

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

SANDRA CRISTINA ARMOND

**COMPLICAÇÕES INTERCORRENTES NO PERÍODO
GESTACIONAL E RESULTADO PERINATAL DE
PACIENTES PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIA
SS E SC**



**Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2003**

SANDRA CRISTINA ARMOND

**COMPLICAÇÕES INTERCORRENTES NO PERÍODO
GESTACIONAL E RESULTADO PERINATAL DE
PACIENTES PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIA
SS E SC**

Dissertação de mestrado – apresentação
ao curso de pós-graduação como requisito
final para a obtenção do título de mestrado.

Orientador: **Prof. Dr. MÁRIO JORGE BARRETO VIEGAS CASTRO - UFMG**

Belo Horizonte – 2003
Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A733c Armond, Sandra Cristina.
Complicações intercorrentes no período gestacional e resultado perinatal de pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC [manuscrito]. / Sandra Cristina Armond. - - Belo Horizonte: 2003. 94f.: il.
Orientador: Mário Jorge Barreto Viegas Castro.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetricia.
Dissertação (mestrado) : Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1.Gravidez de Alto Risco. 2. Complicações na Gravidez. 3. Hemoglobinopatias. 4. Estudos Retrospectivos. 5. Dissertações acadêmicas.
I. Castro, Mário Jorge Barreto Viegas. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM : WQ 240

Resumo

Objetivos: determinar as complicações intercorrentes no período gestacional e o resultado perinatal de pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC acompanhadas no Setor de Gestação de Alto Risco (SEGAR)- UFMG - no período de 1992 a 2002. **Pacientes e métodos:** estudo retrospectivo envolvendo 40 gestantes (30 SS e 10 SC) e 46 gestações (34 SS e 12 SC) analisadas desde o início pré-natal até o puerpério. Todos os dados foram colhidos, retrospectivamente, de registros em prontuários médicos e dispostos em pelo menos uma das formas a seguir: valores absolutos e percentuais; média de frequências acrescidas de desvios-padrão; razão das chances e Teste t de Student, tomando como parâmetro de significação estatística $p < 0,05$. **Resultados:** observou-se que 80,4 % das gestações apresentaram intercorrências pré-natais secundárias à doença de base e 54,3% apresentaram intercorrências obstétricas; o puerpério foi complicado em 30,4% das vezes, sendo a infecção, a causa mais frequentemente implicada. O resultado perinatal foi complicado por altas taxas de prematuridade e baixo-peso ao nascimento; observou-se apenas um caso de abortamento e um caso de natimorto. Não ocorreram mortes maternas e nem neonatais. **Conclusão:** no período gestacional, apesar das portadoras de hemoglobinopatia SS e SC apresentarem intercorrências, pode-se esperar um resultado gestacional satisfatório tanto para a mãe quanto para o feto.

Palavras-chave: hemoglobinopatia SS e SC, complicações gestacionais, resultado perinatal.

Summary

Objectives: to determine intercurrents complications during pregnancy and perinatal result for the patients with hemoglobinopathy SS and SC are supervised by the Department of High Risk

Pregnancy of the Federal University of Minas Gerais from 1992 to 2002. **Methods and patients:** retrospective research on 40 patients (30 SS and 10 SC) and 46 pregnancies (34 SS and 12 SC) was studied from the beginning of prenatal until postpartum. All detailed were received by the retrospective review. A value of the $P < 0.05$ was considered statistically significant, odds-ratio and test t Student were included in this analysis. **Results:** the high rate of the pregnancies were complicated by intercurrents prenatais associated with basic illness (80,4%) and they yet were complicated by intercurrents obstetrics disorders (54,3%). The postpartum was complicated in 30,4% at times and the postpartum infection was the main complication. There was a high rate of premature delivery and incidence of low-birthweigth for gestacional age; however, only one case of abortion and one stillbirth resulted in perinatal complication. There wasn't any neonatal mortality. **Conclusion:** although during pregnancy the infected hemoglobinopathy SS and SC demonstrates high risk for a intercurrent disorder, this can to hope the satisfactory result for both: to the mother and to the fetus.

Key words: hemoglobinopathy SS and SC complicates pregnancy and resulted in perinatal.

Às pacientes, em especial, à Marli, Maura e Vânia.

Agradecimentos

Agradeço a todos que tornaram possível este trabalho e, em especial,

Ao Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Viegas Castro, meu orientador, pela paciência, respeito e, principalmente, por não oferecer o motivo que eu precisava para não concluir este trabalho.

À Prof^a. Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, a minha grande mestre em obstetrícia, por tudo.

À Dra. Ana Paula Paviotti, por oferecer a primeira lista de pacientes utilizada no trabalho e pela amizade.

À Dalva, do Ambulatório Carlos Chagas, por conseguir todos os prontuários extraviados utilizados no trabalho.

À Dra. Madalena Maria Ferreira Martins, por estar sempre disposta a ajudar e não medir esforços para que a ajuda viesse o mais rápido possível.

Aos Profs. Drs. Henrique Vitor Leite, César Alencar de Lima Rezende e Victor Hugo de Melo, pelos conselhos e dicas.

Ao Dr. Mário Dias Corrêa Júnior, pela ajuda e incentivo.

Ao Prof. Marcos Burle de Aguiar, por providenciar fontes importantes de literatura utilizadas no trabalho.

Ao Dr. João Batista, pelos artigos da Cochrane Library.

Aos Colegas Drs. Maurício e Eduardo, pelo estímulo constante.

À querida Beth, minha secretária, por contornar todos os problemas quando precisei estar ausente.

“Veja o que encontrei.
Examine do jeito que quiser.
Faça suas próprias perguntas,
elabore testes de verificação que eu tenha deixado de fazer e,
se conseguir uma explicação mais racional para esse fenômeno
por favor, conte-me.”

IAN STEVENSON

ÍNDICE

	Página
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	i
Lista de figuras	iv
Lista de gráficos	v
Lista de tabelas	vi
1. INTRODUÇÃO	01
2. LITERATURA	04
2.1. Considerações iniciais	04
2.2. Revisão histórica	04
2.3. Etiologia	08
2.4. Prevalência e classificação	11
2.5. Fisiopatologia	13
2.6. Diagnóstico	15
2.7. Apresentação clínica	16
2.7.1. Anemia crônica	16
2.7.2. Crises falciformes	17
2.7.3. Infecção	19

2.7.4. Algumas considerações sobre as manifestações clínicas nos órgãos e sistemas	
orgânicos principais	20
2.7.4.1. Sistema cardiovascular	20
2.7.4.2. Pulmão	21
2.7.4.3. Aparelho gastrointestinal	22
2.7.4.4. Rim	22
2.7.4.5. Sistema nervoso central	23
2.8. Complicações diretamente relacionadas à paciente obstétrica	24
2.9. Acompanhamento pré-natal e abordagem terapêutica de gestantes portadoras de	
hemoglobinopatia SS e SC	26
2.10. Expectativa de vida	30
3. OBJETIVOS	31
4. PACIENTES E MÉTODOS	40
4.1. Critérios utilizados para a inclusão das pacientes	34
4.2. Características obtidas para cada gestante	34
4.3. Características relacionadas ao conceito	35
4.4. Complicações concomitantes à doença de base e presentes no início pré-natal	
.....,,.....	35

4.5. Complicações diretamente relacionadas à doença de base intercorrentes no pré-natal	36
4.6. Intercorrências obstétricas	37
4.7. Complicações intercorrentes no puerpério	38
4.8. Resultado perinatal	38
4.9. Metodologia estatística aplicada	39
5. RESULTADOS	40
6. COMENTÁRIOS	64
6.1. Considerações iniciais	64
6.2. Características das pacientes: início pré-natal	66
6.3. Pré-natal: complicações intercorrentes secundárias à doença de base	67
6.4. Pré-natal: intercorrências obstétricas	72
6.5. Perfil hematológico e transfusões	75
6.6. Via de parto	77
6.7. Intercorrências puerperais	79
6.8. Resultado perinatal	79
6.9. Considerações finais	83
7. CONCLUSÕES	86

