^{126, 127}

Até 2005, os critérios da Organização Mundial de Saúde para *Near Miss* materno ainda não haviam sido estabelecidos. Estudos posteriores têm-se utilizado de eventos como admissões em unidade de terapia intensiva, hemorragia, transfusões de sangue, histerectomia, eclâmpsia, complicações cardíacas e renais para caracterizar esse conceito.¹²⁷ Outros eventos identificados por Souza *et al*,¹²⁸ foram a idade materna acima de 35 anos, primíparas ou multíparas, baixa escolaridade e via do parto cesariana. Idealmente, os critérios para estabelecer *Near Miss* materno deverão ser baseados em disfunções orgânicas. As combinações de preditores de morbidade materna grave deverão ser detectadas nessas pacientes que escaparam do óbito, para que políticas de saúde possam atuar na prevenção e melhorias do tratamento com o intuito de se reduzir a morbimortalidade materna.¹²⁹

No Brasil, entre 1990 e 2010, a mortalidade materna caiu pela metade, de 141 para 68 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos. No primeiro semestre de 2011 houve queda de 19% na mortalidade materna (705 mortes) em comparação com o mesmo período de 2010 (870 mortes).¹³⁰

Medidas para redução da morbidade materna grave (MMG) / *near miss* são prioridade e desafio no Brasil atual. A disseminação de estudos sobre morbidade materna grave/ *near miss* configura-se como uma das estratégias para investigar a qualidade dos sistemas de atenção

obstétrica e, efetivamente, tem contribuído para a redução na mortalidade materna. Essa estratégia é capaz de revelar falhas ou demora na assistência obstétrica e ou na integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde. A mulher que passou por situação de quase morte e se recuperou contribui diretamente, quase em tempo real, para elucidação mais eficaz de causas e fatores envolvidos na sua assistência obstétrica. A identificação desses casos, por um sistema de vigilância prospectiva da MMG/*near miss* instituído nas maternidades, deverá confirmar-se como estratégia profícua para melhorar a saúde materna no Brasil.¹³¹

A mortalidade materna em doença falciforme apesar da redução em relação aos estudos históricos⁷⁵⁻⁸⁶ permanece elevada em relação à mortalidade materna geral, necessitando de equipe multiprofissional treinada no reconhecimento e tratamento precoce das complicações graves, ameaçadoras de óbito.^{106,107}

2.7.4 Acompanhamento obstétrico da gestante com DF

2.7.4.1 Acompanhamento da gestante

As gestantes com doença falciforme deverão ser seguidas de perto por equipe multidisciplinar, com a participação conjunta de obstetras experientes em gravidez de alto-risco e em doença falciforme.^{106,107,114}

No primeiro trimestre, a prevenção de desidratação e controle das náuseas pode reduzir o risco de crises álgicas. No primeiro e segundo trimestres, visitas bissemanais para educar a paciente sobre sinais e sintomas sugestivos de placenta prévia, parto pré-termo e controle da doença falciforme podem facilitar a detecção e tratamento precoces das complicações potenciais. Hemograma completo e contagem de reticulócitos deverão ser feitos a cada consulta. Administração de ácido fólico e outros suplementos vitamínicos sem ferro para pacientes que receberam transfusões são recomendados.^{106,107,114}

A pressão arterial basal é geralmente mais baixa em pacientes com anemia falciforme quando comparada com a população geral. Alteração relativamente modestas na pressão arterial podem ser indicativa de pré-eclâmpsia, que obriga o monitoramento mais atencioso.¹¹¹

2.7.4.2 Monitorização fetal

Avaliação do bem estar fetal durante os episódios de crise álgica é dificultada pelos usos de opiáceos para tratar a crise, pois essas substâncias afetam o resultado dos testes de vitalidade fetal como cardiotocografia e perfil biofísico fetal. Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados desses testes durante os episódios de crises álgicas, pois eles podem não ser preditivos de morbidade perinatal aumentada e mortalidade, se não existem outros dados associados.¹¹⁴

Após 24 a 28 semanas, ultrassonografia mensal é recomendada para controlar crescimento fetal. As pacientes deverão ser instruídas a monitorar o feto diariamente (mobilograma). Testes de cardiotocografia basal e perfil biofísico fetal deverão ser realizados semanalmente entre 32 e 34 semanas. Ultrassonografia com Doppler realizado entre 28 e 30 semanas para monitorar o fluxo sanguíneo da artéria umbilical, é preditiva de restrição do crescimento fetal intrauterino.^{107,114}

2.7.4.3 Acompanhamento no trabalho de parto

A menos que haja indicação obstétrica, a gravidez deverá prosseguir até o termo, com condução espontânea do parto. Durante o parto, hidratação adequada e oxigenação deverão ser mantidas. As doses de analgésicos podem exceder aquelas usualmente requeridas para controle da dor obstétrica. O parto vaginal é preferido, reservando a cesariana para indicações obstétricas. Se a cesariana é planejada para pacientes com anemia falciforme e que não receberam transfusões, elas devem ser administradas antes da cirurgia, para evitar complicações perioperatórias da doença, dependendo da situação clínica e valores de hemoglobina, comparados com os basais.^{107,}

114

Evitar hipóxia, acidose, hipotermia, hipoventilação e desidratação são as medidas clássicas que todos os anestesistas e obstetras que assistem as pacientes devem realizar. Meperidina e seus metabólitos devem ser proscritos.^{107,114}

Hipoxemia é comum em pacientes com anemia falciforme. Ter o conhecimento individualizado do valor basal da saturação de oxigênio é importante para interpretar valores baixos durante eventuais complicações agudas.¹⁰⁷

Cuidados como manter hidratação e analgesia adequadas, tratar prontamente os casos com evidências de infecção e estimular a deambulação precoce devido aos riscos de tromboembolismo devem fazer parte do seguimento dessas gestantes. O uso de heparina profilática está indicado em caso da paciente estar acamada e conforme os fatores de riscos adicionais.^{106,107}

2.8 Traço falciforme e gestação

Em geral, gestantes com traço falciforme toleram bem a gravidez, sem aumento de risco de complicações obstétricas ou fetais. A concentração relativamente baixa de hemoglobina S (25-45%) não é capaz de induzir a vaso-oclusão característica da doença falciforme, exceto na medula renal, onde o pH ácido favorece a falcização. O dano renal resultante é refletido em aumento das infecções urinárias e hematúria. Durante a gestação, aumento da taxa de bacteriúria tem sido notada em mulheres com traço falciforme quando comparadas com aquelas sem o traço. Essa bacteriúria pode estar associada com o desenvolvimento de infecções sintomáticas do trato urinário ou pielonefrite.¹³²

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

- 1) Descrever o perfil das gestantes com doença falciforme de acordo com a idade, tipo de hemoglobinopatia, idade à menarca, interação com α -talassemia, haplótipo do gene β^S , aloimunização e terapia transfusional;
- 2) Descrever a frequência de eventos agudos (crise álgica, infecções, complicações pulmonares e síndrome torácica aguda, entre outros) durante o período gestacional;
- 3) Descrever as complicações ocorridas em gestantes com doença falciforme, com ênfase nas complicações mais graves, *near miss* ou óbito materno;
- 5) Avaliar a associação dos haplótipos do gene da β -globina e do genótipo de α -talassemia com as manifestações clínicas graves da doença falciforme e a evolução da gravidez;
- 6) Identificar fatores preditivos do óbito materno ou *near miss* em gestantes com doença falciforme;

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de estudo de seguimento de coorte mista, retrospectiva de dezembro de 2007 a agosto de 2009 e prospectiva de setembro de 2009 a novembro de 2011. Foi estudada uma população de gestantes com doença falciforme, referenciadas da Fundação Hemominas, Cehmob, maternidades de Alto Risco de Belo Horizonte e cadastradas no Projeto Aninha, segundo os critérios de inclusão e exclusão definidos abaixo.

No período, foram incluídas 104 gestantes com diagnóstico de doença falciforme, sendo 51 com genótipo de anemia falciforme (hemoglobinopatia SS), 49 com genótipo de hemoglobinopatia SC e quatro com genótipo de S β -talassemia (três com genótipo de S β^0 -talassemia e apenas uma com genótipo S β^+ -talassemia).

As três gestantes com diagnóstico de S β^0 -talassemia foram agrupadas no grupo da anemia falciforme por apresentarem alterações hematológicas semelhantes. A gestante com diagnóstico de S β^+ -talassemia, que apresentava valor de hemoglobina basal de 11,2 g/dL, reticulócitos basais de 2,4%, leucócitos basais de 7.200/mm³ e porcentagem de HbA de 25% foi incluída juntamente com as pacientes com hemoglobinopatia SC. As gestantes com anemia falciforme e S β^0 -talassemia foram denominadas como Grupo I e as gestantes com hemoglobinopatia SC e S β^+ -talassemia como Grupo II.

Para análise dos resultados maternos, foram consideradas apenas as primeiras gestações de quatro mulheres que engravidaram pela segunda vez durante o período do estudo. Houve também, quatro gestações gemelares, sendo três em mulheres com hemoglobinopatia SC e uma em gestante com anemia falciforme (HbSS).

Foram analisados os resultados da gestação, incluindo complicações hematológicas e obstétricas.

Posteriormente, foram analisadas as complicações mais graves e com risco de óbito materno, consideradas como *near miss* e óbito materno.

4.2 Critérios de inclusão

- Estar grávida no momento da consulta;
- Ter sido atendida, pelo menos uma vez, por um dos participantes do Projeto Aninha;
- Assinar termo de consentimento para participação na pesquisa em sua fase prospectiva. O Comitê de Ética da UFMG dispensou a assinatura do termo de consentimento para os dados obtidos de forma retrospectiva.

4.3 Critérios de exclusão

- Ter uma segunda gestação durante o período do estudo, sendo apenas considerada a primeira gestação.
- Solicitação de retirada de termo de consentimento durante o estudo.

4.4 Métodos

A população estudada foi constituída de grávidas, com diagnóstico de doença falciforme, sem distinção de raça, cor ou classe social, de qualquer faixa etária, em acompanhamento no Hemocentro de Belo Horizonte – Fundação Hemominas e submetidas ao protocolo de tratamento da instituição e dos Serviços de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Odilon Behrens e outras maternidades de Belo Horizonte.

Informações a respeito da história obstétrica e características hematológicas principais, complicações clínicas e exames laboratoriais basais, seguimento hematológico e acompanhamento obstétrico foram obtidas por busca ativa dos dados em prontuários da Fundação Hemominas, Hospital das Clínicas/UFMG e Hospital Odilon Behrens, outras maternidades de Belo Horizonte e por meio de relatórios trazidos pela própria mulher durante a gestação e puerpério.

Os dados obtidos foram armazenados em planilha do programa Excel 2010 para posterior análise estatística.

4.4.1 Estudo das características das gestantes com Doença Falciforme

Foram analisados os seguintes dados:

- 1- Dados gerais: idade, tipo de hemoglobinopatia (genótipo), idade da menarca, número de gravidezes, número de abortos, comorbidades clínicas e características fenotípicas basais das pacientes: hipoxemia em saturimetria periférica (saturimetria basal < 94% identificada pelo oxímetro de pulso durante consulta ambulatorial, sem apresentar sintomas, crises álgicas ou infecções), seqüela de acidente vascular encefálico, litíase biliar, retinopatia, esplenomegalia. Todas as gestantes que apresentaram hipoxemia foram confirmadas por mais de um aparelho e pelo obstetra que a acompanhava em mais de uma ocasião.
- 2- Avaliação hematológica: hemoglobina basal (média de três medidas sem história transfusional prévia), volume corpuscular médio (VCM) basal (média de três medidas sem história transfusional prévia), número de plaquetas basal (média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise álgica), número de leucócitos basal (média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise álgica), reticulócitos basais (média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise álgica), aloimunização, principais anticorpos irregulares detectados antes da gestação.
- 3- Estudos genéticos: determinação do haplótipo do gene da globina β por PCR- RFLP (*restriction fragment length polymorphism*); genotipagem de α -talassemia, por meio da reação de PCR com iniciadores (*primers*) para detecção das sete deleções mais comuns dos genes da α globina. Ambas as técnicas já se encontravam padronizadas no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas.
- 4- Intercorrências clínicas durante a gestação e pós-parto até 42 dias: infecções, crises vaso-oclusivas (utilizado como critério aquelas que demandaram serviços de urgência para receberem analgesia e hidratação venosa), complicações pulmonares/síndrome torácica aguda (sintomas pulmonares e sinais associados com novo infiltrado pulmonar à radiografia de tórax), número de transfusões, aloimunização após o parto, internações

(dias de permanência), trombose venosa profunda, diagnosticada pelo duplex scan de membros inferiores e outras complicações ocorridas;

Os critérios utilizados para classificar infecção urinária sintomática foram a presença de piúria e urocultura positiva, associados com sintomas clínicos sugestivos de infecção. Bacteriúria assintomática foi definida por achado de urocultura positiva (>100.000 UFC), na ausência de sintoma sugestivo de infecção urinária. Para fins de análise, essas duas complicações foram analisadas agrupadas.

5- Dados obstétricos: tipo de parto, intercorrências obstétricas.

No anexo I encontram-se, em detalhe, as variáveis coletadas das gestantes com DF.

4.4.2 Análise de fatores preditivos de óbito materno e *near miss*

Nesta parte da análise, o objetivo foi estudar fatores preditivos que poderiam ter contribuído para o óbito materno ou para complicações clínicas graves, classificadas segundo critérios adaptados de *near miss* (Reichenheim, *et al*, 2008¹²⁷ e Souza *et al*, 2010¹²⁸).

Foram considerados critérios de gravidade para “quase óbito” (*near miss*): admissões em UTI, hemorragia obstétrica com repercussão hemodinâmica e necessidade de transfusão de hemoderivados, além de critérios clínicos, como pacientes gravemente enfermas, insuficiência renal aguda, síndrome torácicas aguda/complicações pulmonares, sepse, crise hemolítica grave, crise algica de difícil controle e pré-eclâmpsia grave.

Considerou-se óbito materno aquele que ocorreu durante a gestação ou até 42 dias após o parto por causas obstétricas diretas ou indiretas, conforme os critérios estabelecidos na 10ª. revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

4.4.3 Método estatístico

A análise estatística teve uma primeira etapa na qual os resultados das gestações foram apresentados e análises de associação simples foram realizadas. Na segunda etapa, as variáveis de prognóstico foram testadas em relação aos desfechos (óbito e *near miss*).

4.4.3.1 Primeira parte da análise

- Análise descritiva: tabelas de frequências, contendo média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo, comparação dos resultados em relação aos genótipos dos grupos I e II;
- Análise univariada da associação da evolução da gravidez, comparando-se os genótipos com o nível de hemoglobina, porcentagem de hemoglobina fetal, contagens basais de leucócitos, plaquetas, haplótipo da β -globina, genotipagem para α -talassemia, aloimunização, crises algicas pré e pós-parto, transfusões pré e pós-parto, infecções e outras complicações durante a gestação e pós-parto até 42 dias do puerpério. Utilizou-se o qui-quadrado ou teste de Fisher para variáveis categóricas, e o teste t ou Teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas, com distribuição normal ou não normal, respectivamente.

4.4.3.2 Segunda parte da análise estatística

Analisaram-se possíveis fatores associados com complicações muito graves (*near miss*) ou óbito materno. Foi feita inicialmente análise univariada e, posteriormente, análise multivariada por regressão logística.

As variáveis hematológicas foram analisadas de forma distinta das demais porque os dois genótipos, SS e SC, apresentam características inerentes a eles próprios, parâmetros hematológicos distintos. Associação de óbito materno ou *near miss* com valores acima ou abaixo das medianas de hemoglobina fetal, hemoglobina basal, VCM basal, leucócitos basais, plaquetas basais e reticulócitos basais foi testada pelo qui-quadrado nas gestantes do Grupo I e do Grupo II, separadamente, e depois, em conjunto, pelo teste de Cochran.

Análise de regressão logística multivariada: foram inicialmente inseridas no modelo as variáveis que na análise univariada haviam apresentado associação com significância estatística de $p \leq 0,25$. As variáveis “menos significativas” (com o valor de p mais elevado) foram, então, retiradas uma a uma até restarem no modelo apenas as variáveis com $p \leq 0,1$.

O banco de dados para análise estatística foi construído no Excel 2010. Os cálculos estatísticos foram processados pelo programa SPSS, versão 17. Foi adotado como estatisticamente significativo o valor de $p \leq 0,05$ para o erro do tipo alfa.

4.4.4 Normalização da dissertação

A normalização desta dissertação baseou-se nas regras de formatação propostas pela pós-graduação UFMG e as referências pelas normas de Vancouver.

4.4.5 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa “Gravidez na paciente com Doença Falciforme: estudo retrospectivo e prospectivo de resultados maternos e perinatais” foi aprovado separadamente pelos comitês de ética da UFMG (processos 191/2008 e 436/2008) e da Fundação Hemominas (processos 187/2008 e 203/2009). “A presente dissertação é um dos subprodutos desse projeto.”