7.1. Conclusões principais	86
7.2. Conclusões secundárias	87
8. BIBLIOGRAFIA	88

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Ac. – Anticorpo

Ac. D/ irreg. – Anticorpo anti-D e irregulare

AVC – Acidente vascular cerebral.

cel/mm³ – Células por milímetro cúbico

CIUR – Restrição do crescimento intra-uterino

CV – Cardiovasculares

DHEG – Doença hipertensiva específica da gravidez

DMG – Diabetes mellitus gestacional

DNA – Ácido dextrorribonucleico

DP – Desvio-padrão

DRC – Doença renal crônica

EUA – Estados Unidos da América

FM – UFMG – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

g/dL – Grama por decilitro

HAC – Hipertensão arterial crônica

Hb – Hemoglobina

Hb A – Hemoglobina A

Hb AA – Hemoglobina normal do tipo adulto

Hb AS – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina A e S ou traço falciforme

Hb C – Hemoglobina C

Hb F – Hemoglobina fetal

Hb S – Hemoglobina S

Hb S-β - Tal – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e beta-talassemia

Hb SC – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e C

Hb SS – Genótipo homozigoto para hemoglobina S

IgM – Imunoglobulina M

IC – Insuficiência cardíaca

IR – Insuficiência renal

IRA – Insuficiência renal aguda

ITU – Infecção do trato urinário

IVAS – Infecção de vias aéreas superiores

LDH – Desidrogenase láctica

mg/dL – Miligrama por decilitro

min. – Minuto

mL –Mililitro

mmHg – Milímetro de mercúrio

n – Número amostral

Necrose U/F – Necrose avascular da epífise do úmero e/ou fêmur

NIH – The National Institutes of Health

NYHA – New York Heart Association

OR – Odds Ratio

p – Percentil

PIG – Pequeno para a idade gestacional

RPPM – Rotura prematura pré-termo de membranas

RR – Risco relativo

SEGAR – Setor de Gestação de Alto Risco

t – Teste t de Student

TEP/TVP – Tromboembolia pulmonar e/ou trombose venosa profunda

TPP – Trabalho de parto pré-termo

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

α , β , γ , δ , ϵ , ζ – Cadeias de globinas α , β , γ , δ , ϵ e ζ

β - Tal – Beta talassemia

Lista de figuras

- FIGURA 1** – Eritrócitos sob condições crescentes de desoxigenação em amostra de sangue contendo a hemoglobina S.14
- FIGURA 2** – Representação esquemática das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC e de suas respectivas gestações.pag. 33

Lista de gráficos

- GRÁFICO 1** – Frequência dos diagnósticos de outras patologias presentes no momento de início pré-natal nas 23 gestações acometidas (SS e SC).pag. 42
- GRÁFICO 2** – Intercorrências pré-natais diretamente relacionadas à hemoglobinopatia SS.pag. 46
- GRÁFICO 3** – Intercorrências pré-natais diretamente relacionadas à hemoglobinopatia SC.pag. 46
- GRÁFICO 4** – Percentual de intercorrências obstétricas em gestações de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC.pag. 48
- GRÁFICO 5** – Proporção de indicações maternas e fetais para cesariana em gestantes com hemoglobinopatia SS.pag. 53
- GRÁFICO 6** – Proporção de indicações maternas e fetais para cesariana em gestantes com hemoglobinopatia SC.pag. 53
- GRÁFICO 7** – Percentuais das intercorrências no puerpério de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC.pag. 56

GRÁFICO 8 – Distribuição do peso ao nascimento através de percentis segundo os parâmetros de LUBCHENCO et al (1963) – classificação de todas as gestações terminadas após 20 semanas de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC.pag. 59

Lista de tabelas

- TABELA 01** – Hemoglobina humana normal.pag. 09
- TABELA 02** – Hemoglobina humana anormal de interesse esta dissertação.pag. 10
- TABELA 03** – Estimativas das frequências das hemoglobinas em negros norte-americanos ao nascimento e prevalência estimada na população.....pag. 12
- TABELA 04** – Possíveis genótipos encontrados no diagnóstico positivo para hemoglobinopatia S dados por eletroforese e os percentuais esperados para cada tipo de hemoglobina de acordo com a variedade genotípica.....pag. 16
- TABELA 05** – Comparação do resultado obstétrico desfavorável em termos de risco relativo (RR) entre as pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC e as gestantes normais (AA).pag. 25
- TABELA 06** – Características das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC incluídas no estudo.pag. 40
- TABELA 07** – Características das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC (passado obstétrico).pag. 41
- TABELA 08** – Características das gestantes com hemoglobinopatia SS e SC no momento do

início pré-natal.pag. 42

TABELA 09 – Patologias com diagnóstico pré-gestacional concomitantes à doença de base

presentes no início pré-natal.pag. 43

TABELA 10 – Resultados obtidos no acompanhamento pré-natal de pacientes portadoras de

hemoglobinopatia SS e SC.pag. 46

TABELA 11 – Complicações obstétricas em pacientes com as hemoglobinopatias SS e SC que

não apresentavam doença clínica concomitante à doença de base no início pré-

natal.pag. 47

TABELA 12 – Intercorrências associadas à doença de base durante o período pré-natal....pag. 45

TABELA 13 – Intercorrências obstétricas em pacientes com as hemoglobinopatias SS e

SC.pag. 50

TABELA 14 – Perfil hematológico das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e

SC.pag. 51

TABELA 15 – Transfusões realizadas no período gestacional em portadoras de

hemoglobinopatia SS e SC.pag. 52

TABELA 16 – Via de parto.pag. 53

TABELA 17 – Indicações para a cesariana justificada em prontuários.pag. 54

TABELA 18 – Resultado puerperal.pag. 56

TABELA 19 – Resultados obtidos no período puerperal: complicações puerperais.....pag. 57

TABELA 20 – Resultado perinatal.pag. 60

TABELA 21 – Classificação dos recém-nascidos prematuros por idade gestacional
segundo a gravidade da prematuridade.pag. 61

TABELA 22 – Resumo do resultado gestacional das 46 gestações acompanhadas pelo
SEGAR em pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC.
.....pag. 62

TABELA 23 – Resumo do resultado perinatal de todas as gestações ocorridas nas 46
gestações de portadoras das hemoglobinopatias SS e SC, incluindo o
passado obstétrico.pag. 63

1. INTRODUÇÃO

Esta dissertação aborda uma doença com amplo espectro de apresentação, estando a sua gravidade relacionada a alguns fatores, como: a combinação genética que compõe a doença, o estadió da doença, já que se trata de afecção crônica e progressiva e as condições socioeconômicas da população acometida. Estabelece-se principalmente, neste último ponto, o diferencial na acessibilidade à assistência médica capacitada e, conseqüentemente, ao tratamento adequado.

Desde a primeira série de casos revista por KOBAK et al (1941) associando a patologia falciforme à gravidez até a revisão de FORT et al (1971), nada ou pouco fora feito especificamente para estas gestantes. Somente a partir de 1972, iniciou-se um projeto para cuidados intensivos e dirigidos aos portadores da patologia falciforme e, a partir daí, os resultados realmente favoráveis seriam progressivamente reconhecidos, baseados, sobretudo, na assistência médica multidisciplinar capacitada.

A gestação em portadoras de hemoglobinopatia S permanece como desafio clínico no que diz respeito a morbimortalidade materno-fetal, estando associada ao risco aumentado de complicações médicas durante a gestação (RAHIMY et al, 2000). Os riscos maternos incluem aumento das crises de vaso-oclusão pré e pós-natal, aumento dos episódios infecciosos (sobretudo episódios de infecção do trato urinário), complicações pulmonares, agravamento da anemia, risco aumentado para o surgimento de doença hipertensiva específica da gravidez e mortalidade materna. As complicações fetais incluem aumento da incidência de parto pré-termo e suas conseqüências, restrição do crescimento intra-uterino, baixo-peso ao nascimento, sofrimento fetal durante o parto e alta taxa de mortalidade perinatal (RAHIMY et al, 2000). Portanto, os detalhes de uma abordagem pré-natal e controle perinatal adequados são as questões mais importantes a serem debatidas, respondidas e implementadas afim de minimizar os riscos gestacionais.

Os estudos têm sucessivamente demonstrado melhora nos resultados gestacionais em portadoras de hemoglobinopatia S e que estas mulheres são capazes de alcançar um resultado perinatal satisfatório quando submetidas a cuidado pré-natal apropriado (KOSHY & BURD, 1991; SMITH et al, 1996; RAHIMY et al, 2000). Infelizmente, a maioria das gestantes portadoras dessa doença habitam as regiões mais pobres do mundo e os resultados mais favoráveis limitam-se às referências bibliográficas obtidas em amostras populacionais americanas e européias (KOSHY & BURD, 1991; RAHIMY et al, 2000). No Brasil, praticamente não há dados publicados com relação aos riscos materno-fetais de gestantes portadoras de hemoglobinopatia S, apesar do Ministério da Saúde admitir se tratar da doença monogênica mais comum incidente na população mundial.

LEIKIN et al (1989) demonstraram que após a implantação do diagnóstico precoce da patologia falciforme, crianças norte-americanas com o genótipo SS apresentam 85% de chance de sobreviver aos 20 anos. Portanto, alcançam a idade reprodutiva e, conseqüentemente, reafirmam a relevância sobre o conhecimento do comportamento gestacional nesses indivíduos.

Nesta dissertação, serão descritos dados obtidos no acompanhamento de gestantes portadoras dos genótipos homocigoto SS e heterocigoto SC e, portanto, apenas um espectro da patologia denominada sickle cell disease ou hemoglobinopatia S; contudo, não menos importante, pois abrange as formas mais graves da doença e com o potencial mais alto para complicações gestacionais. Adicionalmente, as formas SS e SC se comportam de modo similar no período gestacional, justificando, assim, seu estudo em conjunto (RUST & PERRY, 1995).

2. LITERATURA

2.1. Considerações iniciais

A título de evitar confusões, como se pode verificar avaliando os vários trabalhos publicados, a denominação da patologia SS será dada, no texto que se segue e no restante da dissertação, por **hemoglobinopatia SS**. Serão evitados termos como anemia falciforme ou drepanocitose. Já a patologia SC será definida como **hemoglobinopatia SC**. O genótipo **AS** será definido como **traço falciforme** nas vezes que for aludido. A abordagem geral de todos os possíveis genótipos que apresentam a hemoglobina S será dada **por hemoglobinopatia S, patologia falciforme ou doença falciforme**. A nomenclatura adotada acima foi retirada da revisão publicada por PERKINS (1971).

2.2. Revisão histórica

O primeiro caso relatado na literatura da doença falciforme foi realizado por HERRICK (1910 apud KOBAK et al, 1941), que observou a presença de hemácias anormais, tipicamente falcizadas, em um estudante de odontologia admitido em 1904 no Presbyterian Hospital em Chicago. Já o primeiro caso da doença na gravidez foi descrito indiscutivelmente por YATER & MOLLARI (1931 apud KOBAK et al, 1941). Este e outros casos que o sucederam demonstraram a pequena freqüência da associação da doença falciforme e gravidez, a piora do curso da doença em decorrência da gravidez e altos índices de mortalidade materna e fetal (SERJEANT, 2001).

A primeira revisão envolvendo um número maior de gestantes foi realizada por KOBAK et al (1941), que observaram 37 gestações em 17 pacientes com doença falciforme e demonstraram a presença de pré-eclâmpsia, febre, pneumonia, sepse, alta taxa de perda fetal e 33% de mortalidade materna.

FOUCHÉ & SWITZER (1949) revisaram todos os casos de doença falciforme e gravidez publicados até então, estes relatos abrangiam 23 pacientes, nos quais somaram mais seis casos. Nos seis casos acompanhados pelos autores, observaram três gravidezes complicadas por doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e quatro mortes maternas e concluíram o seguinte: a presença da hemoglobinopatia S complica seriamente a gravidez e torna o prognóstico materno-fetal reservado; a DHEG, a incidência de trabalho de parto prematuro (TPP), a morbidade e mortalidade estão definitivamente aumentadas; o tratamento da paciente durante os episódios de acometimento abrupto da doença (crise falciforme) é insatisfatório e a abordagem profilática desses episódios seria a melhor conduta; o parto deveria ser induzido logo que houvesse viabilidade fetal na paciente em remissão dos episódios agudos; e, por último, aconselhavam a esterilização primária ou o uso de contraceptivo eficaz.

Entretanto, ANDERSON & BUSBY (1949), revisando os casos ocorridos no John Hopkins Hospital nos últimos 20 anos, demonstraram 11 partos em gestantes com doença falciforme e nenhuma morte materna. Concluindo, assim, que os achados anteriores, os quais suportavam o mau prognóstico materno-fetal e que indicavam a esterilização primária e o abortamento terapêutico destas gestantes, raramente teriam espaço na série de casos revisados por eles.

A controvérsia dos relatos dessa época talvez tenha sido causada pela ausência de um método eficaz para a diferenciação das várias formas nas quais a doença falciforme se apresenta e, portanto, com expressão variada da gravidade clínica (CURTIS, 1959).

Somente a partir de 1952, a eletroforese em papel de filtro estaria disponível para o diagnóstico das hemoglobinopatias (CURTIS, 1959). Antes deste período, o método utilizado era a demonstração de hemácias falcizadas em amostras de sangue submetidas a preparações especiais para a demonstração de falcização, evento comum aos homozigotos e heterozigotos portadores da patologia falciforme (CURTIS, 1959; ABRAMS & SCHWARTZ, 1959). Em outras palavras, as séries de gestantes nos diferentes trabalhos anteriores a 1952 poderiam conter

percentuais diferenciados de pacientes portadores das hemoglobinopatias SS, SC, S- β -Thalassemia e, até mesmo, o tipo AS, justificando, pelo menos em parte, os extremos nos resultados encontrados por alguns autores.

Mesmo após o advento da eletroforese de hemoglobina, as publicações ainda se mostraram discrepantes entre si no que se refere aos resultados gestacionais (EISENSTEIN et al, 1956; SACKNER et al, 1959).

Somente quando FORT et al (1971) publicaram um estudo retrospectivo envolvendo 35 gestações em pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e 15 em portadoras de hemoglobinopatia SC, é que se teve realmente consubstanciado a afirmativa da má evolução gestacional em portadoras das formas maiores da patologia falciforme. O estudo recebeu o título de “Counseling the patient with sickle cell disease about reproduction: pregnancy outcome does not justify the maternal risk!” e nele, mostraram resultados tão desanimadores quanto 10 a 14% de mortalidade materna e 51 a 55% de mortalidade perinatal. Diante de tais achados, os autores fizeram as seguintes recomendações: que as pacientes portadoras de anemia SS e SC deveriam ser aconselhadas à esterilização primária, ao abortamento terapêutico se a concepção ocorresse e indicavam a esterilização em todas as pacientes após o final da gravidez.

A partir dos resultados obtidos por FORT et al (1971), The National Institutes of Health (NIH) instituiu, nos Estados Unidos (EUA), centros voltados para o aconselhamento, acompanhamento e intervenção em pacientes portadores da doença falciforme, além de aprimoramentos nas opções de tratamento.

Mais adiante, POWARS et al (1986) fizeram uma extensa revisão comparando os resultados maternos e perinatais dos trabalhos publicados antes de 1972 e os publicados após esta data e observaram redução importante na mortalidade materna de 4,1% para 1,7%, a mortalidade perinatal reduziu de 52,7% para 22,7% em gestações de portadoras de hemoglobinopatia SS e de 33,3% para 27,3% em portadoras SC.

SMITH et al (1996) forneceram dados obtidos do Cooperative Study of Sickle Cell Disease. O estudo coorte recrutou 286 gestantes e 445 gestações de 19 centros de várias regiões dos EUA, obtiveram 1/3 de abortamentos eletivos e espontâneos, cerca de 0,9% de natimortos, duas mortes maternas e 63% dos fetos nasceram vivos (aproximadamente 95% de todas as gestações levadas até o momento do parto).