Todas as pacientes acompanhadas prospectivamente participaram voluntariamente, respeitados os princípios para pesquisa em seres humanos, sendo informadas sobre os objetivos do trabalho e assinaram o termo de consentimento pós-informado. Para os casos colhidos de forma retrospectiva, embora o Comitê de Ética Médica da Fundação Hemominas e da UFMG tenham dispensado o termo de consentimento das participantes, as pacientes foram recrutadas, entrevistadas e assinaram o termo de ciência, com exceção de dois casos que foram a óbito e cujos familiares não foram localizados. Nos demais casos de óbito da gestante, as pesquisas nos prontuários e a inclusão das pacientes no estudo foram autorizadas pelos familiares.

(ANEXO II e III – Termos de ciência dos pacientes e familiares e Aprovação do estudo retrospectivo e prospectivo pelos Comitês de Ética).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características maternas

5.1.1 Idade

Foram 104 pacientes com doença falciforme com idade mediana de 25 anos (média 25,4), variando de 14 a 37 anos, com desvio padrão de 5,2.

A tabela 4 mostra a distribuição das gestantes conforme o grupo etário, notando-se predomínio de gestantes na faixa etária de 20 a 30 anos.

TABELA 4 – Distribuição das gestantes com doença falciforme por grupo etário

Idade (anos)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
14 - 19	11	10,6
20 - 30	76	73,1
Acima de 30	17	16,3
Total	104	100,0

5.1.2 História obstétrica

Os antecedentes obstétricos estão apresentados na Tabela 5.

A maior parte das gestantes (54,8%) era primigesta; 27 pacientes (26%) encontravam-se na segunda gestação, 12 pacientes (11,5%) na terceira gestação, 7 pacientes (6,7%) na quarta gestação e uma paciente estava na sexta gestação (0,96%).

TABELA 5 – Distribuição das gestantes segundo história obstétrica

História obstétrica	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Gestações prévias		
0	57	54,8
1	27	26,0
2	12	11,5
3	7	6,7
5	1	1,0
Gestações a termo		
0	66	63,5
1	27	26,0
2	8	7,7
3	2	1,9
4	1	1,0
Natimortos prévios		
0	98	94,2
1	4	3,8
2	2	1,9
Abortos		
0	84	80,8
1	18	17,3
2	1	1,0
3	1	1,0
Total	104	100,0

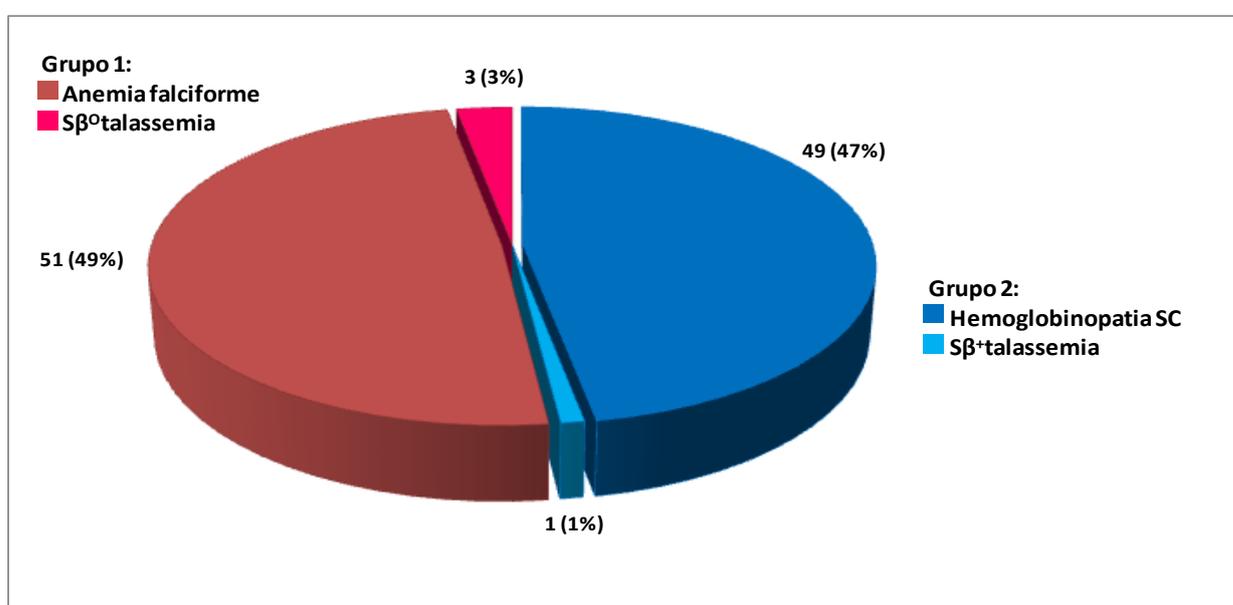
5.1.3 Menarca

A idade da menarca foi informada por 101 gestantes com doença falciforme, sendo a mediana de 14 anos (média de 13,9), variando de 9,0 a 18,0 anos, com desvio-padrão de 1,9.

5.1.4 Genótipos

O gráfico 1 apresenta a distribuição das gestantes com doença falciforme conforme o genótipo analisado. A forma homozigota da doença falciforme (HbSS) foi identificada em 51 gestantes (49,0%) e a forma de dupla heterozigose (HbSC) em 49 (47,1%). Quatro gestantes (3,8%) possuíam o gene S em co-herança com β -talassemia, sendo três com $S\beta^0$ -talassemia e uma com $S\beta^+$ -talassemia.

GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes com DF conforme o genótipo analisado



5.2 Características maternas por genótipo

As características separadas pelo genótipo estão resumidas nas Tabelas 6 e 7. Os grupos foram similares em relação à idade, paridade e idade gestacional na primeira consulta hematológica. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de gestações, gestações a termo, natimortos, abortos e idade da gestante. A média de idade foi $25,4 \pm 4,8$ anos das pacientes com doença falciforme, sendo um grupo homogêneo com relação à idade, exceto, em relação à idade da menarca que foi significativamente diferente entre os grupos, sendo mais tardia no grupo de pacientes com anemia falciforme (Hb SS).

TABELA 6 - Idade, idade da menarca e idade gestacional na primeira consulta das gestantes com DF

Característica	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Idade						
Anemia falciforme	25,4	4,8	25,0	16	35	0,94
Hemoglobinopatia SC	25,4	5,8	26,0	14	37	
Menarca						
Anemia falciforme	14,8	2,0	15	9	18	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	13,1	1,4	13	11	18	
Idade gestacional à 1ª consulta hematológica						
Anemia falciforme	14,6	6,5	14	4	34	0,37
Hemoglobinopatia SC	16,1	7,2	14	5	37	

* Teste do Qui-quadrado

TABELA 7 - Características das gestações de pacientes com DF

Característica	Anemia falciforme (SS) e SB ⁰ -talassemia		Hemoglobinopatia SC e Sβ ⁺ -talassemia		Total		p*
	n	%	n	%	n	%	
Número de gestações							
Primigestas	29	53,7	28	56,0	57	54,8	0,970
Multigestas	25	46,3	22	44,0	47	45,2	
Gestações a termo							
Sim	19	35,2	19	38,0	38	36,5	0,925
Não	35	64,8	31	62,0	66	63,5	
Natimortos							
Nenhum	51	94,4	47	94,0	98	94,3	1,000
1 ou 2	3	5,6	3	6,0	6	5,7	
Abortos							
Nenhum	43	79,6	41	82,0	84	80,8	0,954
1 a 3	11	20,4	9	18,0	20	19,2	

* Teste do Qui-quadrado

Com relação às características hematológicas basais, os dois grupos foram, como esperado, significativamente diferentes. As gestantes com anemia falciforme apresentaram valores mais baixos de hemoglobina e valores mais elevados de VCM (volume corpuscular médio), leucócitos, reticulócitos, plaquetas e ferritina em relação às pacientes com hemoglobinopatia SC (Tabela 8).

TABELA 8 - Características hematológicas basais das mulheres com DF

Características	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Hemoglobina (g/dL)						
Anemia falciforme	8,1	1,2	7,9	6,4	12,6	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	11,2	0,7	11,2	9,6	13,7	
VCM (fl)						
Anemia falciforme	95,7	10,2	96,0	69	118	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	86,8	6,0	86,9	73	100	
Leucócitos (/mm³)						
Anemia falciforme	12,6	2,7	12,4	6,3	21,6	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	9,1	2,8	8,9	4,6	16,3	
Plaquetas (/mm³)						
Anemia falciforme	398,1	103,7	403	141	609	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	255,7	112,6	247	108	382	
Reticulócitos (%)						
Anemia falciforme	14,1	4,3	14,6	4	24	< 0,001
Hemoglobinopatia SC	2,6	1,1	2,3	1	6	
Ferritina (ng/dL)						
Anemia falciforme	659,6	940,5	294	25	4914	<0,001*
Hemoglobinopatia SC	134,1	147,4	104	6	899	

*Testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher

Com relação às características fenotípicas, as manifestações da doença, como litíase biliar e hipoxemia (16,8% pacientes com saturação basal < 94%), foram significativamente mais frequentes no grupo de gestantes com anemia falciforme, enquanto a esplenomegalia foi mais frequente no grupo de pacientes com hemoglobinopatia SC (Tabela 9).

TABELA 9 - Alterações fenotípicas das gestantes relacionadas à DF

Complicações	Anemia falciforme		Hemoglobinopatia SC		Total		p*
	n	%	n	%	n	%	
Necrose avascular do fêmur							
Sim	7	13,0	7	14,0	14	13,5	0,88
Não	47	87,0	43	86,0	90	86,5	
Litíase biliar							
Sim	14	25,9	3	6,0	17	16,3	0,007
Não	40	74,1	47	94,0	87	83,7	
Trombose da artéria central da retina							
Sim	2	3,7	1	2,0	3	2,9	1,00
Não	52	96,3	49	98,0	101	97,1	
Esplenomegalia							
Sim	2	3,7	18	36,0	20	19,2	< 0,0001
Não	52	96,3	32	64,0	84	80,8	
Sequela de AVC							
Sim	4	7,4	1	2,0	5	4,8	0,37
Não	50	92,6	49	98,0	99	95,2	
Retinopatia							
Sim	4	7,4	8	16,0	12	11,5	0,22
Não	50	92,6	42	84,0	92	88,5	
Úlceras de perna							
Sim	3	5,6	0	0,0	3	2,9	0,24
Não	51	94,4	50	100,0	101	97,1	
Hipoxemia (saturação basal < 94%)							
Sim	16	34,8	0	0	16	16,8	<0,0001
Não	30	65,2	49	100	79	83,2	

*Teste Qui-quadrado ou **Exato de Fisher

Outras características como ser adolescente, idade superior a 30 anos, paridade superior a uma gestação, sorologia positiva e hipertransfusões profiláticas (foram apenas 3 gestantes com AVC prévio no grupo da anemia falciforme) não apresentaram diferença significativa entre os Grupos (Tabela 10).

TABELA 10 - Outras características das gestantes com DF

CARACTERÍSTICAS	Anemia falciforme/ S β^0 /talassemia		Hemoglobinopatia SC/S β^+ talassemia		Total		p	RR	IC 95%
	n	%	n	%	n	%			
	ADOLESCENTE								
Sim	5	9,3%	6	12,0	11	10,6	0,75	1,3	0,4 - 4,7
Não	49	90,7%	44	88,0	93	89,4			
IDADE ACIMA DE 30 ANOS									
Sim	8	14,8	9	18,0	17	16,4	0,86	0,89	0,5 - 1,5
Não	46	85,2	41	82,0	87	83,6			
PARIDADE > 1									
Sim	25	46,3	22	44,0	47	45,2	0,81	1,0	0,4 - 2,0
Não	29	53,7	28	56,0	57	54,8			
ALOIMUNIZAÇÃO									
Sim	16	29,6	7	14,0	23	22,1	0,06	2,6	1,0 - 6,9
Não	38	70,4	43	86,0	81	77,9			
HIPERTRANSFUSÕES									
Sim	3	5,6	0	0,0	3	2,9	0,24**	0,9	0,9 - 1,0
Não	51	94,4	50	100,0	101	97,1			
SOROLOGIA									
Positiva	3	5,6	3	6,0	6	5,8	1,00	1,0	0,4 - 2,2
Negativa	51	94,4	47	94,0	98	94,2			

*Teste Qui-quadrado ou **Exato de Fisher

A incidência de anticorpos irregulares foi discretamente maior em pacientes com anemia falciforme (SS) do que em pacientes com hemoglobinopatia SC, mas sem significância estatística. (31,5% vs 16%; $p=0,06$) (Tabela 8). Os anticorpos irregulares encontrados foram: Anti-C (27,3% dos casos de gestantes aloimunizadas), anti-c (4,5% dos casos), Anti-D (13,6% dos casos), Anti-E (50% dos casos), Anti-e (4,5% dos casos), Anti-Fy^a(4,5% dos casos), Anti-Fy^b (4,5% dos casos), Anti-JK^a (4,5% dos casos), Anti-JK^b (9,1% dos casos), Anti-Di^a (18,2% casos), Anti-Kell (36,4 % dos casos), Anti-Le^a (13,6% dos casos), Anti-S (9,1% dos casos) e anticorpos frios (13,6% dos casos).

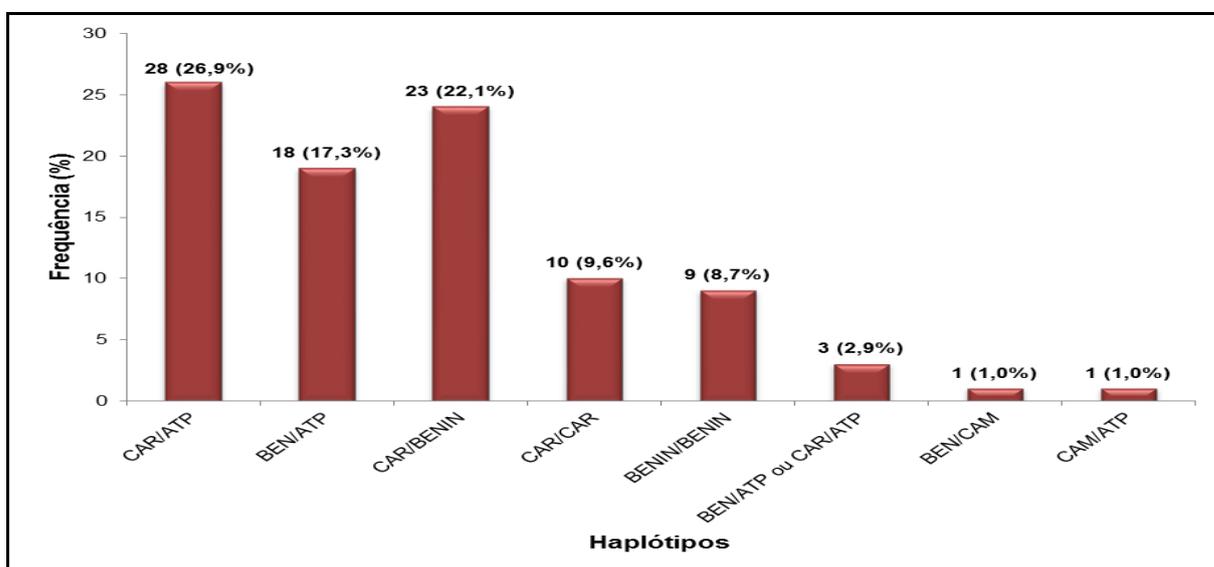
Apenas seis pacientes apresentaram resultados sorológicos positivos, três do grupo com anemia falciforme e três do grupo SC. Foram três resultados positivos para hepatite B (uma gestante SS e duas SC) e; um de cada, para hepatite C, Doença de Chagas e Sífilis.

5.3 Exames Genéticos

5.3.1 Haplótipos do gene β^S

Os haplótipos encontrados em 93 pacientes foram: 28 pacientes com CAR/Atp (26,9%), 23 pacientes CAR/BENIN (22,1%), 18 pacientes BENIN/Atp (17,3%), 10 pacientes CAR/CAR (9,6%), 9 pacientes BENIN/BENIN (8,7%), 3 pacientes BENIN/Atp ou CAR/Atp (3,9%), 1 paciente BENIN/CAM (1,1%) e uma paciente CAM/Atp (1,1%) (gráfico 2). Em dez pacientes não foi possível a colheita de amostra, no gráfico 2 não foi incluído um resultado Atp/Atp.

GRAFICO 2 – Distribuição dos haplótipos do gene da β -globina entre as gestantes com DF



A tabela 11 mostra os diversos haplótipos encontrados nas gestantes com genótipos SS, S β -talassemia (β^0 ou β^+) e SC. Nota-se, como esperado, maior proporção de haplótipos “atípicos” nas gestantes SC (42/43) e S β -talassemia (3/3), em relação às gestantes SS (6/48).

TABELA 11: Haplótipos do gene β^S nos três genótipos da doença falciforme

Haplótipos do gene β^S	Genótipos da doença falciforme			Total
	SS	S β -talassemia	SC	
Atp/Atp	0	0	1	1
BEN/Atp	3	1	14	18
BEN/Atp ou CAR/Atp	0	0	3	3
BEN/BEN	9	0	0	9
BEN/CAM	1	0	0	1
CAM/Atp	0	1	0	1
CAR/Atp	3	1	24	28
CAR/BEN	22	0	1	23
CAR/CAR	10	0	0	10
Total	48	3	43	94

5.3.2 Deleção alfa-talassemia

A deleção α -talassemia encontrada entre as gestantes com DF foi apenas a $-\alpha^{3,7}$, que é a mais comum em nosso meio. A genotipagem da α -talassemia foi possível ser realizada em 95 gestantes, em nove gestantes não foi possível a colheita de amostra para o exame.

A deleção de um gene da cadeia da α -globina foi encontrada em 30,5% das gestantes, conforme demonstrado nas gráficos 3 e 4. Foram detectadas 28 pacientes heterozigotas e uma homozigota para a mutação do tipo $-\alpha^{3,7}$.

Com relação à distribuição entre os genótipos SS e SC, a deleção da α -talassemia foi encontrada em 20 pacientes com anemia falciforme, sendo 19 heterozigostas ($-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$) e apenas uma homozigota para a deleção da α -talassemia ($-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$).

A mutação da deleção da cadeia da α -globina foi encontrada em nove pacientes com hemoglobinopatia SC (20,5%), sendo todas heterozigotas ($-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$), conforme demonstrado na nos gráfico 4. Essa diferença de frequência foi estatisticamente significativa ($p=0,048$).

GRÁFICO 3 - Distribuição da deleção do gene da α -talassemia entre as gestantes com DF

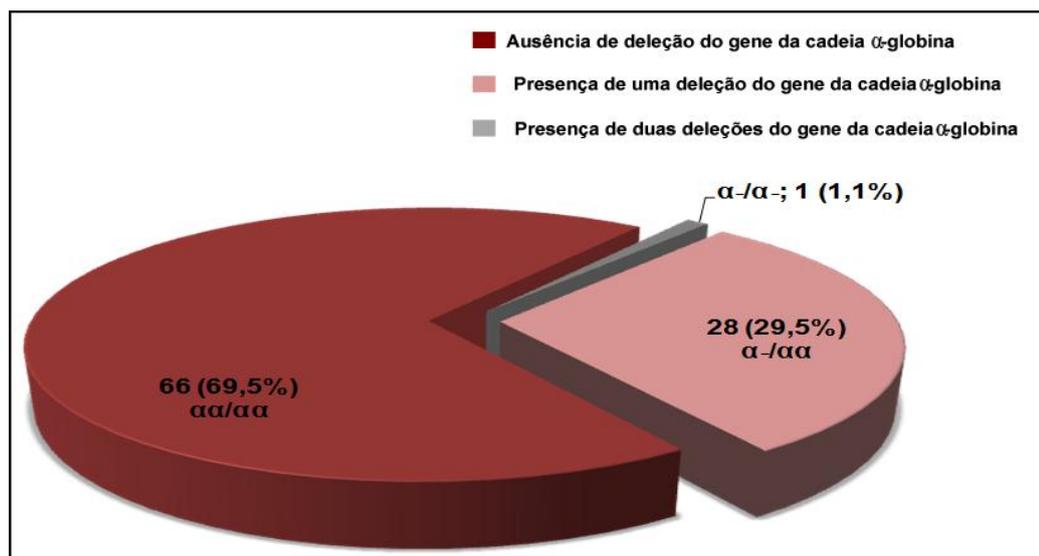
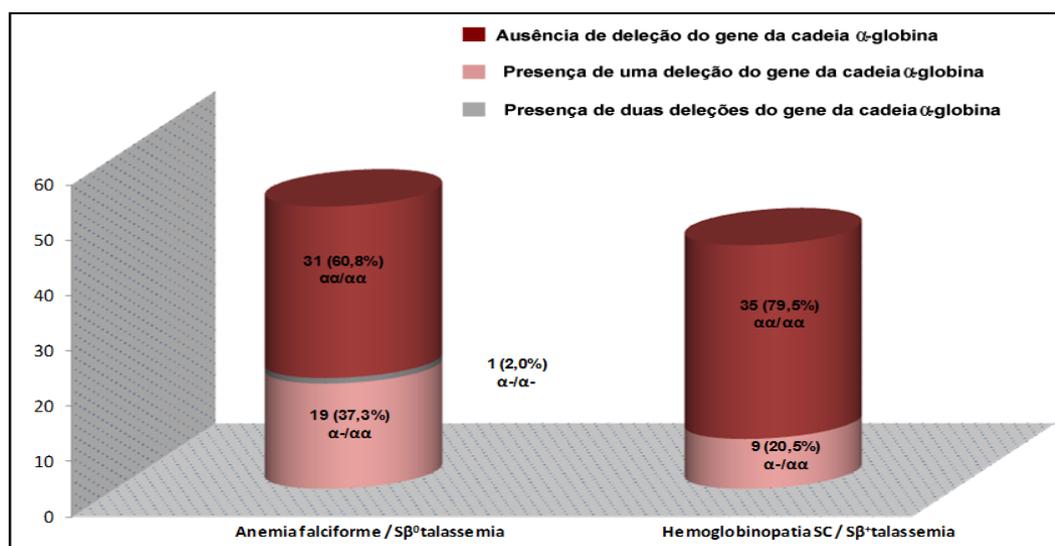


GRÁFICO 4 – Distribuição da deleção da α -talassemia entre os genótipos das gestantes com DF



5.4 Morbimortalidade materna

A maioria das pacientes necessitou, em algum momento, admissão hospitalar (60,6%), sendo estatisticamente significativa a diferença entre gestantes com anemia falciforme (74,1%) e com hemoglobinopatia SC (46%) ($p= 0,003$; risco relativo – $RR=3,4$; – IC 95% 1,5 - 7,6). A causa mais comum de hospitalização no pré-parto foi a crise vaso-oclusiva, sendo mais frequente em pacientes com anemia falciforme (77,8% dos casos; $p= 0,003$, $RR=3,5$ - IC95% 1,5 - 8,2). As crises ocorreram principalmente no terceiro trimestre da gestação, incluindo também o puerpério e foram mais graves no grupo I($SS+S\beta^0$). O tempo total de internação teve mediana de 13 dias, com mínimo de 2 dias e máximo de 130 dias. A maioria das gestantes com doença falciforme recebeu transfusões de sangue por causa da anemia sintomática ($< 7,0$ g/dl), devido ao aumento da hemólise ou queda abrupta superior a 2g/dL em relação ao seu valor basal ou redução de 20% do hematócrito em relação aos valores basais. Transfusões no período gestacional ocorreram em 54 (51,9%) gestantes com doença falciforme sendo 83,3% nas gestantes com anemia falciforme e em 18% das gestantes com hemoglobinopatia SC ($p<0,0001$).

A frequência das complicações pulmonares foi semelhante nos dois grupos (29,6% das pacientes com anemia falciforme/ $S\beta^0$ -talassemia e em 32,0% das pacientes com hemoglobinopatia SC/ $S\beta^+$ -talassemia). A síndrome torácica aguda foi associada a quatro óbitos maternos, sendo duas gestantes com anemia falciforme, uma gestante com $S\beta^0$ -talassemia e uma gestante com hemoglobinopatia SC. Os outros problemas hematológicos, tais como insuficiência renal aguda, litíase biliar sintomática e sequestro esplênico agudo ocorreram em menor número e não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 12).

Tabela 12 - Complicações das gestantes com DF

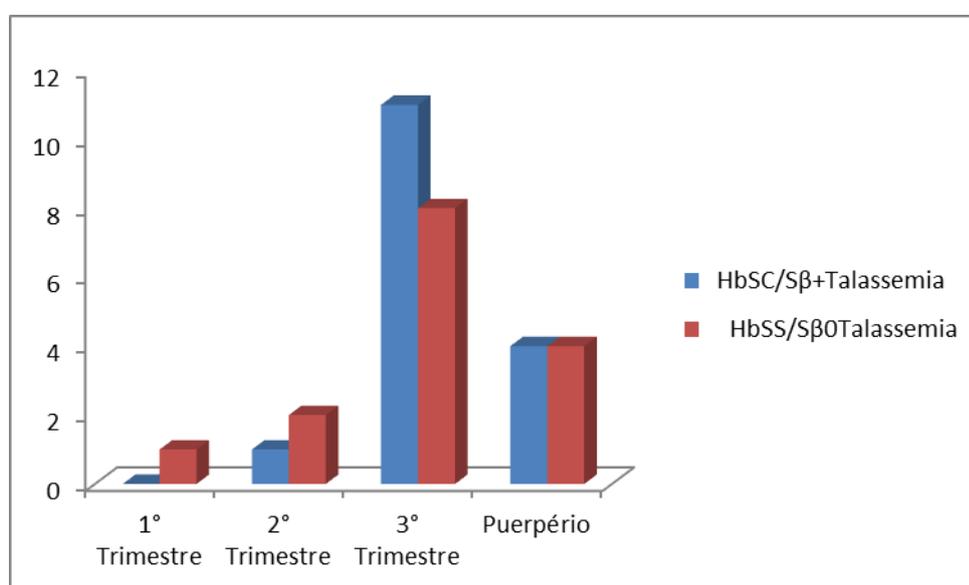
Complicações	Anemia falciforme		Hemoglobinopatia SC		Total		p	RR	IC 95%
	n	%	n	%	n	%			
Internação									
Sim	40	74,1	23	46,0	63	60,6	0,003	3,4	(1,5 - 7,6)
Não	14	25,9	27	54,0	41	39,4			
Transfusão no período gestacional									
Sim	45	83,3	9	18,0	54	51,9	<0,0001	22,7	(8,4 - 62,5)
Não	9	16,7	41	82,0	50	48,1			
Crises álgicas no período gestacional									
Sim	42	77,8	25	50,0	67	64,4	0,003	3,5	(1,5 - 8,2)
Não	12	22,2	25	50,0	37	35,6			
Complicações Pulmonares/STA									
Sim	16	29,6	16	32,0	32	30,8	0,79	1,1	(0,5 - 2,6)
Não	38	70,4	34	68,0	72	69,2			
Insuficiência renal aguda									
Sim	2	3,7	2	4,0	4	3,8	1,0**	1,1	(0,1 - 8,0)
Não	52	96,3	48	96,0	100	96,2			
Litíase biliar sintomática									
Sim	3	5,6	2	4,0	5	4,8	1,0**	1,4	(0,2 - 8,8)
Não	51	94,4	48	96,0	99	95,2			
Sequestro esplênico após o parto									
Sim	0	0,0	1	2,0	1	1,0	0,5**	1,0	(1,0 - 1,1)
Não	54	100,0	49	98,0	103	99,0			
Descompensação cardíaca									
Sim	4	7,4	0	0,0	4	3,8	0,12**	2,0	(1,6 - 2,4)
Não	50	92,6	50	100,0	100	96,2			
CTI materno									
Sim	16	29,6	10	20,0	26	25,0	0,26	1,7	(0,7 - 4,2)
Não	38	70,4	40	80,0	78	75,0			
Óbito materno									
Sim	3	5,6	2	4,0	5	4,8	1,00**	0,71	(0,1 - 4,4)
Não	51	94,4	48	96,0	99	95,2			
Near Miss									
Sim	16	31,4	18	37,5	34	34,3	0,52	1,3	(0,6 - 3,0)
Não	35	68,6	30	62,5	65	65,7			
Near Miss e Óbito Materno									
Sim	19	35,2	20	40,0	39	37,5	0,61	1,3	(0,5 - 2,7)
Não	35	64,8	30	60,0	65	62,5			

*Teste Qui-quadrado ou **Teste exato de Fisher

5.4. 1 Complicações pulmonares e síndrome torácica aguda

A prevalência de complicações pulmonares, incluindo a síndrome torácica foi de 30,8%, sendo em 29,6% das pacientes com anemia falciforme/S β^0 Talassemia e em 32% das gestantes com hemoglobinopatia SC/S β^+ Talassemia. Não houve diferença estatística entre os grupos. Foi um dos eventos de maior gravidade e de morbimortalidade. Foi mais frequente no período do terceiro trimestre de gestação e puerpério (gráfico 5).

GRÁFICO 5 – Período das Complicações Pulmonares/ Síndrome Torácica Aguda



A síndrome torácica aguda foi característica em várias pacientes, sendo geralmente precedida por sintomas de crise vaso-oclusiva (lombalgia, dores em membros) ou, às vezes, acompanhados por sintomas de vias aéreas superiores e com evolução para dor torácica, hipoxemia e novo infiltrado em bases pulmonares, sobretudo à direita.

A figura 7 mostra a radiografia de gestante com hemoglobinopatia SC que desenvolveu infiltrado pulmonar nas bases. Em alguns casos, a evolução foi mais abrupta com rápida evolução para insuficiência respiratória aguda, como demonstrado na figura 8, radiografia de puerpera com diagnóstico de hemoglobinopatia SC e evolução para síndrome de angústia respiratória aguda.

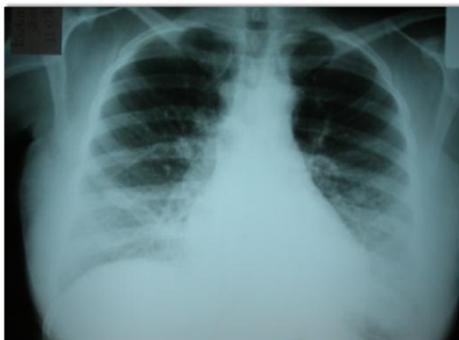


FIGURA 7 – Radiografia de paciente com hemoglobinopatia SC no terceiro trimestre de gestação apresentando os sintomas iniciais da síndrome torácica aguda, com infiltrado pulmonar em ambas as bases pulmonares.



FIGURA 8 - Radiografia de tórax da paciente com síndrome torácica em evolução para insuficiência respiratória em ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva

5.4.2 Infecções

As infecções tiveram papel importante na morbidade da doença falciforme e ocorreram em 68,3% dos casos. A infecção urinária e/ ou bacteriúria assintomática foram a infecção mais comum encontrada, correspondendo a 44,2% dos casos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II. A pielonefrite, sinusite e sepse ocorreram em número bem menos elevado, sem diferença significativa entre os grupos. Uma paciente com hemoglobinopatia SC que teve pielonefrite evoluiu para sepse grave, falência de múltiplos órgãos e óbito na 32^a

semana de gestação, apesar do tratamento instituído. As outras infecções, conforme demonstrado nas tabelas 13 e 14, foram mais comuns no grupo da anemia falciforme, porém sem diferença estatisticamente significativa. Essas infecções incluíram: endometrite, amigdalite, artrite séptica, colecistite, infecções cutâneas, úlceras de membros inferiores infectadas, mastite e parvovirose. Uma paciente com anemia falciforme apresentou crise aplásica aguda em decorrência de infecção por parvovírus, diagnóstico realizado por meio da detecção molecular do parvovírus circulante, durante fase aguda da virose.

TABELA 13 – Frequência das infecções em gestantes com DF*

INFECÇÕES	Anemia falciforme (SS) e S β^0 -talassemia		Hemoglobinopatia SC e S β^+ -talassemia		Total	
	n	%	n	%	n	%
Infecção urinária/bacteriúria	23	42,6	23	49,0	46	45,5
Complicações Pulmonares/STA	16	29,6	16	34,0	32	31,7
Sinusite	3	5,6	5	10,7	8	7,8
Endometrite	1	1,9	2	4,2	3	3,0
Infecções cutâneas	3	5,6	0	0,0	3	3,0
Amigdalite	2	3,7	0	0,0	2	2,0
Colecistite	2	3,7	0	0,0	2	2,0
Úlceras infectadas	2	3,7	0	0,0	2	2,0
Artrite séptica	1	1,8	0	0,0	1	1,0
Mastite	0	0,0	1	2,1	1	1,0
Parvovirose	1	1,8	0	0,0	1	1,0
Total	54	100,0	47	100,0	101	100,0

*Nenhuma diferença de frequência foi estatisticamente significativa

TABELA 14 - Complicações infecciosas em gestantes com DF

Complicações	Anemia falciforme/S β^0 -talassemia		Hemoglobinopstia SC/S β^+ -talassemia		Total		P	RR	IC 95%	
	n	%	n	%	n	%				
Infecções										
Sim	38	70,4	33	66,0	71	68,3	0,63	1,3	(0,5 - 2,5)	
Não	16	29,6	17	34,0	33	31,7				
Infecção urinária										
Sim	23	42,6	23	46,0	46	44,2	0,73	1,2	(0,5 - 2,5)	
Não	31	57,4	27	54,0	58	55,8				
Pielonefrite										
Sim	8	14,8	4	8,0	12	11,5	0,36**	0,5	(0,1 - 1,8)	
Não	46	85,2	46	92,0	92	88,5				
Sinusite										
Sim	3	5,6	5	10,0	8	7,7	0,5**	1,9	(0,4 - 8,4)	
Não	51	94,4	45	90,0	96	92,3				
Outras infecções*										
Sim	11	20,4	5	10,0	16	15,4	0,18	0,43	(0,1 - 1,3)	
Não	43	79,6	45	90,0	88	84,6				
Número de infecções										
>1	17	31,5	17	34,0	36	34,6	0,95	0,9	(0,4 - 2,2)	
0-1	37	68,5	33	66,0	68	65,4				
Internação devido à infecção										
Sim	29	53,7	22	44,0	51	49,0	0,32	0,7	(0,3 - 1,5)	
Não	25	46,3	28	56,0	53	51,0				
Sepses										
Sim	11	20,4	6	12,0	17	16,3	0,25	2,0	(0,6 - 5,5)	
Não	43	79,6	44	88,0	87	83,7				

*Teste Qui-quadrado ou **Teste exato de Fisher

Duas gestantes com anemia falciforme apresentaram sepse em decorrência de infecção recorrente de úlceras de membros inferiores. Necessitaram internar por período prolongado para tratamento da infecção e, apresentaram várias intercorrências hematológicas associadas. Houve melhora clínica hospitalar, após tratamento intensivo com antibioticoterapia sistêmica e curativo das úlceras. (Figuras 9 e 10)



FIGURA 9 - Úlceras extensas de membros inferiores antes e após o tratamento em gestante com HbSS [fotos com permissão das pacientes].