RAHIMY et al (2000) publicaram os resultados obtidos no acompanhamento de 108 gestantes portadoras de hemoglobinopatia S (42 portadoras de SS e 66 portadoras de SC) e 111 fetos atendidos em The National Teaching Hospital em Cotonou (Benin, Oeste Africano) demonstrando também bons resultados mesmo no lado mais pobre do mundo, utilizando para esse fim a assistência pré-natal melhorada. Estabeleceram o acompanhamento pré-natal pormenorizado, disponibilizando equipe multidisciplinar capacitada; dando enfoque, sobretudo, ao aconselhamento, ao acompanhamento e à detecção das complicações; e interferindo imediatamente quando indicado. Obtiveram 1,8% de mortalidade materna (comparável ao valor de 1,2%, correspondente à taxa de mortalidade materna geral daquele Hospital). Quase 60% dessas gestantes apresentaram resultados favoráveis ao término da gravidez sem a necessidade de transfusão sangüínea. Isto é muito importante, quando se menciona que o sangue naquele país é comercializado, a população de maneira geral é das mais carentes do mundo e o governo não tem controle e/ou acesso à qualidade do sangue estocado (RAHIMY et al, 2000).

Portanto, vem se observando, melhora progressiva nas taxas de morbidade e mortalidade associadas às hemoglobinopatias (KOSHY, 1995). Mesmo diante de gestantes portadoras de hemoglobinopatias S ditas “maiores” (associadas aos genótipos SS, SC e S- β -Talassemia), pode-se obter resultados bastantes satisfatórios, bem próximos aos das gestações de risco habitual, tanto para resultados maternos quanto perinatais (RUST & PERRY, 1995; SMITH et al, 1996).

2.3. Etiologia

As hemoglobinopatias são patologias resultantes de alterações estruturais, funcionais ou quantitativas na produção da hemoglobina (RUST & PERRY, 1995). A hemoglobina normal é composta por uma molécula de ferro ligada a quatro anéis pirrólicos e a dois pares de cadeias polipeptídicas. A molécula de ferro e os anéis pirrólicos formam o “composto heme”. O “composto heme” ligado aos dois pares de diferentes cadeias de globina (α , β , γ , δ , ϵ , ζ) formam a molécula normal da hemoglobina do embrião, do feto e do adulto (RANNEY & SHARMA et al, 1995) e são demonstradas na TABELA 1. As diferentes moléculas de hemoglobina são designadas por letras do alfabeto, assim a hemoglobina “A” corresponde a hemoglobina normal tipo adulto, a “F” corresponde a hemoglobina fetal, a “S” corresponde a hemoglobina falciforme (o “S” provém do inglês sickle), além de outras anormais como “C”, “D” etc. (ABRAMS & SCHWARTZ, 1959).

O defeito associado à produção da hemoglobina S constitui-se em uma única substituição do ácido glutâmico pela valina na sexta posição da cadeia da beta-globina (INGRAN, 1957). Isso leva in vivo, sob condições de hipóxia e acidose, à polimerização da hemoglobina no interior da hemácia e, conseqüentemente, à deformação da membrana celular que assume a clássica forma da hemácia em foice (PERILLI & EPSTEIN, 1963 apud PERKINS, 1971). A presença da hemoglobina C é também composta por um defeito estrutural na cadeia de globina (beta-globina) e ocorre quando a lisina substitui o ácido glutâmico na sexta posição (RANNEY & SHARMA, 1995). As moléculas de hemoglobina dos genótipos SS e SC estão demonstradas na TABELA 2.

TABELA 1

Hemoglobina humana normal.

Tipo de Hemoglobina:	Cadeias peptídicas maiores	Cadeias peptídicas menores	Nome
Embrionária	$\zeta^2 - \epsilon^2$	$\alpha^2 - \epsilon^2$ $\zeta^2 - \gamma^2$	Gower 1 Gower 2 Portland
Fetal	$\alpha^2 - \gamma^2$	$\alpha^2 - \delta^2$ $\alpha^2 - \beta^2$	Hemoglobina F Hemoglobina A ² Hemoglobina A
Adulta	$\alpha^2 - \beta^2$	$\alpha^2 - \gamma^2$ $\alpha^2 - \delta^2$	Hemoglobina A Hemoglobina F Hemoglobina A ²

RUST & PERRY. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v.38, n.3, Sep., p. 472 - 484 1995.

TABELA 2

Hemoglobina humana anormal de interesse nesta dissertação.

Tipo de hemoglobina	Cadeias de globina
SS	$A^2 - \beta^2$ (ácido glutâmico \longrightarrow valina)
SC	$A - \beta$ (ácido glutâmico \longrightarrow valina)
	$A - \beta$ (ácido glutâmico \longrightarrow lisina)

As mudanças estruturais na molécula da hemoglobina são dadas por mutação genética e obtidas através de herança autossômica recessiva (SERJEANT, 1992). Sua prevalência parece estar relacionada a vantagem do portador do traço falciforme (forma heterozigota AS), de resistir à infecção causada pelo *Plasmodium falciparum* em áreas endêmicas (PERKINS, 1971; SCHNEIDER et al, 1976).

Outro aspecto interessante a respeito da hemoglobinopatia S é que, aparentemente sob as mesmas condições e mesmo genótipo (sobretudo, o SS) os portadores apresentam ora quadros graves ora quadros mais leves da patologia. A explicação pode estar na combinação de haplótipos que codifica a sua presença. Estes genes sofreram mutações no decorrer dos tempos e apresentam combinações relativamente fixas prevalentes em determinadas regiões da África (SERJEANT, 1992).

Através de técnicas de DNA pode-se classificar a hemoglobinopatia S nos tipos: Banto, Senegal, Benin e Ásia (RAGUSA et al, 1988). Assim, entre os descendentes de oriundos da África Central, observa-se os tipos Banto e a forma mais grave da doença; na África banhada pelo Atlântico, observa-se os tipos Senegal e Benin, estes haplótipos codificam doença de gravidade intermediária e de pouca gravidade, respectivamente; caminhando para o leste africano, observa-se o tipo Ásia, a doença possui sua forma mais branda e isso se deve, principalmente, à elevada expressão de hemoglobina fetal nos indivíduos acometidos, protegendo-os relativamente contra à falcização (NAGEL et al, 1985; RAGUSA et al, 1988; SERJEANT, 1992). No Brasil, os portadores da hemoglobinopatia SS apresentam em 70% das vezes o tipo Banto (JANUÁRIO, 2002).

2.4. Prevalência e classificação

A hemoglobinopatia S apresenta-se como a desordem estrutural da hemoglobina mais comum associada à gestação e pode ser dividida em dois grupos de acordo com as manifestações clínicas: grupo dos distúrbios “maiores” formado pelas hemoglobinopatias SS, SC, S- β -Talassemia e o grupo dos distúrbios “menores” formado pelas formas AS, AC e CC (apesar dos dois últimos genótipos não apresentarem a hemoglobina S, são, aqui, incluídos como em outros trabalhos por partilharem de defeitos estruturais similares da hemoglobina) (RUST & PERRY, 1995).

Indiscutivelmente, o genótipo mais prevalente é o AS, seus portadores demonstram mínimos ou nenhum sintoma e se apresenta em 1 a cada 12 adultos negros norte-americanos (STEIN et al, 1984). As gestantes portadoras do traço falciforme demonstram maior susceptibilidade às infecções do trato urinário e, em menor frequência, anemia leve (WHALLEY et al, 1964 apud SERJEANT, 1992; PERKINS, 1971). As hemoglobinopatias dos tipos AC e CC, as quais ocorrem nas frequências de 1:41 e 1:4790, respectivamente (RUST & PERRY, 1998) e não estão relacionadas a complicações gestacionais.

A hemoglobinopatia SS apresenta-se como a mais prevalente dentre os distúrbios “maiores”, ocorrendo em cerca de 1 para 625 recém-nascidos negros norte-americanos (MOTULSKY, 1973). Contudo, a doença não é tão comum durante a gravidez devido a uma alta taxa de mortalidade anterior, especialmente na segunda infância (CUNNINGHAM, 2000a). Já em relação às hemoglobinas C e β -Talassemia, a prevalência na população negra adulta norte americana é de 1 para 40 e 1 para 40 a 1 para 50, respectivamente (CUNNINGHAM, 2000a). MOTULSKY (1973) demonstrou as estimativas das frequências das hemoglobinopatias em nascidos vivos nos EUA e a prevalência de todos os casos de doença falciforme na mesma população (TABELA 3).