FIGURA 10 - Úlceras extensas de membros inferiores antes e após início do tratamento em gestantes com HbSS [fotos com permissão das pacientes].

5.4.3 Outras intercorrências hematológicas e obstétricas

Na tabela 15, são apresentadas outras complicações hematológicas no puerpério. Houve diferença significativa entre os grupos no que se refere a transfusões no puerpério, sendo mais frequente no grupo com anemia falciforme. Em relação à aloimunização após o parto, a frequência foi significativamente mais elevada no grupo da anemia falciforme. A ocorrência de ferropenia (ferritina inferior a 30ng/dL) foi mais comum no grupo da hemoglobinopatia SC, sendo 9 casos em relação a apenas um caso no grupo da anemia falciforme ($p=0,04$). As complicações obstétricas, apresentadas na tabela 16, foram semelhantes entre os grupos, com exceção da via do parto cesariana ter sido mais comum no grupo com anemia falciforme.

TABELA 15 - Complicações hematológicas das gestantes com Doença Falciforme no puerpério

Complicações Hematológicas	Anemia falciforme/S β^0 -talassemia		HbSC/S β^+ tal		Total		p	RR	IC 95%
	n	%	n	%	n	%			
	Crise álgica no puerpério								
Sim	11	20,4	9	18,0	20	19,2	0,76	1,2	(0,4 - 3,1)
Não	43	79,6	41	82,0	84	80,8			
Transfusão no puerpério									
Sim	33	61,1	15	30,0	48	46,2	0,001	3,7	(1,5 - 9,9)
Não	21	38,9	35	70,0	56	53,8			
Aloimunização após o parto									
Sim	21	52,5	10	22,2	31	36,5	0,004	3,9	(1,5 - 9,9)
Não	19	47,5	35	77,8	54	63,5			
Ferropenia (ferritina<30ng/dL)									
Sim	2	4,0	9	19,9	11	11,2	0,04	5,9	(1,1 - 50)
Não	49	96,0	38	80,1	87	88,8			

*Teste Qui-quadrado, **Teste exato de Fisher

TABELA 16 - Complicações obstétricas das gestantes com Doença Falciforme

Complicações Obstétricas	Anemia falciforme/S β^0 -talassemia		HbSC/S β^+ tal		Total		p	RR	IC 95%
	n	%	n	%	n	%			
	Tipo de parto								
Cesariana	41	75,9	29	58,0	70	67,3	0,003	-	-
vaginal	7	13,0	20	40,0	27	26,0			
aborto	6	11,1	1	2,0	7	6,7			
Pré-eclâmpsia									
Sim	7	13,0	6	12,0	13	12,5	0,88	1,1	(0,3 – 3,3)
Não	47	87,0	44	88,0	91	87,5			
Hipertensão gestacional									
Sim	1	1,9	2	4,0	3	2,9	0,6**	2,2	(0,2 - 25,1)
Não	53	98,1	48	96,0	101	97,1			
Tromboflebite									
Sim	2	3,7	0	0,0	2	1,9	0,5**	1,0	(0,9 - 1,1)
Não	52	96,3	50	100,0	102	98,1			
Trombose venosa profunda									
Sim	4	7,4	0	0,0	4	3,8	0,12**	2,0	(1,6 – 2,4)
Não	50	92,6	50	100,0	100	96,2			
Hemorragia pós-parto									
Sim	3	5,6	1	2,0	4	3,8	0,62**	2,9	(0,3 - 28,6)
Não	51	94,4	49	98,0	100	96,2			
Aminiorrexe prematura									
Sim	1	1,9	1	2,0	2	1,9	1,0**	1,1	(0,07 - 17,8)
Não	53	98,1	49	98,0	102	98,1			

*Teste Qui-quadrado, **Teste exato de Fisher

5.5 Mortalidade em doença falciforme

Foram registrados cinco óbitos em 104 gravidezes (4,8 %). A síndrome torácica aguda foi responsável pela maioria das causas de óbito, ocorrendo em quatro casos, sendo dois em mulheres com anemia falciforme (HbSS), um em paciente com $S\beta^0$ -talassemia e um em gestante com diagnóstico de hemoglobinopatia SC. O quinto óbito ocorreu em gestante com HbSC, por sepse de foco urinário. Em quatro casos o óbito ocorreu no puerpério e em um caso no segundo trimestre de gestação, sendo que em três desses casos, os sintomas de gravidade já se iniciaram no terceiro trimestre. A tabela 17 detalha os cinco óbitos.

TABELA 17 - Óbitos em gestantes com DF

Idade da mulher	Genótipo	Paridade	Comorbidades	Momento do óbito	Causa do óbito
27 anos	SC	G4	-	10º dia puerpério (parto 32ªsem decesso fetal)	Sepse por foco urinário e CIVD
18 anos	SS	G1	Sequela de AVE	42º dia puerpério (parto 37ªsem)	STA
34 anos	$S\beta^0$ -talassemia	G2	Crises algicas de repetição antes da gravidez	10º dia puerpério (parto 35ªsem)	STA
32 anos	SC	G2	Cardiopatia reumática leve	2º dia puerpério (parto 36ª sem)	STA
28 anos	SS	G2	Hipoxemia basal; crises algicas de repetição antes da gravidez	Segundo trimestre da gestação (20ªsem)	STA

AVE: Acidente vascular encefálico; STA: Síndrome torácica aguda; CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada

5.6 Fatores preditivos do óbito materno e *near miss*

5.6.1 Prognóstico materno global

A análise de prognóstico materno abarcou as pacientes que apresentaram complicações graves, classificadas como *near miss*, e aquelas que evoluíram para o óbito (Tabela 18). No total, 37,5% das gestantes evoluíram para o óbito ou tiveram complicações graves (*near miss*) e 62,5% não apresentaram complicações específicas ou as tiveram em grau leve ou moderado.

TABELA 18 - Frequência de Óbito Materno ou *Near Miss* em 104 gestantes com DF.

PROGNÓSTICO MATERNO		
	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Óbito	5	4,8 %
<i>Near Miss</i>	34	32,7%
Sem complicações ou complicações leves ou moderadas	65	62,5%
Total	104	100,0%

5.6.2 Prognóstico materno e genótipos

A Tabela 19 resume os achados relativos ao prognóstico materno em relação ao genótipo. O óbito materno ocorreu em três gestantes com anemia falciforme ou $S\beta^0$ -talassemia (60% casos) e em duas pacientes com hemoglobinopatia SC (40%).

NEAR MISS ocorreu em 16 gestantes com anemia falciforme (15,4% casos) e em 18 gestantes com hemoglobinopatia SC (17,3 %).

TABELA 19 - Frequência de Óbito Materno e NEAR MISS em relação aos genótipos

Genótipos	Prognóstico Materno			
	Óbito materno	Near Miss	Sem complicações ou com complicações leve ou moderada	
			Total	
Hb SS ou S β^0 -talassemia	3 (2,9 %)	16 (15,4%)	35 (33,7%)	54 (51,9%)
Hb SC/S β^+ -talassemia	2 (1,9%)	18 (17,3%)	30 (28,8%)	50 (48,1%)
Total	5 (4,8%)	34 (32,7%)	65 (62,5%)	104(100%)

5.6.3 Distribuição de *near miss* e óbito materno entre os genótipos

Complicações pulmonares constituíram a causa principal ou associada de 26 em 39 gestantes (66,7%) nas quais óbito ou *near miss* foi observado. A síndrome torácica aguda grave, com evolução para SARA (síndrome da angústia respiratória aguda do adulto), insuficiência respiratória e ventilação mecânica ocorreu em seis pacientes, quatro casos no grupo I (SS e S β^0 -talassemia) e dois casos no grupo II (SC).

A sepse ocorreu em 17 casos, incluindo aqueles que apresentaram choque séptico devido a complicações pulmonares, onze casos relacionados ao grupo I e seis casos relacionados ao grupo II. Destes, dois casos evoluíram para o óbito, um caso no grupo I (choque séptico devido às complicações pulmonares no 42º dia de puerpério) e um no grupo II (relacionado à sepse devido à pielonefrite).

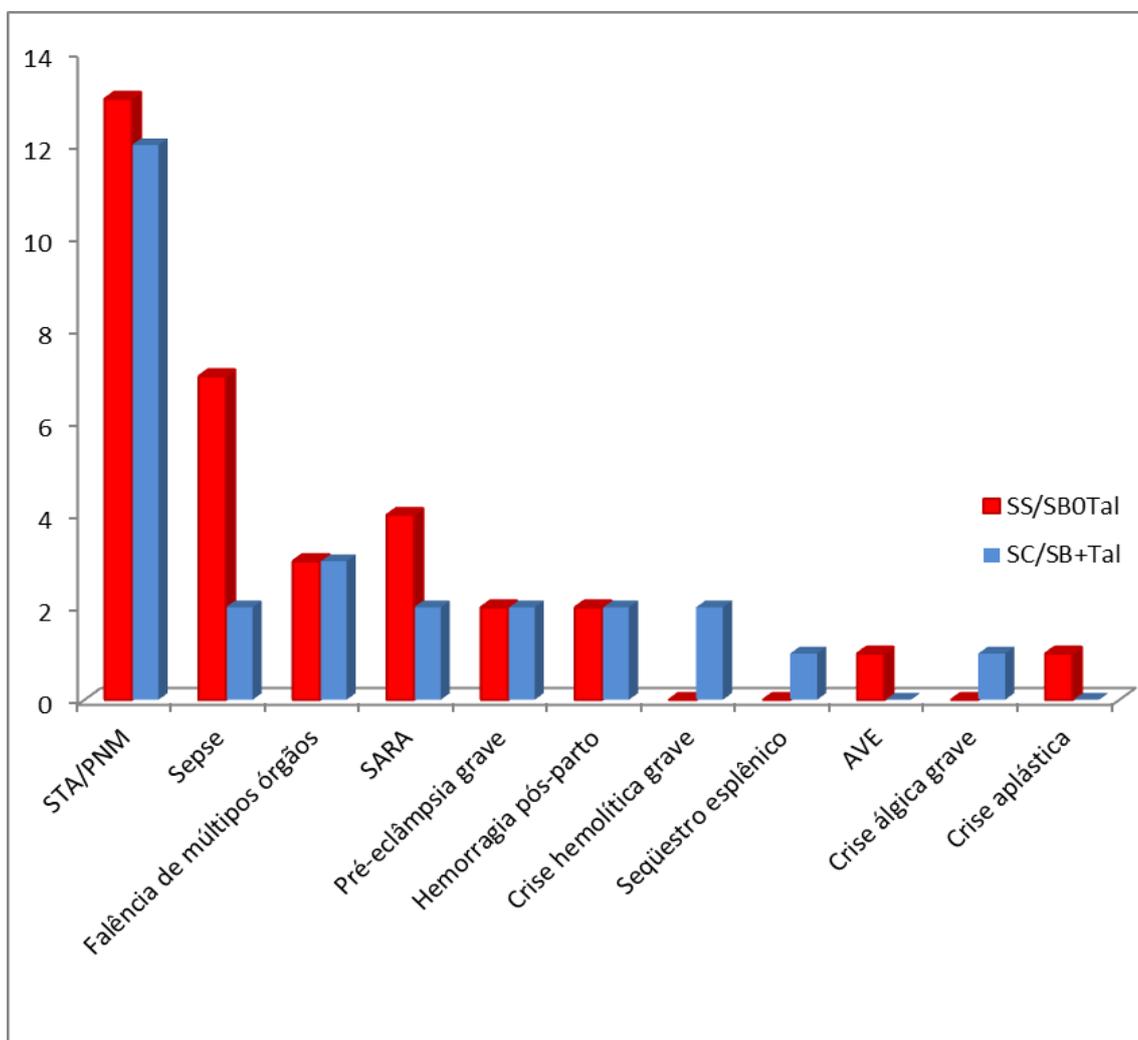
A falência de múltiplos órgãos, com comprometimento hepático, CIVD, insuficiência renal e pulmonar ocorreu em seis casos, três casos no grupo II, ocasionando o óbito em uma paciente e três casos no grupo I, com um óbito. Este último ocorreu em paciente com $S\beta^0$ -talassemia no 10º dia do puerpério.

Em geral, as gestantes apresentaram mais de uma complicação grave. Por exemplo, associação de complicações pulmonares/síndrome torácica aguda com sepse ou falência de múltiplos órgãos (acometimento pulmonar associado com insuficiência renal e ou hepática).

Os óbitos maternos estiveram relacionados com as complicações pulmonares em quatro casos (dois casos de anemia falciforme, um caso de hemoglobinopatia SC e um caso de $S\beta^0$ -talassemia). Um óbito do Grupo II foi decorrente de sepse devido à pielonefrite aguda, com evolução para falência de múltiplos órgãos.

Outras causas de *near miss* foram: pré-eclâmpsia grave em quatro casos, dois casos no grupo I e dois no grupo II, hemorragia pós-parto em quatro casos, três no grupo I e uma no grupo II, crise hemolítica grave ocorreu em dois casos do grupo II, sequestro esplênico grave no grupo II e crise algica de difícil controle, também no grupo II. Acidente vascular encefálico ocorreu em gestante com HbSS após decesso fetal na 27ª semana de gestação. Crise aplástica aguda ocorreu em uma gestante com HbSS, apresentando anemia aguda, reticulopenia e teste molecular positivo para parvovírus (eritrovírus B19). O gráfico 6 ilustra esses achados.

GRAFICO 6 – Causas de *near miss* e óbito materno entre os genótipos



STA/PNM: Síndrome Torácica Aguda/Pneumonia; SARA: Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto; AVE: Acidente Vascular Encefálico.

5.6.4 Análise univariada dos preditores de prognóstico materno

Os fatores preditores analisados separadamente para os dois genótipos incluídos na análise multivariada foram: mediana da hemoglobina basal ($p=0,07$), mediana do VCM (volume corpuscular médio) basal ($p=0,05$) e mediana dos leucócitos basais ($p=0,12$), (Tabela 20).

Na tabela 21 apresentam-se os outros fatores testados para *NEAR MISS* ou Óbito Materno (*Near miss/óbito*). Os fatores que foram então incluídos na análise multivariada, conforme já referido na metodologia estatística foram: idade superior à mediana ($p=0,22$), menarca > 14 anos ($p=0,03$), paridade > 1 ($p=0,17$) e hipoxemia basal ($p=0,05$).

As tabelas 22 e 23 demonstram que não houve associação estatisticamente significativa entre *Near miss/óbito* e os haplótipos do gene β^S , tanto nas gestantes SS como nas SC.

Entre as variáveis contínuas com distribuição não-gaussiana, a idade mais avançada da gestante ($p=0,22$), a idade mais avançada à menarca ($p=0,03$) associaram-se à ocorrência de *near miss/óbito* (valores de p obtidos pelo teste de Mann-Whitney). Como consequência do nível estabelecido na metodologia estatística ($p\leq 0,25$), foram incluídas no modelo multivariado, pois as duas já o haviam sido quando analisadas de forma dicotomizada como referido no parágrafo anterior.

TABELA 20 - Análise univariada de variáveis hematológicas preditoras do óbito materno ou *near miss* (*Nearóbito*)*

Preditores do <i>Nearmiss</i> ou Óbito materno	Valores abaixo da mediana		Valores acima da mediana		Total		p	RR	IC 95%
	n	%	n	%	n	%			
Hb fetal									
<i>Near óbito</i> presente	20	32,8	19	44,2	39	37,5	0,24	1,6	(0,7 - 3,6)
<i>Near óbito</i> ausente	41	67,2	24	55,8	65	62,5			
Hb basal									
<i>Near óbito</i> presente	24	46,2	15	28,8	39	37,5	0,07	2,1	(0,9 - 4,8)
<i>Near óbito</i> ausente	28	53,8	37	71,2	65	62,5			
VCM basal									
<i>Near óbito</i> presente	14	28,0	25	47,2	39	37,9	0,05	2,3	(1,0 - 5,2)
<i>Near óbito</i> ausente	36	72,0	28	52,8	64	62,1			
Leucócitos basais									
<i>Near óbito</i> presente	16	30,2	23	45,1	39	37,5	0,12	1,9	(0,8 - 4,2)
<i>Near óbito</i> ausente	37	69,8	28	54,9	65	62,5			
Plaquetas basais									
<i>Near óbito</i> presente	19	36,5	20	38,5	39	37,5	0,84	1,1	(0,5 - 2,4)
<i>Near óbito</i> ausente	33	63,5	32	61,5	65	62,5			
Reticulócitos basais									
<i>Near Óbito</i> presente	20	38,5	19	36,5	39	37,5	0,84	0,9	(0,4 - 2,0)
<i>Near Óbito</i> ausente	32	61,5	33	63,5	65	62,5			

*As medianas de cada variável hematológica foram calculadas para o grupo I (SS e S β^0 -talassemia) e para o grupo II (SC e S β^+ -talassemia) e então realizado o teste de associação (Qui-quadrado) de *near miss*/óbito com valores acima e abaixo da mediana, considerados os dois grupos conjuntamente

TABELA 21- Análise univariada de fatores preditores do óbito materno e Near Miss (NearÓbito)

<i>Nearóbito</i> presente	Hb SS		Hb SC		p*
	N	%	N	%	
Idade Mediana (>25anos)	10	38,5	13	48,1	0,22
Adolescente	2	40,0	1	16,7	0,45
Aloimunização pré- <i>nearmiss</i> /óbito	7	43,8	2	28,6	0,78
Menarca > 14 anos	15	46,9	3	42,9	0,03
Paridade > 1	10	40,0	11	50,0	0,17
Nºtransfusões > 2 pré <i>nearmiss</i> /óbito	6	27,3	0	0	0,31
Crise algica pré- <i>nearmiss</i> /óbito	16	38,1	9	45,0	0,32
Infecção urinária	9	39,1	10	43,5	0,49
Saturação basal < 94%	9	56,3	0	-	0,05
Pré-eclâmpsia pré- <i>nearmiss</i> /óbito	0	0	1	5,0	0,39
Presença de α -talassemia	7	35	1	11,1	0,40

*Teste de Cochran (Qui-quadrado de independência condicional)

TABELA 22 – Associação entre haplótipos do gene da cadeia β globina e risco de *near miss* ou óbito materno (*nearmiss/óbito*) em gestantes com anemia falciforme (HbSS)

Haplótipos do gene β^S	<i>Near miss/óbito</i> presente		p*
	n	%	
CAR/CAR	5	50,0	0,24
Benin/Benin	4	44,4	
CAR/Benin	5	22,7	

*Teste do Qui-quadrado para heterogeneidade

TABELA 23 - Associação entre haplótipos do gene da cadeia β globina e risco de *near miss* ou óbito materno (*nearmiss/óbito*) em gestantes com hemoglobinopatia SC (HbSC)

Haplótipos do gene β^S	<i>Near miss/óbito</i> presente		p*
	n	%	
CAR/Atp	5	20,8	0,81
Benin/Atp	7	44,4	

5.6.5 Análise multivariada dos fatores preditivos de óbito materno ou *near miss*

Na tabela 24 encontra-se o modelo final de associação de *NEAR MISS* ou ÓBITO (*nearmiss/óbito*) com as diversas variáveis que, na análise univariada, apresentavam associação significativa ao nível de $p \leq 0,25$.

O número de gestantes incluídas na análise multivariada foi de 94 porque dez gestantes não apresentavam valores para todas as variáveis, como exige o modelo.

Conforme se pode depreender da tabela 24, ter paridade acima de 1 foi associado com *near miss/óbito*. O risco relativo foi 2,6 vezes superior ao do grupo de gestantes com paridade igual a 1 (IC 95% 1,03 - 6,5; $p=0,04$). Da mesma forma, hipoxemia basal abaixo de 94% associou-se significativamente com *near miss/óbito*. O risco relativo foi 4,3 vezes superior à das gestantes que não tinham hipoxemia (IC 95% 1,1 - 16,97; $p=0,04$). Finalmente, VCM (volume corpuscular médio) basal acima da mediana também se associou significativamente com *near miss/óbito*. O risco relativo foi 3,1 vezes superior ao daquelas com VCM mais baixo (IC 95% 1,2 - 7,7; $p=0,02$).

TABELA 24 - Análise multivariada* de fatores prognósticos para óbito materno ou *near miss* em gestantes com DF

Fatores	n	Risco Relativo*	95% Intervalo Confiança	Valor p
Genótipo	94	1,8	0,64 – 5,13	0,26
Mediana VCM basal	94	3,1	1,21 – 7,73	0,02
Paridade > 1	94	2,6	1,03 – 6,52	0,04
Saturação basal <94%	94	4,3	1,09 – 16,97	0,04

*Análise por regressão logística, método Stepwise backward com critério de entrada das variáveis que apresentaram $p \leq 0,25$ e remoção de uma a uma até que só permaneceram no modelo final variáveis com $p \leq 0,05$.

6 DISCUSSÕES

6 DISCUSSÕES

Este estudo teve como objetivo principal verificar a evolução clínica das gestantes com doença falciforme, com enfoque principal no risco de morte e complicações maternas graves/*near miss*. Os estudos anteriores, apesar de relatarem complicações clínicas, eram, na maioria das vezes, retrospectivos e com enfoque principal sobre os resultados fetais. Outra característica do presente estudo é a comparação da evolução clínica dos dois principais genótipos da doença falciforme encontrados em nosso meio, anemia falciforme (HbSS) e hemoglobinopatia SC.

O aumento da frequência das complicações nas gestações de pacientes com doença falciforme já é bastante conhecido. Há aumento da frequência de cesarianas, de partos pré-termos, de crescimento intrauterino restrito e baixo peso, principalmente em gestantes com forma homozigótica da doença (HbSS). Há, também, aumento de crises vaso-oclusivas, mais frequentes no terceiro trimestre e puerpério, e de síndrome torácica aguda, com expressiva morbimortalidade materna.⁷⁵⁻¹⁰³

As gestantes com doença falciforme apresentaram número elevado de complicações, sendo que 60,6% delas tiveram pelo menos uma internação hospitalar não relacionada à assistência ao parto, abortamento ou puerpério. O grupo da anemia falciforme (grupo I) apresentou mais frequência de internações, do que o grupo da hemoglobinopatia SC - grupo II. As principais causas de internação foram por crises vaso-oclusivas, infecções associadas e complicações pulmonares. Esses resultados foram comparáveis aos da literatura.⁸⁷⁻⁹²

No nosso estudo, 64% das gestantes tiveram pelo menos uma crise álgica durante a gestação. A frequência de crises álgicas durante a gestação foi maior no grupo I (77,8%), com risco três vezes superior ao do grupo II ($p=0,003$, IC 1,5 – 8,2). No tratamento de crises vaso-oclusivas foram administrados hidratação oral e venosa, analgésicos, incluindo morfina, quando apropriados. Já no puerpério, não houve diferença significativa entre os grupos. Estudos anteriores relataram incidência de crises vaso-oclusivas entre 20 e 50% das gestantes.⁸⁷⁻¹⁰⁰ O achado de frequência maior em nosso estudo do que a descrita na literatura pode ser explicada pelos critérios de classificação, pois a maioria dos estudos classificou as crises vaso-oclusivas como aquelas que necessitaram de uso de narcóticos, enquanto no presente estudo, a crise álgica foi definida como aquela em que houve procura de assistência médica, com necessidade de hidratação e analgesia venosa.

As infecções foram semelhantes em ambos os grupos. A infecção urinária, incluindo bacteriúria assintomática, foi a mais comum, correspondendo a 44,2% dos casos, resultados semelhantes aos descritos por alguns autores.^{89,91} Nosso estudo apresentou maiores taxas de infecções urinárias do que outros estudos,^{87,91,89,92,93,98,99,101} porque incluiu também aquelas que apresentaram bacteriúria assintomática. A etiologia mais comum das infecções do trato urinário (ITU) foi bactérias gram-negativas, como ocorre nas ITUs, em geral. A sepse esteve presente em 16,3% dos casos, 20,4% no grupo da anemia falciforme e 12,0% no grupo da hemoglobinopatia SC. Uma das gestantes com hemoglobinopatia SC apresentou ITU, não procurou prontamente assistência médica e evoluiu com sepse, culminando com várias complicações, incluindo decesso fetal e óbito materno. Esses dados reforçam a necessidade de monitoramento para ITU em gestantes com doença falciforme, incluindo a urocultura como exame imprescindível na assistência pré-natal dessas mulheres.

As transfusões durante a gestação foram mais comuns no grupo da anemia falciforme. Anemia sintomática relacionada a complicações variadas foi a indicação mais comum para a transfusão. Como já definido anteriormente por Koshy *et al*,⁸⁷ em estudo prospectivo e randomizado, a profilaxia transfusional não apresenta diminuição significativa da morbimortalidade materno-fetal, aumenta o risco de reações transfusionais, aloimunização e predispõe à hemossiderose. A única vantagem encontrada nesse estudo foi a diminuição da frequência de episódios vaso-oclusivos dolorosos. Na rotina utilizada em nossos serviços indicamos transfusão sanguínea em gestantes com anemia falciforme cujo nível de hemoglobina esteja inferior a 6 – 7 g/dL, dependendo da situação clínica vivenciada pela paciente, como sintomas clínicos, complicações ou se o nível de hemoglobina cai 2g/dL em relação aos níveis basais. Em pacientes com hemoglobinopatia SC, indica-se a transfusão quando há queda de hematócrito superior a 20% em relação aos valores basais, associada a sintomas. Mesmo com esses critérios mais “rígidos”, 62,5% das gestantes necessitaram, de, pelo menos, uma transfusão de sangue simples. Exsanguíneo-transfusão foi necessária em um quinto das gestantes, principalmente na vigência de síndrome torácica aguda e acidentes vasculares cerebrais. Uma gestante desenvolveu acidente vascular encefálico após perda fetal e outras três receberam hipertransfusões como profilaxia secundária de evento cerebral ocorrido antes da gestação. A conduta do nosso serviço era, sempre que possível, indicar hemácias deleucotizadas e fenotipadas para os antígenos C, D, E e Kell, que são os mais imunogênicos. Os nossos resultados da frequência das transfusões foram semelhantes aos estudos anteriores, com uma frequência maior no Grupo I.^{87, 89, 92,103}

A aloimunização anterior à gestação foi identificada em 22,1% das pacientes do presente estudo. Esses valores são mais elevados do que os 9,9% encontrados por Murao *et al*⁶⁰, em estudo realizado na Fundação Hemominas, que incluiu, entretanto, todo o tipo de pacientes, inclusive crianças, e não apenas gestantes. Relatos em gestantes encontraram valores de 20 e 30%.^{87,111}

O risco elevado de aloimunização deve-se, principalmente, à dificuldade em se encontrar sangue compatível em situações de gravidade que exigem transfusões mais urgentemente, como no caso de anemia aguda, síndrome torácica aguda, crise aplástica, acidente vascular encefálico, situações que ocorreram em muitas gestantes e puérperas aloimunizadas. Por outro lado, transfusões com estudo de compatibilidade fenotípica reduzida (por exemplo, apenas grupo ABO e antígeno D do sistema Rh) podem induzir a reações transfusionais graves, como a reação hiperhemolítica⁵⁹, sendo crucial fazer o diagnóstico a tempo, pois a transfusão pode perpetuar a hemólise e piorar o grau de anemia e risco de óbito, se não tratada a tempo com corticoterapia e/ou imunoglobulina. Uma gestante do presente estudo sofreu crise aplástica transitória por parvovírus e, desenvolveu anemia hemolítica autoimune, após ter recebido várias transfusões. Essa gestante já apresentava aloimunização grave, com presença de vários anticorpos irregulares, auto-anticorpos e, Coombs direto positivo. Necessitou receber diversas transfusões de hemácias fenotipadas. A corticoterapia instituída determinou melhora clínica e hematológica, porém, evoluiu para abortamento espontâneo na 19ª semana de gestação. É, portanto, fundamental avaliar criteriosamente a indicação de transfusão de sangue, pois apesar de todos os cuidados tomados, não é possível excluir o risco da aloimunização por antígenos mais “raros” e isso poderá repercutir no futuro dessa mulher.

Além de ser detectado aumento das crises vaso-oclusivas, de infecções e de aloimunização, notou-se um aumento considerável de complicações pulmonares e de outras muito graves, classificadas como *NEAR MISS*. A principal causa de óbito materno ou de *NEAR MISS*, neste estudo, foi a síndrome torácica aguda, com risco semelhante para gestantes com hemoglobinopatia SC e anemia falciforme. Estudos mais antigos já identificavam aumento da taxa de mortalidade em gestantes com hemoglobinopatia SC, principalmente no terceiro trimestre e puerpério. Pritchard *et al*, em 1973, descreveram sintomas respiratórios e sinais sugestivos de embolia por tecido necrótico, culminando com o óbito de duas gestantes com hemoglobinopatia SC.⁸¹ A literatura mostra resultados discordantes no que se refere à gravidade relativa de complicações em gestantes com hemoglobinopatia SC e HbSS.^{92,95} Alguns relatos sugeriam que mulheres com

hemoglobinopatia SC, por apresentarem um curso clínico mais benigno e sobrevida mais longa, tinham maiores riscos de expor ao stress da gestação e uma taxa de mortalidade elevada, até de 9%.^{133,134}

O termo “Síndrome Torácica Aguda” reflete a dificuldade de se distinguir infiltrado pulmonar (pneumonia viral ou bacteriana) de outras condições que podem ocorrer na doença falciforme, incluindo necrose de medula óssea seguida de embolia gordurosa, infarto pulmonar pela oclusão da microvasculatura pulmonar ou tromboembolismo pulmonar. Infecção bacteriana é diagnosticada pela cultura de patógeno no escarro ou sangue, mas essas culturas são negativas na maioria dos casos. Distinguir tromboembolismo de oclusão da microvasculatura utilizando exames diagnósticos de imagem, como a tomografia de tórax ou cintilografia de tórax, é difícil, pois os achados são praticamente idênticos. Os infiltrados pulmonares envolvem múltiplos lobos e a recorrência é comum, sendo difícil a classificação precisa devido à variabilidade do quadro clínico e ao potencial de progressão rápida, desde uma hipóxia leve a insuficiência respiratória aguda. Pode evoluir para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), com insuficiência de múltiplos órgãos em consequência da oclusão da microvasculatura sistêmica, pela hemoglobina S polimerizada, ocasionando efeitos deletérios no fluxo sanguíneo e da função pulmonar com considerável morbimortalidade.^{26,32,69}

As complicações pulmonares ocorreram na mesma proporção em ambos os genótipos principais, com frequência de 30,8%. A síndrome torácica aguda foi a maior causa de morte em nosso estudo, seguida de septicemia e falência de múltiplos órgãos.

As complicações pulmonares ocorreram, predominantemente, no terceiro trimestre e puerpério. No primeiro trimestre de gestação, ocorreu somente em um caso de gestante com anemia falciforme, após abortamento na sexta semana de gestação. Os dois casos que ocorreram no segundo trimestre da gestação foram pacientes com diagnóstico de anemia falciforme, uma gestante na 19ª semana de gestação, que teve infecção por eritrovírus B19 e, após o aborto, síndrome torácica aguda. O outro caso ocorreu na 20ª semana de gestação, sendo que a gestante foi internada com crise algica grave e evoluiu para síndrome torácica aguda, decesso fetal, insuficiência respiratória grave e óbito. Algumas pacientes da presente casuística apresentaram rápida evolução para síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), sobrevivendo o óbito em dois casos, apesar do tratamento e cuidados intensivos.

É fundamental que se suspeite dessa síndrome o mais precocemente possível para que antibioticoterapia de amplo espectro e, se necessário, exsanguíneo-transfusão parcial sejam prontamente instituídas.

As complicações pulmonares foram mais frequentes em relação aos outros estudos.^{89,93,98,101,103} Isso provavelmente se explica pelo fato do caráter prospectivo do nosso estudo, no qual dados clínicos mais frequentemente são registrados do que em estudos retrospectivos.

A medida mais importante utilizada na condução da síndrome torácica aguda parece ser a exsanguíneo-transfusão parcial. O efeito imediato e benéfico da transfusão é aumentar o nível de hemoglobina A e diminuir o de HbS, reduzindo a hipóxia e a proporção de células falciformes. Importante evitar e tratar os fatores que precipitam a falcização microvascular, tais como hipóxia, hipotermia, acidose, desidratação, stress e infecções.^{29,36}

A indicação de transfusão simples ou exsanguíneo-transfusão dependerá do nível de hemoglobina e da gravidade da complicação. A transfusão simples pode ser suficiente na anemia grave, sem outras complicações. Já a exsanguíneo-transfusão é recomendada nos casos de síndrome torácica aguda, insuficiência de múltiplos órgãos e complicações neurológicas.^{57,58,106,107,135} Outras vantagens da exsanguíneo-transfusão incluem a rápida reposição de hemácias sem alterar a viscosidade sanguínea e evitar a sobrecarga de ferro e volume. Bellina e Bickers¹³⁶ opinam que o hematócrito de 25% seria o valor mais elevado aceito para a realização da transfusão simples, já que utilizando esse parâmetro não haveria risco maior de elevação significativa da viscosidade sanguínea. Após esse ser excedido, a viscosidade aumenta rapidamente, intensificando a vaso-oclusão e diminuindo a liberação de oxigênio para os tecidos.