TABELA 3

Estimativas das freqüências das hemoglobinopatias em negros norte-americanos ao nascimento e prevalência estimada na população:

Doença falciforme:	Freqüência em afro-americanos nascidos vivos	Freqüência na população
Hb SS	1 : 625	1 : 1875
Hb SC	1 : 833	1: 1250
Hb S-β-Tal.	1 : 1667	1 : 3333

MOTULSKY, A. G. *The New England Journal Of Medicine*, v. 288, n. 1, Jan., p. 31 - 33, 1973.

Segundo os dados obtidos por JANUÁRIO (2002), as incidências dos genótipos SS, SC e AS no Estado de Minas Gerais são 1:2581 (0,04%), 1:3357 (0,03%) e 1:30 (3,3%), respectivamente. Estes dados foram obtidos através do teste de triagem (“teste do pezinho”) em 92,8% de nascidos vivos no período de 1998 a 2001. No mesmo estudo, o autor observou a incidência do traço C (AC) em 1,3% de nascidos vivos.

2.5. Fisiopatologia

Em condições normais de oxigenação, a hemácia contendo a hemoglobina alterada possui forma normal e, somente, tomará a forma de foice em consequência da polimerização e aglutinação da hemoglobina S submetida a situações de hipóxia e acidose (PERILLIE & EPSTEIN, 1963 apud PERKINS, 1971) (FIGURA 1). Uma vez desencadeado o processo inicial de falcização, entra-se num ciclo vicioso, onde a deformidade da hemácia lentifica o fluxo sangüíneo em nível da circulação terminal, aumentando a viscosidade e a estase sangüínea (JACKSON et al, 1961). Promove-se, assim, mais hipóxia tecidual e, conseqüentemente, mais falcização.

Se o processo de falcização não for interrompido ou se ocorrer repetidas vezes, a alteração celular se torna permanente (CHERNOFF, 1955); há infartamento local manifestado clinicamente pela dor característica dos fenômenos vaso-oclusivos; e agrava-se a anemia. Esta é do tipo hemolítico conseqüente ao aumento excessivo da fagocitose, onde mais hemácias serão reconhecidas pelo sistema retículo-endotelial como morfologicamente anormais (PERKINS, 1971; RUST & PERRY, 1995).

As alterações crônicas e agudas decorrentes da falcização incluem anormalidades ósseas, lesão da medula renal, auto-esplenectomia na idade adulta nas formas SS e esplenomegalia em outras formas, hepatomegalia, aumento das câmaras cardíacas, infartos pulmonares, acidentes vasculares cerebrais, úlceras tegumentares, (especialmente de membros inferiores) e predisposição a sepse por bactérias Gram-positivas (CUNNINGHAM, 2000a).

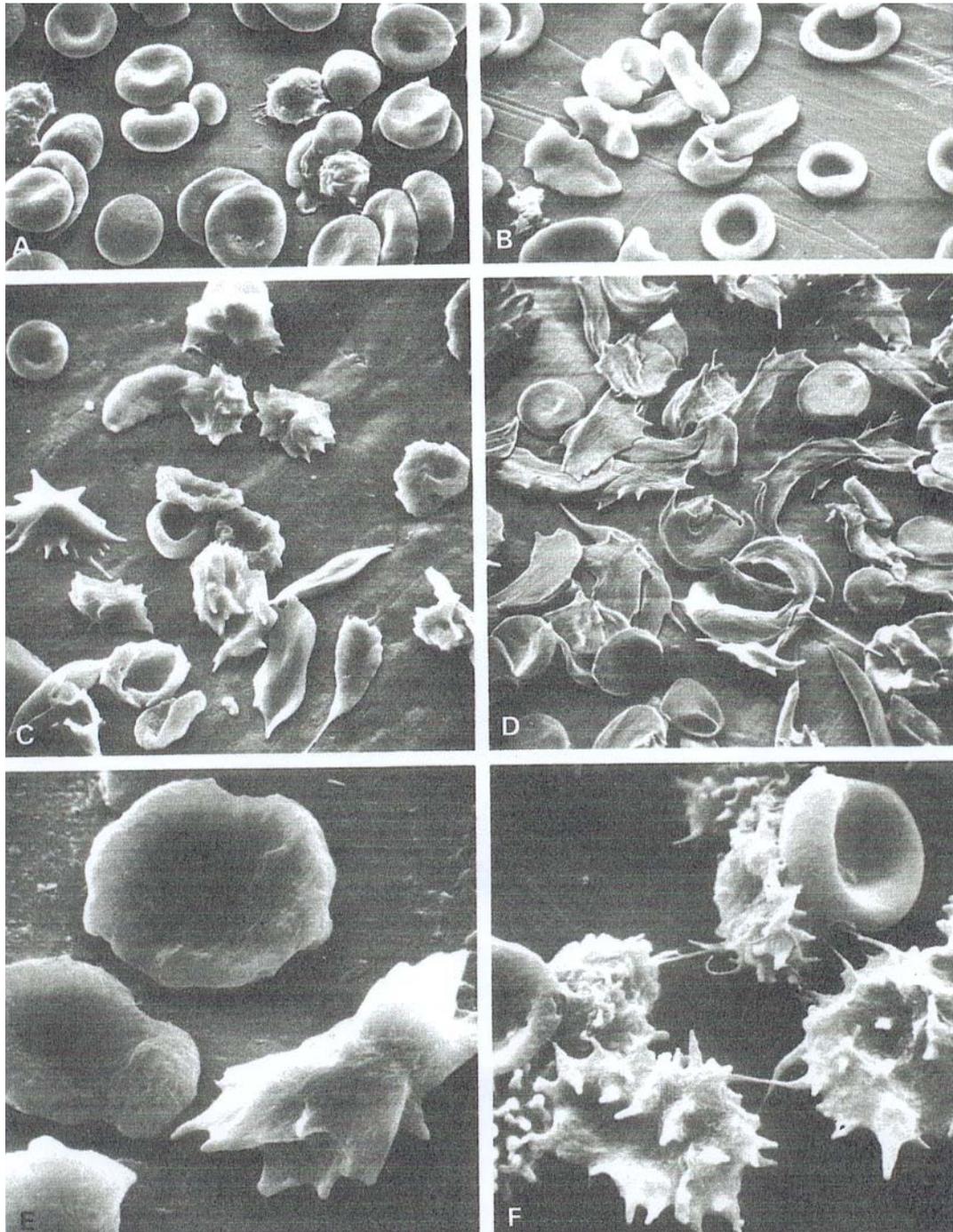


FIGURA 1 – Eritrócitos sob condições crescentes de desoxigenação em amostra de sangue contendo a hemoglobina S.

(fotografia retirada por microscópio eletrônico de varredura)

LUKENS & LEE. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9ª Ed., Charp. 37, p.1065, 1993.

2.6. Diagnóstico

PAULING et al (1949) foram os primeiros a aventarem sobre um defeito molecular como base etiológica da doença falciforme e, para isso, demonstraram diferenças químicas na migração das hemoglobinas durante a eletroforese. A natureza dessas diferenças foi elucidada posteriormente por INGRAM (1956; 1957) que descobriu o defeito em nível das seqüências de base e, portanto, da troca de aminoácidos. Praticamente do primeiro relato de caso até 1952, o diagnóstico era feito pela presença de anemia normocítica e normocrômica, acompanhada de alguma evidência clínica e/ou laboratorial de hemólise em pacientes de etnia negra com história familiar positiva para anemia crônica (SYDENSTRICKER et al, 1923 apud SERJEANT, 1992; CURTIS, 1959) e a demonstração de drepanócitos em esfregaço de sangue periférico através de técnicas de desoxigenação da hemácia (sickle test) (EMMEL, 1917 apud SERJEANT, 1992; DALAND & CATLE, 1948).

De 1952 até os dias atuais, o diagnóstico definitivo é dado através da eletroforese de hemoglobina e os resultados positivos na avaliação eletroforética para a patologia falciforme são os dispostos na TABELA 4, a qual demonstra também os percentuais esperados para cada tipo de hemoglobina de acordo com a variedade genotípica.