A apresentação clínica da síndrome torácica aguda depende dos fatores etiológicos, como infecções virais, bacterianas e infartos pulmonares; contudo, em cerca de 46% dos casos não são identificados fatores etiológicos claros, como no estudo de Vichinsky *et al*, 2000.³¹ Vaso-oclusão na microvasculatura pulmonar, levando a infartos pulmonares parenquimatosos, infarto da medula óssea e embolização contribuem para falcização, hipóxia e isquemia. Infecções por *Chlamydia*, *Mycoplasma* e viroses podem exercer papel significativo na patogênese.^{30,31}

Vários autores anteriormente relataram incidência aumentada de embolismo e infarto pulmonar, frequentemente fatal, em gestantes com hemoglobinopatia SC e anemia falciforme.

Essas complicações podem ocorrer a qualquer tempo durante a gestação, parto e puerpério, porém são mais comuns no terceiro trimestre e puerpério.^{35, 36,81,133-138} Pode ser a primeira manifestação da doença em pacientes oligossintomáticas, como em gestantes com hemoglobinopatia SC³⁶ e S β^+ -talassemia.³⁵ O risco de morte materna é maior durante o terceiro trimestre e puerpério.¹³⁸ Isso se acredita ser secundário a modificações hormonais, estado de hipercoagulabilidade e aumento de susceptibilidades a infecções durante esse período.¹¹⁴

A pré-eclâmpsia foi encontrada em 12,5% das gestantes com doença falciforme, resultados semelhantes aos descritos por outros autores que encontraram 10% a 20%.⁸⁷⁻¹⁰³ Os estudos são conflitantes com relação à prevalência da pré-eclâmpsia em gestantes com doença falciforme. Alguns mostram aumento na incidência,^{94,101,102} enquanto outros não encontram aumento significativo.^{87,95,103} Deve-se estar atento para as características da população a ser estudada e a fim de evitar viés de seleção do grupo controle. A maioria dos estudos epidemiológicos registra prevalência entre 5 e 8% em mulheres sem doença falciforme.¹³⁹

No presente estudo, não se constatou diferença de prevalência entre os dois genótipos com relação à pré-eclâmpsia. Não foram consideradas em pré-eclâmpsia, pacientes que apresentavam hipertensão no momento de crise vaso-oclusiva grave, pois, muitas vezes, essas alterações são secundárias às complicações da doença falciforme e muitas dessas gestantes já apresentam proteinúria secundária a lesões renais pré-existentes. Importante fazer o acompanhamento da proteinúria e se ocorrer aumento significativo da mesma, associado à hipertensão arterial após vinte semanas de gestação, sem crise vaso-oclusiva concomitante, diagnostica-se pré-eclâmpsia. Em geral, pacientes com doença falciforme apresentam valores de pressão arterial basais mais baixos que a referência para a idade. Deve-se ficar atento quando houver elevação da pressão arterial, mesmo em níveis considerados “normais” para pessoas sem doença falciforme. Pré-eclâmpsia grave como causa de *near miss*, foi identificada em duas gestantes, uma com hemoglobinopatia SC, que teve aborto na 23ª semana de gestação, com feto pesando 263 gramas, e outra com anemia falciforme (HbSS), na 34ª semana de gestação. Nenhuma delas apresentava-se com crise vaso-oclusiva. Ter pré-eclâmpsia antes do *near miss* não se constituiu variável preditiva de *near miss*/óbito.

É sabido que níveis elevados de hemoglobina fetal reduzem a incidência de crises, como relatados em outros estudos,^{91,97,101} porém, no presente estudo isso não foi constatado. A explicação poderia ser as diferenças na expressão fenotípica da anemia falciforme (SS) entre

diversas populações, determinada por haplótipos distintos ou coexistência de α -talassemia, entre outros fatores.¹⁰¹

Os haplótipos do gene β^S Benin e Bantu (CAR) não se associaram significativamente com o *nearmiss*/óbito no presente estudo. Belisário *et al*¹⁹ também não encontraram diferenças significativas nas manifestações clínicas dos haplótipos em crianças com anemia falciforme. Em nosso meio, os haplótipos que classicamente se associam com pior prognóstico são os mais prevalentes, como o haplótipo CAR e Benin, reflexo da origem dos escravos vindos para Minas Gerais. São raríssimos no Brasil os haplótipos considerados de melhor prognóstico, como Árabe/Indiano e Senegal.

A co-herança de alfa-talassemia também não associou ao *nearmiss*/óbito no presente estudo. O estudo de Virchinsky *et al*³¹ igualmente não encontrou associação de proteção da alfa-talassemia para síndrome torácica, assim como o estudo de Smith *et al*⁹⁰, do Estudo Americano Cooperativo de DF.

A hemorragia pós-parto como causa de *nearmiss*/óbito ocorreu em quatro puérperas com DF, sendo três com HbSS e uma com SC. A literatura também não mostra um aumento na incidência de hemorragia pós-parto nessas pacientes.⁹⁴

As pacientes classificadas como tendo apresentado *near miss* apresentaram, em muitos casos, mais de um critério, como sepse, complicações pulmonares e comprometimento sistêmico. Uma gestante do grupo da anemia falciforme apresentou várias complicações de *near-miss*, como acidente vascular encefálico após decesso fetal, STA e sepse. Ela necessitou receber várias exsanguíneo-transfusões e ser mantida em regime profilático transfusional posteriormente. Essa paciente engravidou novamente e, com monitorização contínua, conseguiu evoluir satisfatoriamente e ter uma criança saudável.

O sequestro esplênico agudo é complicação pouco frequente em adultos com doença falciforme, mas pode ocorrer naqueles com esplenomegalia persistente, como hemoglobinopatia SC e $S\beta^+$ -talassemia. No presente estudo, a frequência de esplenomegalia foi de 20% nas gestantes com hemoglobinopatia SC. A esplenomegalia foi detectada em apenas uma paciente com anemia falciforme e em outra com $S\beta^0$ -talassemia. Apenas uma paciente com hemoglobinopatia SC apresentou sequestro esplênico agudo no puerpério, com melhora clínica após hemotransfusão.

A incidência de trombose venosa foi de 3,8%, todas quatro casos com HbSS. Estudos anteriores já relatavam incidência aumentada de TVP em gestantes com doença falciforme.⁹⁴ Essa prevalência é elevada, em relação à TVP na população geral de gestantes, nas quais a prevalência situa-se entre 0,05 e 0,3 %.¹⁴⁰ Isso demonstra que o estado de hipercoagulabilidade da doença falciforme, associado com as mudanças fisiológicas da gravidez, aumenta a incidência de trombose venosa profunda.²⁸

Ferropenia ocorreu em 10% dos casos, mais comum no grupo da hemoglobinopatia SC (e apenas em um caso de paciente com anemia falciforme que não havia recebido transfusões). Como relatado por Rodrigues *et al*¹¹⁰, a prevalência de ferropenia em lactentes é mais elevada naqueles que nunca receberam transfusões e naqueles com HbSC. A reposição com ferruginosos, em gestantes com doença falciforme deve ser sempre precedida por exames da cinética de ferro, para avaliação da repleção desse elemento.

A mortalidade no presente estudo foi considerada elevada em relação a estudos mais recentes, porém, a maioria deles foi retrospectivo e baseado em centros especializados de tratamento da doença falciforme. Asnani *et al* (2011),¹⁰⁴ em estudo jamaicano recente, ressaltaram expressiva mortalidade entre gestantes com doença falciforme. A razão de mortalidade materna foi 7 a 11 vezes superior ao encontrado na população geral, com 41% das mortes atribuídas à doença falciforme. A mortalidade do presente estudo foi de 4,8%, sendo considerado muito elevado em relação aos estudos recentes, mas as gestantes foram acompanhadas por vários serviços de Pré-Natal de Alto Risco e não apenas nos dois centros com maior experiência (Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Odilon Behrens); além disso, três gestantes procuraram os serviços com o quadro clínico já grave. Importante que haja treinamento da equipe sobre a fisiopatologia da doença e reconhecimento precoce da síndrome torácica aguda e demais complicações da doença, a fim de que se possa fazer o tratamento precoce. Crucial que as gestantes tenham conhecimento e educação sobre a doença falciforme, a fim de que possam evitar fatores desencadeantes da crise vaso-oclusiva e que procure imediatamente suporte hospitalar no início dos sintomas.

A taxa de mortalidade materna foi similar à dos Estados Unidos até o início da década de 1970⁷⁸⁻⁸¹, mas, como já assinalado, estudos mais recentes não registram mortalidade excessiva, apesar da maioria serem estudos retrospectivos ou de únicos centros especializados em doença falciforme.^{86,89} Na África, as taxas de mortalidade variam de 7 a 12%, refletindo serviços mais limitados e perda de cuidados pré-natais.^{88,99}

A frequência de cesariana no grupo da anemia falciforme foi significativamente superior (75,9%) à do grupo da hemoglobinopatia SC (58,0%). As cesarianas seguiram indicações obstétricas, por complicações da doença ou por comprometimento fetal, constatado por meio de monitoração fetal, conforme preconizado pelo protocolo obstétrico. A taxa de cesariana foi superior aos outros estudos de outros países, porém, concordante com o estudo brasileiro de Nomura *et al.*¹⁰³ Deve-se ressaltar, também, que 14 gestantes (13,5%) do presente estudo apresentavam necrose avascular de fêmur, que é uma indicação formal para realização de cesariana.

Nas últimas décadas, têm ocorrido avanços na condução da doença falciforme e dos cuidados obstétricos e perinatais. A gravidez para essas pacientes, contudo, ainda é caracterizada por taxas elevadas de complicações e morbimortalidade ainda elevada, com expressiva taxa de “*near miss*” e óbito materno. Os dados do presente estudo confirmam que pacientes com anemia falciforme (HbSS) têm risco aumentado de complicações maternas, tais como crises álgicas durante a gestação, admissões hospitalares pré-termo, transfusões pré-parto e conseqüentemente, mais risco de aloimunização. A principal contribuição do presente estudo é demonstrar que pacientes com hemoglobinopatia SC, embora possam ser oligossintomáticas antes do período gestacional, apresentam risco materno elevado para *Near Miss* e óbito materno durante a gestação, à semelhança de pacientes com anemia falciforme.

Pacientes com hemoglobinopatia SC possuem taxas habituais de parto pré-termo e de recém-nascidos com baixo peso, porém, apresentam risco semelhante ao das pacientes com anemia falciforme para complicações infecciosas, crises álgicas e complicações pulmonares/síndrome torácica aguda.

Menarca tardia associou-se, na análise univariada, com *nearmiss/óbito*, provavelmente significando maior nível de comprometimento orgânico, isto é, o atraso da maturação sexual pode ser indício de maior gravidade clínica da doença e, portanto, sugerindo maior susceptibilidade às complicações e risco mais elevado de *near miss* e óbito materno. A idade média da menarca é mais baixa entre pacientes indianas devido aos níveis mais elevados de hemoglobina fetal quando comparados com pacientes da Jamaica e de outros países, refletindo manifestações menos graves da doença.^{76,77}

Com relação às variáveis hematológicas, várias delas associaram-se ao *nearmiss/óbito* na análise univariada, como verificado por outros estudos.¹⁴¹⁻¹⁴³ Apenas a macrocitose (VCM

aumentado) persistiu como variável significativa na análise multivariada, apresentando um risco três vezes superior de desenvolver *nearmiss/óbito* materno, aquelas gestantes que apresentavam VCM superior à mediana. É possível que a macrocitose seja reflexo de hemólise mais intensa, ocasionado por quadro clínico mais grave.

A saturação de oxigênio basal, em níveis inferiores aos normais, associou-se significativamente com *nearmiss/óbito* materno, com um risco quatro vezes superior de apresentar *near miss* ou óbito materno as pacientes com HbSS que apresentavam hipoxemia basal. Isso é condizente com a prática clínica, pois pacientes que apresentam hipoxemia basal apresentam doença mais grave. Por isso, é importante a determinação da saturação basal dessas mulheres quando do início do pré-natal, já que pode ser um marcador de gravidade da doença e prováveis complicações.

Em nosso estudo identificamos a paridade maior que um como fator de risco maior que duas vezes para *nearmiss/óbito*. A razão pela qual esse aumento da paridade se associou significativamente com *nearmiss/óbito* não é clara. Uma das hipóteses que poderia ser aventada seria o fato de que as alterações fisiológicas que a gravidez impõe ao organismo materno poderiam determinar mais risco à gestante com doença falciforme e este risco é maior proporcionalmente ao número de gestações, associado com outras complicações decorrentes da doença. Embora as taxas de mortalidade materna e perinatal tenham se reduzido significativamente nas últimas décadas, a doença falciforme permanece associada com aumento do risco de complicações materno-fetais. Esses achados confirmam que devemos monitorizar todos pacientes com doença falciforme durante a gravidez, considerando-a de alto risco. As recomendações de acompanhamento estão focadas na monitorização cuidadosa para complicações hematológicas, obstétricas, fetais e reconhecimento precoce das complicações da doença falciforme. A via de parto, em geral, é de indicação obstétrica. Mas no acompanhamento do trabalho de parto e parto dever-se-ão tomar as precauções para prevenção de vaso-oclusão, como controle da dor, manutenção do aquecimento, evitando a hipotermia, acidose e hipoxemia. As transfusões estão indicadas para os eventos agudos e graves durante as complicações da gravidez, acentuadas pelas alterações da doença falciforme. Considerar o uso da exsanguíneo transfusão parcial para o tratamento da síndrome torácica aguda, de forma mais precoce, no início dos sintomas, com acompanhamento por hematologistas, obstetras, clínicos e intensivistas trabalhando em conjunto.

Importante fazer a orientação genética, abordagem educacional a essas mulheres sobre a sua doença e complicações antes que elas venham a engravidar; adverti-las sobre medidas de controle e acompanhamento ginecológico capacitado para contracepção adequada e individual, se essa for a opção das pacientes. É fundamental que haja treinamento das unidades básicas de saúde para que possam acompanhá-las desde o período da adolescência e que essas pacientes possam planejar uma gravidez quando estiverem preparadas para tal. A gestação na doença falciforme, frequentemente, conduz a morbidade materno-fetal significativa. Por essa razão a contracepção, ao permitir a realização de planejamento familiar adequado, constitui fator importante no cuidado à saúde de mulheres com a doença. A decisão sobre qual método contraceptivo adotar dependerá de análise conjunta entre o médico e a paciente, levando em consideração as modalidades disponíveis, preferências pessoais, o nível de entendimento da paciente e as circunstâncias individuais.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵

Uma vez ocorrendo a gravidez, a gestante com doença falciforme deverá ser acompanhado em serviço de pré-natal especializado, com acompanhamento por equipe multidisciplinar, incluindo obrigatoriamente o hematologista, no intuito de detectar alterações precoces de descompensação e encaminhamento ao hospital treinado em urgência em doença falciforme. Os resultados do presente estudo são concordantes com relatos de morbidade em gestantes com doença falciforme conduzidos nas décadas passadas. Avanços no acompanhamento de pacientes pediátricos com doença falciforme ajudam no prolongamento de sua vida, resultando em mais mulheres alcançando a idade reprodutiva. Abordagem multidisciplinar é requerida para a condução de gestantes com doença falciforme. Diante dos dados apresentados, é inquestionável que essas pacientes devam ser acompanhadas por profissionais interessados e treinados em detectar e tratar precocemente as complicações da DF, não sendo suficiente apenas que o pré-natal seja de Alto-Risco, mas também, com treinamento nas complicações próprias da doença. É necessário que o hospital tenha suporte hemoterápico, com realização de exsanguíneo-transfusão, dependendo da situação clínica. A identificação ou mesmo a suspeita de infecção, complicações pulmonares, crise álgica moderada ou deterioração hematológica deverá ser causa de hospitalização imediata dessas gestantes. É necessário o trabalho conjunto e presença constante do hematologista no atendimento de tal forma que elas possam ter todo suporte necessário para o seu tratamento, no intuito de reduzir a taxa de mortalidade e de complicações graves.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- As gestantes com doença falciforme tiveram mediana de idade semelhante em ambos os grupos (25 anos), sendo que a anemia falciforme apresentou idade à menarca mais tardia significativamente (mediana de 14,8 anos), em relação ao grupo da hemoglobinopatia SC (mediana de 13,1 anos). A co-existência de α -talassemia foi de 30.6% entre as gestantes com DF. Em nosso meio, os haplótipos que classicamente se associam com pior prognóstico são os mais prevalentes, como o haplótipo CAR e Benin, não encontramos aqueles considerados de bom prognóstico.
- Gestantes com doença falciforme apresentaram frequência mais elevada de complicações no terceiro trimestre e puerpério, corroborando estudos anteriores. As principais complicações foram crises vaso-oclusivas, infecções e complicações pulmonares/síndrome torácica aguda;
- Gestantes com anemia falciforme (HbSS) apresentaram, em relação às pacientes com HbSC, frequência mais elevada de crises vaso-oclusivas no pré-parto, de aloimunização, de transfusões, de parto pré-termo e de cesariana;
- A incidência de trombose venosa profunda foi de 3,8% entre as gestantes com doença falciforme, sendo encontrada no grupo da anemia falciforme;
- As complicações mais graves, *near miss* e óbito materno ocorreram em mais de um terço dos casos, sendo a frequência semelhante nos dois grupos, SS e SC;
- As complicações pulmonares/síndrome torácica aguda foram as mais prevalentes e ocorreram em frequência semelhante nos dois grupos, falciforme, SS e SC;
- Os haplótipos do gene β^S e a co-existência de α -talassemia não se associaram significativamente com o evento, *nearmiss* ou óbito materno em gestantes com anemia falciforme.

- Associaram-se significativamente com *near miss* ou óbito materno, paridade superior à unidade, VCM acima da mediana e hipoxemia basal.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 3-18.
2. Rogers DT, Molokie R. Sickle cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(2):223-237.
3. American Anthropological Association 2011. Health connection: Do our genes determine our health? Sickle Cell Disease. (Internet) [Acesso em: 2012 maio 31]. Disponível em: http://www.understandingrace.org/humvar/sickle_01.html
4. Serjeant GR & Serjeant BE. Sickle cell disease. 3rd. New York: Oxford University Press Inc ; 2001.
5. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006;2(4):204-210.
6. Costa FF. Anemia falciforme. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia. Fundamentos e Prática*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p.289-307.
7. Steinberg MH. Drug Therapy: Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340(13):1021-1030.
8. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949; 25(110):543-548.
9. Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178 (4537):792-794.
10. Aygun B, Odame I. A global perspective on sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(2):386-390.
11. World Health Organization. Sickle-cell anaemia: report by secretariat. 59th World health Assembly; 2006.
12. Caçado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(3):203-206.
13. Januário JN. Incidência da doença falciforme em 1.000.000 de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001).. (Dissertação de Mestrado).Faculdade de Medicina da UFMG. 2004
14. Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(2):287-317.

15. Frenette PS, Atweh GF. Sick cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007;117(4):850-858.
16. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. *Lancet* 2004;364(9442):1343-1360.
17. Powars DR. Beta S-gene-cluster haplotypes in sick cell anemia. Clinical and hematologic features. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991;5(3):475-493.
18. Figueiredo MS, Kerbaux J, Gonçalves MS, Arruda VR, Saad ST, Sonati MF *et al.* Effect of α -thalassemia and β -globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle-cell anemia in Brazil. *Am J Hematol* 1996;53(2):72-76.
19. Belisário AR, Martins ML, Brito AM, Rodrigues CV, Silva CM, Viana MB. β -Globin Gene Cluster haplotypes in a cohort of 221 children with sick cell anemia, $S\beta^0$ -Thalassemia and their association with Clinical and Hematological Features. *Acta Haematol* 2010;124(3):162-170.
20. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sick cell anemia. *Br J Haematol* 2005;129(4):465-481.
21. Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T. Sick cell anemia in the female patient. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):343-52.
22. Steinberg, MH, Embury SH. Alpha-thalassemia in blacks: genetic and clinical aspects and interactions with the sick cell hemoglobin gene. *Blood* 1986;68(5):985-990.
23. Belisário AR, Rodrigues CV, Martins ML, Silva CM, Viana MB. Coinheritance of α -thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sick cell anemia. *Hemoglobin* 2010; 34(6):516-529.
24. Mohanty D, Mukherjee MB. Sick cell disease in India. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(2):117-122.
25. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C *et al.* Definitions of the phenotypic manifestations of sick cell disease. *Am J Hematol* 2010;85 (1):6-13.
26. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sick cell disease. *N Engl J Med* 2008;359(21):2254-2265.
27. Bunn HF. Pathogenesis and treatment if sick cell disease. *N Engl J Med* 1997;337(11):762-769.
28. Ataga KI, Key N. Hypercoagulability in sick cell disease: new approaches to an old problem. *Hematol* 2007:91-96.
29. Gualandro SF M, Fonseca GHH, Gualandro DM. Complicações cardiopulmonares nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* São Paulo. 2007;29(3):291-298.
30. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P *et al.* The acute chest syndrome in sick cell disease: incidence and risk factors. *Blood* 1994;84(2):643-649.

31. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342(25):1855-1865.
32. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Cooperative Study of sickle Cell disease. Blood* 1997;89(5):1787-1792.
33. Vij R, Machado RF. Pulmonary complications of Hemoglobinopathies. *Chest* 2010;138(4): 973-983.
34. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(6):1289-1303.
35. Elsayegh D, Shapiro JM. Sickle cell vasoocclusive crisis and acute chest syndrome at term pregnancy. *South Med J.* 2007;100(1):77-79.
36. Nomura RM, Igai AM, Tosta K, Fonseca GH, Gualandro SF, Zugaib M. Acute chest syndrome in pregnant women with hemoglobin SC disease. *Clinics* 2009;64(9):927-928.
37. Homi J, Levee L, Higgs D, Thomas, P, Serjeant G. Pulse oximetry in a cohort Study of sickle cell disease. *Clin. Lab. Haematol* 1997; 19: 17-22.
38. Rackoff WR, Kunkel N, Silber JH, Asakura T, Ohene-Frempong K. Pulse oximetry and factores associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. *Blood.*1993;81(12):3422-3427.
39. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):233-238.
40. Thurn J. Human parvovirus B19: historical and clinical review. *Rev Infect Dis* 1988; 10(5):1005-1011.
41. Borsato ML, Bruniera P, Cusato MP, Spewien KE, Durigon EL, Toporovski J. Crise aplástica da anemia falciforme condicionada pelo parvovirus. *J Pediatr* 2000;76(6):458-60.
42. Young, NS, Brown, KE. Mechanisms of disease: parvovirus B19. *N Eng J Med* 2004; 350(6):586-597.
43. Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(8):711-718.
44. Koshy M, Entsuaah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R *et al.* Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989;74 (4):1403-1408.
45. Paladino SF. Úlceras de membros inferiores na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):288-290.
46. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB. Zinc metabolism: basic, clinical and behavioral aspects. *J Pediatr* 1981;99(3):341-349.

47. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14(3):567-587.
48. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000; 63(4):205-211.
49. Powars DR, Hiti AL, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Opas LM *et al*. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-620.
50. Alvarez O, Lopez-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-Term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1236-1239.
51. Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988; 34:500-506.
52. William R, Vickinsky E. Transfusion therapy: a coming-of-age treatment for patients with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol* 2001; 23(4):197-202.
53. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:803-826.
54. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C *et al*. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):05-11.
55. Valadi N, Silva GS, Bowman LS, Ramsingh D, Vicari P, Filho AC *et al*. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurol* 2006; 67(4):572-574.
56. Silva GS, Vicari P, Figueiredo MS, Carrete H Jr, Massaro AR. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in adult patients with sickle cell disease: correlation with transcranial Doppler findings. *Stroke* 2009;40(7):2408-2412.
57. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(5):803-26.
58. Rogers ZR. Clinical transfusion management in sickle cell disease. *Immunohematology* 2006; 22(3):126-131.
59. Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion* 2001;41(3):323-328.
60. Murao M, Viana, MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(5):675-682.
61. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner Paul F, Castro Oswaldo, Steinberg, MH, Kluq PP. Mortality in sickle cell disease, life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330(23):1639-1644.

62. Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, Fisher C, Higgs DR. The changing face of homozygous sickle cell disease: 102 patients over 60 years. *Int J Lab Hematol* 2009;31(6):581-596.
63. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(4):279-284.
64. Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85(2):163-169.
65. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr *et al.* Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123(2):359-365.
66. Charache S, Terrin M, Moore R, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995;322(20):1317-1322.
67. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W *et al.* The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol* 2010;85(6):403-408.
68. Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD, Koren G. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am J Hematol*.1999;60(2):148-150.
69. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, *et al.* Exposure to Hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(10):1046-1051.
70. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE *et al.* Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease. *Blood* 2000;95(6):1918-1924.
71. Vermeylen C, Cornu G. Bone marrow transplantation for sickle cell disease: the European experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(1):18-21.
72. Gore L, Lane PA, Quinones RR, Giller RH. Successful cord blood transplantation for sickle cell anemia: implications for comprehensive care. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(5):437-440.
73. Abboud, MR. Hematopoietic stem-cell transplantation for adults with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009; 361(24):2380-2381.
74. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *Br Med J* 2003;327(7424):1151-1155.
75. Serjeant GR. Sickle haemoglobin and pregnancy. *Br Med J* 1983;287(6393):628-630.
76. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 2001;85(5):375-378.
77. Balgir RS. Age at menarche and first conception in sickle cell hemoglobinopathy. *Indian Pediatr* 1994;31(7):827-832.

78. Kobak AJ, Stein PJ, Daro AF. Sick cell anemia in pregnancy: a review of the literature and report of six cases. *Am J Obstet Gynecol* 1941;41:811-823.
79. Eisenstein MI, Friedman S, Posner AC. Sick cell anemia in pregnancy: a review of the literature with additional case histories. *Am J Obstet Gynecol* 1956;72(3):622-634.
80. Hendrickse, JP, Harrison, KA, Watson-Williams, EJ, Luzzatto, L, Ajabour LN. Pregnancy in homozygous sickle cell anaemia. *BJOG* 1972;79(5):396-409.
81. Pritchard JA, Scott DE, Whalley PH, Cunningham FG, Mason RA. The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117(5):662-670.
82. Ricks P Jr. Further experience with exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100(8):1087-1091.
83. Cunningham FG, Pritchard JA, Mason R. Pregnancy and Sickle Cell Hemoglobinopathies: results with and without prophylactic transfusions. *Obstet Gynecol* 1983;62(4):419-424.
84. Milner PF, Jones BR, Döbler J. Outcome of pregnancy in sickle cell anemia and sickle cell-hemoglobin C disease. An analysis of 181 pregnancies in 98 patients, and a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(3):239-245.
85. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 1986;67(2):217-228.
86. Poddar D, Maude GH, Plant MJ, Scorer H, Serjeant GR. Pregnancy in Jamaic women with homozygous sickle cell disease: fetal and maternal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(7): 727-732.
87. Koshy M, Burd L Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusion in pregnant patients with sickle cell disease: a randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988; 319(22):1447-1452.
88. Idrisa A, Omigbodun A O and Adeleye J A. Pregnancy in hemoglobina sickle cell patients at the University College Hospital, Ibadan. *Int J Gynaecol Obstet* 1992,38(2):83-86.
89. Seoud MAF, Cantwell C, Nobles G, Levy DL. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle C hemoglobinopathies. *Am J Perinatol* 1994; 11 (3):187-191
90. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: Experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996;87(2): 199-204.
91. Rahimy MC, Gangbo A, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, Alihonou E. Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in an African setting. *Blood* 2000; 96(5):1685-1689.

92. Sun PM, Wilburn W Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6): 1127-1130.
93. Armond SC. Complicações intercorrentes no período gestacional e resultado perinatal de pacientes portadoras de Hemoglobinopatia SS e SC [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina da UFMG. 2003.
94. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):125.e1-e5.
95. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1278-1285.
96. Santos SN, Surita FGC, Pereira BG. Resultados maternos e perinatais em portadoras de anemia falciforme. *Rev Cienc Med, Campinas* 2005;14(5):415-419.
97. Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, Ajami AA. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93(2):171-175.
98. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbadi, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(6):512-516.
99. Afolabi BB, Iwuala NC, Iwuala IC, Ogedengbe OK. Morbidity and mortality in sickle cell pregnancies in Lagos, Nigeria: a case control study. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(2):104-106.
100. Ribeiro CMF, Cardoso PSR, Murao M, Godinho PC, Minucci R, Pinheiro MR *et al.* Gravidez na paciente com doença falciforme - Projeto Aninha: estudo retrospectivo de resultados maternos e perinatais. In: V Simpósio Brasileiro de Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009;31(Suppl 4):34.
101. Al Jama F E, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(5):793-797.
102. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendonza CK. Sickle cell disease and pregnancy outcomes. Women of african descent. *Am J Prev Med.* 2010; 38(Suppl 4): S542-S549.
103. Nomura RMY, Igai AMK, Tosta K, Fonseca GHH, Gualandro SFM, Zugaib M. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2010; 32(8):405-411.
104. Asnani MR, McCaw-Binns AM and Reid ME. Excess risk of maternal death from sickle cell disease in Jamaica: 1998-2007. *PloS One* 2011; 6(10):e26281.
105. Lee QY, Odoi AT, Opare-Addo H, Dassah ET. Maternal mortality in Ghana: a hospital-based review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(1):87-92.

106. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(1):25-36.
107. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. RCOG 2011;61:1-20.
108. Anderson MF, Kingston M. The iron status of pregnant women with hemoglobinopathies. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113(7):895-900.
109. Oluboyede AO. Iron studies in pregnant and non-pregnant women with haemoglobin SS or SC disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87(11):989-996.
110. Rodrigues PC, Norton RC, Murao M, Januario JN, Viana MB. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87 (5):405-411.
111. Charache S, Scott J, Niebyl J, Bonds D. Management of sickle cell disease in pregnant patients. *Obstet Gynecol* 1980; 55:407-410.
112. Van Enk A, Visschers G, Jansen W, Stuijver L, van Eps LW. Maternal death due to sickle cell chronic lung disease. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99(2):162-163.
113. Veille JC, Hanson R. Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1):107-110.
114. Hassel, K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(5): 903-916.
115. Pantanowitz L, Schwartz R, Balogh K. Images in pathology. The placenta in sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(10):1565.
116. Trampont P, Roudier M, Andrea A M, Nomal N, Mignot TM, Leborgne-Samuel Y. The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying in vivo functional adjustments to hypoxia in humans. *Hum Pathol* 2004; 35(11):1353-1359.
117. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Blood transfusion in pregnancies complicated by maternal sickle cell disease: effects on blood rheology and uteroplacental Doppler velocimetry. *Clin Lab Haematol* 1994;16(3):253-259.
118. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120(5):744-752.
119. Howard RJ, Tuck S M, Pearson T C. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicenter survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(12):947-951.
120. Mohamed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anaemia during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000040.

121. Narchi H, Ekuma-Nkama E. Maternal sickle cell anemia and neonatal isoimmunization. *Int J Gynecol Obstet* 1998;62(2):129-134.
122. Chakravarly EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy Outcomes in Systemic Sclerosis Primary Pulmonary Hypertension, and Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):927-934.
123. Morris JS, Dunn DT, Poddar D, Serjeant GR. Haematological risk factors for pregnancy outcome in Jamaican women with homozygous sickle cell disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(9):770-773.
124. Thame M, Lewis J, Hambleton I, Trotman H, Serjeant G. Pattern of Pregnancy Weight Gain in Homozygous Sickle Cell Disease and effect on Birth Size. *West Indian Med J* 2011;60(1):36-40.
125. Broek NRV, Falconer AD. Maternal mortality and millennium development goal 5. *Br Med Bul* 2011;99(1):25-38.
126. Murphy DJ, Charlett P. Cohort study of near-miss maternal mortality and subsequent reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):173-178.
127. Reichenheim M E, Zylbersztajn F, Moraes CL, Lobato G. Severe acute obstetric morbidity (*near miss*): a review of the relative use of its diagnostic indicators. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(3):337-43.
128. Souza JP, Cecatti JG, Fagundes A, Morais SS, Villar J, Carroli GA. Maternal *near miss* and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and perinatal health. *Bull World Health Organ* 2010;88:113-119.
129. Say L, Souza JP, Pattinson RC. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (*near miss*). *Reprod Health* 2004;1(1):3
130. Brasil. Ministério da Saúde. Mortalidade materna. *Bol. Inform. Min. Saúde*. Brasília. 2012.
131. Cecatti JG, Parpinelli, MA. Saúde materna no Brasil: prioridades e desafios. *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro.2010;27(7):1256-1557.
132. Tuck SM, Studd JWW, White JM. Pregnancy in women with sickle cell trait. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90(2):108-111.
133. Dickinson F T. Sickle cell hemoglobina C disease in pregnancy: Report of a case with review of the literature. *J AOA* 1980;79(9):591-594.
134. Fort AT, Morrison JC. Motherhood with sickle cell and sickle-C disease is not Worth the risk. *South Med J* 1972;65(5):531-533.
135. Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002;6(1):24-31.
136. Bellina JH, Bickers JN. Modern management of sickle cell disease in pregnancy . *South Med J* 1974;67(4):426-430.

137. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. Sick cell disease and pregnancy. *Rev Prat* 2004;54(14):1578-1582
138. Martin JN Jr, Martin RW, Morrison JC. Acute management of sickle cell crisis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1986;13(4):853-868.
139. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75
140. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolik T *et al.* Management of Venous Tromboembolism: a clinical practice guideline from American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Int Med* 2007;146(3):204-210.
141. Silva CM, Giovani P, Viana MB. High reticulocyte count is an independent risk factor for cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):116-121.
142. Litos M, Sarris I, Bewley S, Seed P, Okpala I, Oteng-Ntim E. White blood cell count as a predictor of the severity of sickle cell disease during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(2):169-172.
143. Sarris I, Litos M, Bewley S Okpala I, Seed P, Oteng-Ntim E. Platelet count as a predictor of the severity of sickle cell disease during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(7):688-691.
144. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(3):309-312.
145. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception* 2006;73(2):195-204.