TABELA 4

Possíveis genótipos encontrados no diagnóstico positivo para hemoglobinopatia S dados através da eletroforese e os percentuais esperados para cada tipo de hemoglobina de acordo com a variedade genotípica.

Hemoglobina	Hb AS	Hb SS	Hb SC	Hb S -β-Tal
A	60–75%	0%	0%	10–35%
S	20–40%	80–95%	40–45%	55–80%
C	0%	0%	50–60%	0%
A²	2–3 %	2–3%	2–3%	2–3%
F	2–5 %	3–20%	1–3%	3–10%

RUST & PERRY. *Principles e Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. 3^a Ed., p.1168 – 1173, 1998.

2.7. Apresentação clínica

As manifestações clínicas da anemia falciforme podem ocorrer em qualquer fase da gravidez e todos os seus sinais e sintomas estão diretamente relacionados à anemia crônica secundária à hemólise, às crises vaso-oclusivas e ao aumento da susceptibilidade às infecções (RUST & PERRY, 1995).

2.7.1. Anemia crônica

Principalmente as pacientes com padrão eletroforético SS apresentarão quadro de anemia crônica compensada, ocasionada pela destruição prematura das hemácias excedendo a capacidade de reposição promovida pela medula óssea (RUST & PERRY, 1995). A expectativa de sobrevivência dessas hemácias é cerca de 17 dias, em contraste às hemácias com o tipo AA de

hemoglobina que vivem em média cerca de 120 dias (RANNEY & SHARMA, 1995). A anemia é um achado constante nas formas maiores, sendo que os valores de hematócrito dos tipos SS, SC e S- β -Talassemia estão em torno de 18 a 20%, de 25 a 28% e de 28 a 32%, respectivamente (RUST & PERRY, 1998). Os indivíduos com a hemoglobinopatia SS que apresentam percentuais elevados de hemoglobina fetal geralmente demonstram quadros mais leves de anemia (JACKSON, 1961).

2.7.2.Crises falciformes

O surgimento abrupto das manifestações clínicas da patologia falciforme recebe a denominação de crise falciforme e engloba as seguintes situações principais: as crises de vaso-oclusão, a crise aplásica e de seqüestração esplênica. Os dois últimos tipos de crise são mais comuns na infância, sobretudo, em se tratando de pacientes portadoras da hemoglobinopatia SS (RUST & PERRY, 1995).

O seqüestro esplênico pode ser importante causa de anemia grave em portadoras de hemoglobinopatia SC (CHARACHE, et al, 1989; KILPATRICK et al, 1999), mesmo na fase adulta, porque geralmente estes indivíduos não sofreram a auto-esplenectomia da infância, típica dos portadores de hemoglobina SS (PEARSON et al, 1969).

Os fenômenos de vaso-oclusão são a forma mais comum de crise falciforme e se apresentam como quadro de dor envolvendo os ossos longos, o abdome, o tórax e/ou dorso (SERJEANT,1992). A crise álgica, expressão clínica da vaso-oclusão, geralmente é acompanhada de febre baixa e leucocitose inespecífica (sem aumento de segmentados jovens) (BALLAS et al, 1988; RUST & PERRY, 1995). É mais incidente no terceiro trimestre da gestação e nas pacientes com passado de crises freqüentes (BAUM et al, 1987).

A crise aplásica faz parte do quadro menos freqüente de crise falciforme e se apresenta como abrupta interrupção da atividade da medula óssea, evidenciada pela ausência de reticulócitos no sangue periférico e rápida queda dos níveis de hemoglobina (SERJEANT,1992). Estes pacientes apresentam fraqueza, palidez cutâneo-mucosa e, geralmente, não se observa icterícia (RUST & PERRY, 1995 e 1998). Na maior parte das vezes, o quadro é leve a moderado e reversível com hemotransfusão, contudo, podem ocorrer quadros mais graves inclusive com falência cardíaca (PATTISON et al, 1981). Após 7 a 10 dias da aplasia a medula retoma sua função (SERJEANT, 1992). A aplasia pode estar relacionada a surtos de infecção pelo parvovírus humano (PATTISON et al, 1981).

Já a crise de seqüestração ocorre sobretudo no baço, contudo, outros órgãos como fígado, pulmão e ossos também podem ser responsáveis pelo seqüestro (SERJEANT, 1992). As manifestações clínicas do seqüestro esplênico são dor abdominal, aumento abrupto do volume esplênico, pancitopenia e queda brusca do hematócrito. De maneira geral, as crises hematológicas são revertidas com transfusões sangüíneas e identificação e atuação nos processos desencadeadores (SERJEANT, 1992; RUST &PERRY, 1995).

Durante a gestação, as pacientes portadoras dos distúrbios maiores da patologia falciforme apresentam exacerbação clínica da doença, conseqüência do aumento das demandas metabólicas, da estase vascular nos órgãos pélvicos e do estado de hipercoagulabilidade gestacional (RUST & PERRY,1998). As crises algicas são mais freqüentes, sobretudo, durante o trabalho de parto, onde a demanda de oxigênio é maior (HENDRICKSE et al, 1972; RUST & PERRY, 1998).

2.7.3. Infecção

As pacientes portadoras da patologia falciforme são mais sensíveis à infecção, sobretudo, no que diz respeito às bactérias capsuladas como os pneumococcus (SERJEANT, 1992), além de outras como salmonella e mycoplasma (BARRET-CONNOR, 1971 apud SERJEANT, 1992;

SOLANKY & BERDOFF, 1979). Possivelmente, também apresentam maior susceptibilidade às septicemias causadas pela *Escherichia coli* e *Haemophilus influenzae* (SERJEANT, 1992).

A susceptibilidade à infecção pode ser explicada através dos seguintes achados: embotamento da resposta celular em decorrência da hemólise e estase dos eritrócitos no sistema retículo-endotelial; disfunção esplênica, em virtude dos múltiplos infartos no órgão em idade precoce (sobretudo, nos casos de SS); além da resposta humoral alterada, apresentando deficiência da opsonização e fagocitose, diminuição dos níveis de IgM e inibição da migração neutrofílica (BJORNSON et al,1980).

Os quadros infecciosos mais comuns são pneumonia, infecção do trato urinário e osteomielite (RUST & PERRY, 1995). Durante a gestação, as infecções de modo geral são mais frequentes, sobressaindo as urinárias, causada pela estase urinária e esta, por sua vez, ocasionada pela compressão mecânica do útero grávido e pela ação da progesterona (RUST & PERRY, 1998).

No diagnóstico das infecções, é importante ter em mente que os portadores da hemoglobinopatia SS, mesmo fora do período gestacional, possuem a contagem leucocitária entre 10.000 e 20.000 cel./mm³ (PERKINS, 1971), sendo que valores basais superiores a 15.0000 cel./mm³ estão relacionados a quadros de evolução mais grave da doença (PLATT et al, 1994).

2.7.4. Algumas considerações sobre as manifestações clínicas nos órgãos e sistemas orgânicos principais

2.7.4.1. Sistema cardiovascular

Entre as mudanças adaptativas do estado anêmico crônico estão: o desvio da curva de dissociação do oxigênio para a direita, no sentido de doar oxigênio para os tecidos; o próprio estado anêmico contribui por promover a diminuição da viscosidade sangüínea, quando realiza a

hemodiluição para manutenção do volume intravascular; a resistência periférica cai, o que acarreta aumento do rendimento cardíaco (SERJEANT, 1992).

Na presença das formas maiores, sobretudo da forma SS, o estado anêmico persistente leva, quase que invariavelmente, à hipertrofia ventricular esquerda e, comumente, à hipertrofia ventricular direita em virtude do trabalho cardíaco aumentado ao longo dos anos (GERRY, 1978). A insuficiência cardíaca congestiva não é incomum após os 50 anos ou até em menor idade se seus portadores apresentarem quadros mais graves da doença (KARAYALCIN et al, 1975).

Durante a gravidez, as portadoras da hemoglobinopatia SS apresentam hiperdinamismo cardiovascular mais pronunciado que aquele ocorrido em gestantes de risco habitual (VEILLE & HANSON, 1994). Assim, não é incomum a presença de cardiomegalia, sopros sistólicos, terceira bulha cardíaca e até sinais de insuficiência cardíaca de alto débito ao exame físico (RUST & PERRY, 1995).

VEILLE & HANSON (1994) compararam ecocardiografias de 15 gestantes com hemoglobinopatia SS no terceiro trimestre de gravidez com 40 gestantes normais (AA) também no terceiro trimestre de gravidez e encontraram nas primeiras um marcado aumento ventricular esquerdo, função sistólica preservada, contudo, com a função diastólica alterada em virtude da menor complacência ventricular em comparação às gestantes normais.

2.7.4.2. Pulmão

Os portadores dos distúrbios maiores da patologia falciforme podem se apresentar com quadro de dor torácica aguda, traduzida pelas seguintes possibilidades diagnósticas: pneumonia, infarto pulmonar, embolia pulmonar, seqüestração pulmonar (SERJEANT, 1992). Os portadores de sintomatologia devem ser submetidos a exames propedêuticos afim de estabelecer o diagnóstico diferencial e a conduta mais acertada. Geralmente, respondem à hidratação venosa

vigorosa, aos antibióticos, à analgesia, à oxigenoterapia e à transfusão sanguínea (RUST & PERRY, 1995).

A síndrome torácica aguda refere-se a um espectro patológico pulmonar apresentando em comum os seguintes achados clínicos: dor torácica, febre, tosse, infiltrado pulmonar à radiografia, leucocitose e taquipnéia (SERJEANT, 1992; RUST & PERRY, 1995). A sua possível etiopatologia primária inclui infecção, infartos locais ou oclusões vasculares decorrentes de tromboembolia, além de seqüestração pulmonar. Secundariamente, o fator desencadeante inicial pode ser modificado pela presença de infecção superposta (SERJEANT, 1992). O diagnóstico diferencial das situações acima é difícil, o tratamento baseia-se, muitas vezes, na terapêutica empírica inicial com antibióticos e na hemotransfusão (VICHINSKY et al, 2000).

2.7.4.3. Aparelho gastrointestinal

A evidência de dor abdominal está associada geralmente às crises vaso-oclusivas envolvendo a vasculatura abdominal, à síndrome de seqüestração esplênica, aos infartos esplênicos, à litíase biliar e à hepatite ou à colecistite (RUST & PERRY, 1995).

Os cálculos biliares de bilirrubina são muito freqüentes em anemias hemolíticas e se apresentam em cerca de 50% das pacientes com hemoglobinopatia SS aos 25 anos (SOLANKI & MCCURDY, 1979). São formados devido à hemólise persistente e, conseqüentemente, à excreção de bilirrubina aumentada (SERJEANT, 1992). Durante a gestação, ocorrem mudanças na motilidade gastrointestinal, propiciando episódios de colelítase sintomática (RUST & PERRY, 1998).

As pacientes portadoras das formas maiores da hemoglobinopatia S apresentam níveis basais mais altos de bilirrubina sérica, estes níveis estão entre 1 e 2 mg/dL (PERKINS, 1971).

2.7.4.4. Rim

O rim na hemoglobinopatia SS é afetado tanto pelas mudanças hemodinâmicas decorrentes da anemia crônica quanto pelas conseqüências da vaso-oclusão (SERJEANT, 1992). Entre os achados clínicos mais comuns nestas pacientes estão: a poliúria traduzida pela presença da hipostenúria em exames laboratoriais de rotina e as infecções (PERKINS, 1971; SERJEANT,1992).

A hipostenúria consiste na dificuldade de concentrar urina normalmente, levando a perda aumentada da água corporal (KUNZ et al, 1954). Em sua etiologia parece estar implicado uma lesão vascular medular que compromete a manutenção da hiperosmolaridade intersticial local, sendo esta responsável pela concentração normal da urina (SERJEANT, 1992). Pode ser observada em crianças tão jovens quanto aos seis anos de idade e é quase um achado constante em pacientes com o genótipo SS (KEITEL et al, 1956 apud SERJEANT, 1992).

A incidência das infecções urinárias parece estar aumentada em portadores da hemoglobinopatia S. Isso é comprovadamente verdadeiro para gestantes portadoras do traço falciforme (WHALLEY et al, 1964 apud SERJEANT, 1992). As etiologias mais freqüentemente implicadas são *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter* (SERJEANT,1992).

2.7.4.5. Sistema nervoso central

As manifestações neurológicas incluem os acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos, fenômenos hipóxicos, infecção do sistema nervoso central e eclâmpsia (RUST & PERRY, 1995).

Os acidentes vasculares cerebrais nos pacientes portadores das formas maiores da patologia falciforme, sobretudo, nos casos de hemoglobinopatia SS, tendem à ocorrência precoce (média de seis anos de idade) e podem recidivar em 50–70% das vezes dentro de três anos do episódio inicial (BALKARAN et al, 1992). Um acidente vascular cerebral prévio indica a necessidade de

regime crônico de transfusões sanguíneas, afim de reduzir a percentagem de hemoglobina S e minimizar a chance de recidiva (COHEN et al, 1992).

2.8. Complicações diretamente relacionadas à paciente obstétrica

Embora as taxas de mortalidade materna e perinatal tenham diminuído significativamente nas últimas décadas (POWARS et al, 1986.; SMITH et al, 1996; SUN et al, 2001), a hemoglobinopatia S, sobretudo a SS, permanece associada a um alto risco para múltiplas complicações materno-fetais (HOWARD et al, 1995; SUN et al, 2001). Estes achados são minimizados por um acompanhamento pré-natal adequado (RAHIMY et al, 2000; SUN et al, 2001).

SUN et al (2001) verificaram através da observação de pacientes com as hemoglobinopatia SS e SC em 20 anos de experiência no Grady Memorial Hospital (Atlanta, Geórgia) as seguintes principais complicações gestacionais: pré-eclâmpsia (DHEG), prematuridade, rotura prematura pré-termo de membranas (RPPM), trabalho de parto pré-termo (TPP), restrição do crescimento intra-uterino (CIUR), baixo-peso e risco aumentado para perdas fetais (abortamentos e natimortos). Compararam tais complicações às gestações de pacientes com a hemoglobina do tipo AA. Estes resultados estão dispostos na TABELA 5.

TABELA 5

Comparação do resultado obstétrico desfavorável em termos de risco relativo (RR) entre as pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC e as gestantes normais (AA):

Complicação:	RR para gestações SS x AA	RR para gestações SC x AA
Admissão anteparto	6,8*	2,8*
TPP e RPPM	2,8*	1,5
Prematuridade	4,1*	2,1
Baixo-peso	2,7*	1,0
CIUR	4,9*	2,2
Pielonefrite	3,1	2,2*
Pré-eclâmpsia	1,9	0,6
Infecção puerperal	9,4*	4,5*
Morte intra-uterina	5,7	2,2
Mortalidade perinatal	3,0	0,5

* diferença estatisticamente significativa para um intervalo de confiança de 95%.

SUN et al. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.184, n.6, p.1127–1130, 2001.

As complicações relacionadas ao período periparto são principalmente: a presença de crises vaso-oclusivas em maior frequência (PERKINS, 1971), a descompensação cardíaca em virtude do aumento do trabalho cardíaco e a presença aumentada de sofrimento fetal agudo, sobretudo, em pacientes apresentando CIUR e oligoidramnia (RUST & PERRY, 1995). Já no puerpério estas complicações são: infecção, fenômenos tromboembólicos e crises vaso-oclusivas (PERKINS, 1971; KOSHY & BURD, 1991; RUST & PERRY, 1995).

2.9. Acompanhamento pré-natal e abordagem terapêutica de gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC

A gestantes portadoras das formas graves de hemoglobinopatia S devem ser acompanhadas em consultas de pré-natal freqüentes, iniciando-as no primeiro trimestre e, preferentemente, com equipe multidisciplinar capacitada (MOHAMED et al, 2000).