ANEXOS

Anexo I

As seguintes variáveis serão associadas a cada paciente:

DADOS INICIAIS

- 1) Identificação (ID): número referente ao registro no estudo
- 2) Tipo de hemoglobinopatia (DX): Hb SS ou S β° -Tal (1); Hb SC (2); Hb S β^+ - Tal (3) e Hb SD (4)
- 3) Porcentagem de hemoglobina fetal sem utilização de hidroxiuréia
- 4) Tipo de haplótipo do gene da β -globina
- 5) Genotipagem para α -talassemia
- 6) Nível basal de hemoglobina: média de três medidas sem história transfusional prévia
- 7) Volume corpuscular médio (VCM) basal: média de três medidas sem história transfusional prévia
- 8) Contagem basal de leucócitos: média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise algica
- 9) Contagem basal de plaquetas: média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise algica
- 10) Contagem basal de reticulócitos: média de três medidas na ausência de processos infecciosos ou crise algica
- 11) Ferritina sérica: medida anterior à gravidez
- 12) Pesquisa de anticorpo irregular (PAI), se positivo: identificação do anticorpo
- 13) Sorologia: Hbc, HBsAg, HCV, HIV, HTLV/II, Chagas, Sífilis
- 14) Menarca: data
- 15) Número de gestação:
- 16) Número de gestação a termo:
- 17) Número de gestação natimorto:
- 18) Aborto: Não (1) Sim (2)
- 19) Número de abortos:
- 20) Avaliação do doppler transcraniano: (1) quarto mês da gestação; (2) sétimo mês da gestação e (3) um a dois meses após o parto

DADO DURANTE O ACOMPANHAMENTO DA GESTAÇÃO

- 1) Data
- 2) Nível de hemoglobina
- 3) Volume corpuscular médio (VCM)
- 4) Contagem de leucócitos
- 5) Cinética do ferro sérico
Ferro sérico: _____ Capacidade total de ligação do ferro (CTLF): _____
Ferritina: _____
- 6) Creatinina
- 7) Uréia:
- 8) Transfusão de CHM: Não (1) Sim (2) Número: _____
- 9) PAI: (1) Não realizado (2) Realizado (3) Negativo (4) Positivo: Tipo de anticorpo: _____
- 10) Crise algica: Não (1) Sim (2)
Local: _____
Gravidade: Internação: Não (1) Sim (2) Tempo internação: _____
- 11) Infecção: Não (1) Sim (2) Número: _____
Local: _____
Infecção: Internação: Não (1) Sim (2) Tempo internação: _____
- 12) Outras intercorrências:
- 13) Ultrassonografia e Dopplervelocimetria: datas e resultados
- 14) Mobilograma no terceiro trimestre da gravidez
- 15) Cardiotocografia e PBF
- 16) Resultado da gravidez: Parto (1) Abortamento (2)
- 17) Data do parto: ___/___/___ Data do abortamento: ___/___/___
- 18) Tipo do parto: Normal (1) Cesárea (2) Não se aplica(3)
- 19) Idade gestacional: _____
- 20) Peso do recém-nascido: _____g
- 21) Adequado para idade gestacional: SIM (1), PIG (2), GIG (3)
- 22) Intercorrências do puerpério: Não (1) Sim (2) Qual: _____

ANEXOS II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(para responsável por paciente adolescente)

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS”, que será realizada no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte – Fundação Hemominas e nos Serviços de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Odilon Behrens sob responsabilidade da Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, da Dra. Vanessa Maria Fenelon da Costa, da Dra. Cláudia Maria Franco Ribeiro, da Dra. Patrícia Santos Resende Cardoso e do Prof. Marcos Borato Viana.

Fui devidamente informado (a) pelo médico pesquisador de que:

- 1) A gravidade da doença falciforme pode estar relacionada com características genéticas dos pacientes, e que o conhecimento dessas características (haplótipos associados ao gene da HbS e genotipagem da α -talassemia) já foram associadas com a doença falciforme.
- 2) A gravidez é uma situação potencialmente grave para as mulheres com doença falciforme, assim como para o feto e para o recém-nascido. A ocorrência de placenta prévia, o descolamento prematuro da placenta, a gestação múltipla, o estado nutricional materno antes da gravidez e o ganho de peso durante a gravidez influenciam o crescimento intrauterino.
- 3) O acompanhamento pré-natal iniciado precocemente realizado por uma equipe capacitada pode diminuir as complicações e a mortalidade nesse período.
- 4) Existem poucos dados sobre a evolução da gravidez nas pessoas com doença falciforme em nosso meio e, também, de como é feito o acompanhamento no período gestacional, sendo que a maioria absoluta de dados disponíveis é proveniente de outros países.
- 5) A avaliação dos vasos sanguíneos cerebrais através do ultra-som transcraniano é um exame simples que não provoca dor nem nenhum risco para a grávida ou para o bebê. Este exame será realizado no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, como parte da avaliação clínica.
- 6) Para a realização dos estudos genéticos será utilizado DNA (ácido desoxirribonucléico) extraído da mesma amostra de sangue coletado para o exame de hemograma realizado rotineiramente no acompanhamento. O material coletado ficará guardado no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nestas pesquisas (identificação dos grupos de genes associados ao gene da HbS, e alfa talassemia).
- 7) Com este estudo, pretende-se conhecer a evolução da gestação em nosso meio e as principais complicações e repercussões. O conhecimento desses aspectos é importante para que se possa melhorar o acompanhamento das gestantes com doença falciforme.
- 8) Este estudo não modificará o tratamento que será realizado na Fundação Hemominas e no Serviço de Pré-natal de Alto Risco.

Eu autorizo o médico pesquisador a incluir a adolescente sob nossa responsabilidade no estudo científico. Também dou meu consentimento para o fornecimento de seus dados clínicos e laboratoriais para as pessoas responsáveis pela coordenação geral da pesquisa.

Fui informado(a) de que todas as avaliações serão feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Reconheço que fui devidamente informado(a) de que não ocorrerão mudanças no tratamento ou no acompanhamento e que essa permissão pode ser retirada a qualquer momento que desejar, sem que haja nenhuma penalidade.

Fui esclarecido(a) de que não receberei remuneração por participar do estudo.

Nós, os pesquisadores, responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário. O telefone de contato do Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte é 3290-65-96. Você também poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas (Alameda Ezequiel Dias 321, telefone: 32484535) e o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Telefone 34094592).

Caso você autorize, o material genético (DNA) recolhido para estes estudos poderá ser usado pelos mesmos pesquisadores envolvidos nestas pesquisas em futuras investigações com os mesmos objetivos: investigar marcadores genéticos que podem ter influência nas manifestações clínicas da doença falciforme. Neste caso, a amostra do DNA será conservada sem prazo para descarte (**Banco de Amostras**). Entretanto, o uso futuro deste material nunca será ligado a nenhum dado pessoal do participante. Você pode negar a permissão para o uso da amostra em estudos futuros, e ainda participar deste projeto. Se você autorizar o uso futuro da amostra do DNA, qualquer novo estudo utilizando esta amostra deverá ser avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação. Se a nova pesquisa não trazer benefícios ou riscos para o participante, você não será informado(a) sobre seu uso.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____

abaixo assinado, declaro que após ter sido convenientemente esclarecido sobre a pesquisa “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNO E PERINATAIS”, consinto em participar do estudo na qualidade de responsável pela paciente _____, até que eu decida em contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Quanto ao Banco de Amostras, marque com um X no quadrado abaixo sua decisão:

Aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.

NÃO aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.

Assinatura do (a) responsável pela paciente -----

Assinatura do pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (tel. 31-3409-9764), Marcos Borato Viana (tel. 31-3264-2978), Mitiko Murao (tel. 31- 9992-2565), Cláudia Maria Franco Ribeiro (tel. 31-3286-1136) ,Vanessa Maria Fenelon da Costa (tel. 31-3221-7841) e Patrícia Santos Resende Cardoso (tel. 31-3248-4596)

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas: 31-3248-4587
--

COEP/ UFMG – COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA

Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativo II, 2º andar, sala 2005. CEP: 31.270-901 – BH – MG / TEL: 3409-4592 / coep@prpq.ufmg

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(para a grávida adolescente ou adulta)

Você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS”, que será realizada no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte – Fundação Hemominas e nos Serviços de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Odilon Behrens sob responsabilidade da Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, da Dra. Vanessa Maria Fenelon da Costa, da Dra. Cláudia Maria Franco Ribeiro, da Dra. Patrícia Santos Resende Cardoso e do Prof. Marcos Borato Viana.

Fui devidamente informada pelo médico pesquisador de que:

- 1) A gravidade da doença falciforme pode estar relacionada com características genéticas dos pacientes, e que o conhecimento dessas características (haplótipos associados ao gene da HbS e genotipagem da α -talassemia) já foram associadas com a doença falciforme.
- 2) A gravidez é uma situação potencialmente grave para as mulheres com doença falciforme, assim como para o feto e para o recém-nascido. A ocorrência de placenta prévia, o descolamento prematuro da placenta, a gestação múltipla, o estado nutricional materno antes da gravidez e o ganho de peso durante a gravidez influenciam o crescimento intrauterino.
- 3) O acompanhamento pré-natal iniciado precocemente realizado por uma equipe capacitada pode diminuir as complicações e a mortalidade nesse período.
- 4) Existem poucos dados sobre a evolução da gravidez nas pessoas com doença falciforme em nosso meio e, também, de como é feito o acompanhamento no período gestacional, sendo que a maioria absoluta de dados disponíveis é proveniente de outros países.
- 5) A avaliação dos vasos sanguíneos cerebrais através do ultra-som transcraniano é um exame simples que não provoca dor nem nenhum risco para a grávida ou para o bebê. Este exame será realizado no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, como parte da avaliação clínica.
- 6) Para a realização dos estudos genéticos será utilizado DNA (ácido desoxirribonucléico) extraído da mesma amostra de sangue coletado para o exame de hemograma realizado rotineiramente no acompanhamento. O material coletado ficará guardado no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nestas pesquisas (identificação dos grupos de genes associados ao gene da HbS, e alfa talassemia).
- 7) Com este estudo, pretende-se conhecer a evolução da gestação em nosso meio e as principais complicações e repercussões. O conhecimento desses aspectos é importante para que se possa melhorar o acompanhamento das gestantes com doença falciforme.
- 8) Este estudo não modificará o tratamento que será realizado na Fundação Hemominas e no Serviço de Pré-natal de Alto Risco.

Eu autorizo o médico pesquisador a me incluir no estudo científico. Também dou meu consentimento para o fornecimento de meus dados clínicos e laboratoriais para as pessoas responsáveis pela coordenação geral da pesquisa.

Fui informada de que todas as avaliações serão feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Reconheço que fui devidamente informada de que não ocorrerão mudanças no tratamento ou no acompanhamento e que essa permissão pode ser retirada a qualquer momento que desejar, sem que haja nenhuma penalidade.

Fui esclarecida de que não receberei remuneração por participar do estudo.

Nós, os pesquisadores, responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário. O telefone de contato do Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte é 3290-65-96. Você também poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas (Alameda Ezequiel Dias 321, telefone: 32484535) e o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Telefone 34094592).

Caso você autorize, o material genético (DNA) recolhido para estes estudos poderá ser usado pelos mesmos pesquisadores envolvidos nestas pesquisas em futuras investigações com os mesmos objetivos: investigar marcadores genéticos que podem ter influência nas manifestações clínicas da doença falciforme. Neste caso, a amostra do DNA será conservada sem prazo para descarte (**Banco de Amostras**). Entretanto, o uso futuro deste material nunca será ligado a nenhum dado pessoal do participante. Você pode negar a permissão para o uso da amostra em estudos futuros, e ainda participar deste projeto. Se você autorizar o uso futuro da amostra do DNA, qualquer novo estudo utilizando esta amostra deverá ser avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação. Se a nova pesquisa não trazer benefícios ou riscos para o participante, você não será informada sobre seu uso.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____

abaixo assinado, declaro que após ter sido convenientemente esclarecida sobre a pesquisa “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNO E PERINATAIS”, consinto em participar do estudo, até que eu decida em contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Quanto ao Banco de Amostras, marque com um X no quadrado abaixo sua decisão:

- Aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.**
 NÃO aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.

Assinatura da paciente -----

Assinatura do pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (tel. 31-3409-9764), Marcos Borato Viana (tel. 31-3264-2978), Mitiko Murao (tel. 31- 9992-2565), Cláudia Maria Franco Ribeiro (tel. 31-3286-1136), Vanessa Maria Fenelon da Costa (tel. 31-3221-7841) e Patrícia Santos Resende Cardoso (tel. 31-3248 4596)

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas: 31-3248-4587

COEP/ UFMG – COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA

Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativo II, 2º andar, sala 2005. CEP: 31.270-901 – BH – MG / TEL: 3
--

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(para familiar de paciente gestante com doença falciforme)

(Este termo de ciência é para o familiar de gestante com doença falciforme que faleceu. Trata-se do consentimento por escrito do familiar para a análise de dados no prontuário da paciente na Fundação Hemominas para o estudo das complicações hematológicas em gestantes com doença falciforme.)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS”, que será realizada no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte – Fundação Hemominas e nos Serviços de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Odilon Behrens sob-responsabilidade da Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, da Dra. Vanessa Maria Fenelon da Costa, da Dra. Cláudia Maria Franco Ribeiro, da Dra. Patrícia Santos Resende Cardoso e do Prof. Marcos Borato Viana.

Fui devidamente informado (a) pelo médico pesquisador de que:

- 1) A gravidade da doença falciforme pode estar relacionada com características genéticas dos pacientes, e que o conhecimento dessas características (haplótipos associados ao gene da HbS e genotipagem da α -talassemia) já foram associadas com a doença falciforme.
- 2) A gravidez é uma situação potencialmente grave para as mulheres com doença falciforme, assim como para o feto e para o recém-nascido. A ocorrência de placenta prévia, o descolamento prematuro da placenta, a gestação múltipla, o estado nutricional materno antes da gravidez e o ganho de peso durante a gravidez influenciam o crescimento intrauterino.
- 3) O acompanhamento pré-natal iniciado precocemente realizado por uma equipe capacitada pode diminuir as complicações e a mortalidade nesse período.
- 4) Existem poucos dados sobre a evolução da gravidez nas pessoas com doença falciforme em nosso meio e, também, de como é feito o acompanhamento no período gestacional, sendo que a maioria absoluta de dados disponíveis é proveniente de outros países.
- 5) Para a realização dos estudos genéticos será utilizado DNA (ácido desoxirribonucléico) extraído da mesma amostra de sangue coletado para o exame de hemograma realizado rotineiramente no acompanhamento. O material coletado ficará guardado no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nestas pesquisas (identificação dos grupos de genes associados ao gene da HbS, e alfa talassemia). **NÃO SE APLICA A PACIENTES QUE NÃO COLHERAM EXAMES ANTERIORMENTE.**
- 6) Com este estudo, pretende-se conhecer a evolução da gestação em nosso meio e as principais complicações e repercussões. O conhecimento desses aspectos é importante para que se possa melhorar o acompanhamento das gestantes com doença falciforme.

Eu autorizo o médico pesquisador a incluir a gestante que era de minha família no estudo científico. Também dou o consentimento para o fornecimento de dados clínicos da paciente e laboratoriais para as pessoas responsáveis pela coordenação geral da pesquisa.

Fui informado de que todas as avaliações serão feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais. Portanto, os participantes não serão identificados.

Fui esclarecido de que não receberei remuneração por ajudar no estudo.

Nós, os pesquisadores, responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário. O telefone de contato do Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte é 3290-65-96. Você também poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas (Alameda Ezequiel Dias 321, telefone: 32484535) e o Comitê de Ética em

Pesquisa da UFMG (Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Telefone 34094592).

Caso você autorize, o material genético (DNA) recolhido para estes estudos poderá ser usado pelos mesmos pesquisadores envolvidos nestas pesquisas em futuras investigações com os mesmos objetivos: investigar marcadores genéticos que podem ter influência nas manifestações clínicas da doença falciforme. Neste caso, a amostra do DNA será conservada sem prazo para descarte (**Banco de Amostras**). Entretanto, o uso futuro deste material nunca será ligado a nenhum dado pessoal do participante. Você pode negar a permissão para o uso da amostra em estudos futuros, e ainda participar deste projeto. Se você autorizar o uso futuro da amostra do DNA, qualquer novo estudo utilizando esta amostra deverá ser avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação. Se a nova pesquisa não trazer benefícios ou riscos para o participante ou sua família, você não será informado (a) sobre seu uso.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____

abaixo assinado, declaro que após ter sido convenientemente esclarecida sobre a pesquisa “GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO PROSPECTIVO DE RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS”, consinto que os dados e exames provenientes dos atendimentos clínicos que foram dispensados à gestante de minha família sejam utilizados no presente estudo, até que eu decida em contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Quanto ao Banco de Amostras, marque com um X sua decisão:

- () **Aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.**
- () **NÃO aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.**

Assinatura do (a) familiar da paciente -----

Assinatura do pesquisador.....

Pesquisadores responsáveis: Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar (tel. 31-3409-9764), Marcos Borato Viana (tel. 31-3264-2978), Mitiko Murao (tel. 31- 9992-2565), Cláudia Maria Franco Ribeiro (tel. 31-3286-1136) e Vanessa Maria Fenelon da Costa (tel. 31-3221-7841)

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas: 31-3248-4587

COEP/ UFMG – COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA

Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativo II, 2º andar, sala 2005. CEP: 31.270-901 – BH