RUST & PERRY (1995) recomendaram consultas pré-natais a cada duas semanas no segundo trimestre e semanalmente a partir de 28 semanas de gestação. Recomendaram, também, a orientação do mobilograma diário no terceiro trimestre; a avaliação do crescimento fetal e do líquido amniótico por meio de ultra-sonografia mensal ou quinzenal (esta para fetos com CIUR); a avaliação do bem-estar fetal semanalmente por meio de provas de vitalidade fetal a partir de 32-34 semanas ou até menos, se for diagnosticado a presença de CIUR e/ou co-morbidades maternas.

A avaliação Dopplervelocimétrica deve ser reservada para fetos com CIUR e/ou suspeita de insuficiência placentária (RUST & PERRY, 1995) e, também, pode ser utilizada após 26 semanas de gestação para predição do risco de pré-eclâmpsia através da avaliação do fluxo nas artérias uterinas conforme proposto por AGUIAR (2000).

A abordagem do passado obstétrico é muito importante. KOSHY et al (1988) em seu estudo prospectivo randomizado controlado para transfusão profilática em gestantes com hemoglobinopatia SS, verificou que a morte perinatal anterior foi um dos maiores fatores de risco para o resultado perinatal nas gravidezes subseqüentes.

As gestantes com hemoglobinopatia SS e SC devem receber suplementação de ácido fólico em virtude da hiperfunção eritropoiética medular (PERKINS, 1971). A suplementação de ferro é controversa e deve ser reservada para as pacientes não submetidas a regime de hipertransfusão

e/ou orientada pela dosagem de ferritina sérica (PERKINS, 1971; RUST & PERRY, 1995). As crises álgicas devem ser tratadas inicialmente com oxigenoterapia, hidratação e analgesia; e, nos casos não responsivos, com hemotransfusão (RUST & PERRY, 1995).

As indicações para hemotransfusão incluem: a presença de doença hipertensiva específica da gravidez na sua forma grave; septicemia; insuficiência renal aguda; anemia grave traduzida por queda superior a 30% do nível basal de hemoglobina ou queda dos níveis de hemoglobina e hematócrito a menos que 6g/dL e 18%, respectivamente; e no preparo pré-operatório para cirurgias de médio a grande porte (KOSHY & BURD, 1991). Numa publicação do NIH, CHARACHE et al (1989) colocaram os seguintes níveis hematimétricos como indicadores absolutos para hemotransfusão: níveis de hemoglobina inferiores a 5 g/dL, de hematócrito inferiores a 15% e de reticulócitos inferiores a 3%. A transfusão pode ser realizada nestes casos com a infusão de uma a duas bolsas contendo 300 mL de concentrado de hemácias (KOSHY & BURD, 1991). Um regime conservador de transfusões consiste em observar as indicações acima e, para os pacientes com crise álgica, realizar transfusões somente se não ocorrer melhora clínica após 48 horas de terapêutica suportiva (hidratação vigorosa, oxigenoterapia) e analgesia adequada (RUST & PERRY, 1995).

Embora controverso, muitos advogam o uso profilático de transfusões sanguíneas na gravidez por meio de um regime de hipertransfusões e/ou exangüíneo-transfusões (RICKS, 1967; CUNNINGHAN et al, 1979; MORRISON et al,1980; HOWARD et al, 1995). O objetivo desta terapêutica é manter a hemoglobina A em torno de 50% e o hematócrito em torno de 25%, realizando novas transfusões quando a hemoglobina A cai a níveis inferiores a 20% (KILPATRICK et al, 1999). Este procedimento tem sido associado à redução na incidência das crises vaso-oclusivas (CUNNINGHAN et al, 1979; MORRISON et al,1980; KOSHY et al, 1988)

e, em alguns estudos, à melhoria do resultado perinatal (RICKS, 1967; MORRISON et al, 1980; CUNNINGHAM et al, 1979).

TUCK et al (1987) não observaram diferença significativa nos resultados maternos e fetais entre pacientes que receberam transfusões profiláticas e transfusões conservadoras.

KOSHY et al (1988) apresentaram um estudo prospectivo randomizado envolvendo 72 gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS, sendo que 36 delas foram submetidas ao regime de transfusões profiláticas e as outras 36 foram submetidas ao esquema conservador de transfusões. Associaram ao último grupo 28 pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS não-elegíveis para a randomização, 66 portadoras de SC e 23 portadoras de S- β -Talassemia, também submetidas ao esquema de transfusões conservadoras. Encontraram redução significativa na frequência das crises álgicas no grupo das transfusões profiláticas, contudo, sem impacto estatisticamente significativo no resultado perinatal, concluindo que não realizar transfusões profiláticas não prejudica as gestantes com doença falciforme e nem o resultado perinatal.

HOWARD et al (1995) recomendam uma política de hemotransfusões e/ou exangüíneo-transfusões em pacientes gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS a partir de 28 semanas, no sentido de reduzir os riscos maternos no terceiro trimestre e puerpério e sugerem regimes de transfusões profiláticas mais precoces para pacientes com histórias obstétrica e hematológica desfavoráveis.

MARTIN et al (1982) propuseram um esquema único de transfusões simples ou exagüíneo-transfusões (2 a 4 unidades de concentrado de hemácias) em pacientes com o hematócrito igual ou inferior a 20% no período periparto com intuito de diminuir as crises álgicas durante o trabalho de parto e corrigir as possíveis perdas sangüíneas e suas conseqüências no puerpério.

KOSHY & BURD (1991) e MOHAMED (2002) concluíram em seus respectivos estudos que apesar da hemotransfusão ser muito importante no controle das gestantes com as hemoglobinopatias S em seus genótipos mais graves, sobretudo, o genótipo SS, e, em regime profilático, diminuir os episódios de crises vaso-oclusivas, parece não ter o mesmo impacto sobre o resultado perinatal. Assim, há necessidade de estudos posteriores maiores e mais bem conduzidos para indicarem ou não o uso profilático de hemotransfusões, principalmente nas portadoras de hemoglobinopatia SS, no período pré-natal.

É importante frisar que a transfusão de derivados sangüíneos não é inócua e pode ocasionar reações transfusionais imediatas, aloimunização, sobrecarga de ferro e transmissão de doenças (DAVIES & OLATUNJI, 1995).

A via de parto nas pacientes com hemoglobinopatia S deve respeitar as indicações obstétricas, inclusive no que diz respeito a indução do trabalho de parto. O parto poderá ocorrer espontaneamente no termo (RUST & PERRY, 1995). O trabalho de parto deve ser assistido de preferência em hospital de assistência terciária, sendo oferecido oxigenoterapia e hidratação venosa durante todo o período periparto, o uso de analgesia de parto e todos os cuidados para diminuir o estresse deste período devem ser estimulados (BRETT et al, 1996).

Atualmente, não há lugar para a esterilização primária ou abortamento terapêutico em pacientes com hemoglobinopatia SS e SC, quando a única indicação for a doença de base (MILNER et al, 1980).

2.10. Expectativa de vida

A expectativa de vida para indivíduos portadores da patologia falciforme que apresentam a forma SS é de 42 anos para homens e de 48 anos para mulheres, já em portadores de

hemoglobinopatia SC a expectativa de vida é de 60 e 68 anos para homens e mulheres, respectivamente. Estes achados foram demonstrados por PLATT et al (1994) acompanhando 3764 indivíduos com hemoglobinopatia SS e SC do nascimento aos 66 anos de idade. Estes mesmos autores observaram ainda que adultos portadores da forma SS apresentam as seguintes principais causas de morte: 18% das mortes apresentam-se em portadores de alguma insuficiência orgânica evidente, principalmente a renal; entre aqueles que não possuem diagnóstico de insuficiências em órgãos específicos, 33% falecem durante um episódio de crise falciforme aguda (dor, síndrome torácica aguda ou acidente vascular cerebral). O mesmo trabalho mostrou que os portadores da forma SS, a presença de síndrome torácica aguda, insuficiência renal, convulsões, contagem basal de leucócitos superior a 15.000 cel./mm³ e níveis baixos de hemoglobina fetal representam maior risco para morte precoce.

3. OBJETIVOS

- O objetivo principal da dissertação é estudar retrospectivamente as complicações intercorrentes no período gestacional e o resultado perinatal de pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC acompanhadas no Setor de Gestação de Alto Risco (SEGAR) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1992 a 2002.

- Secundariamente, serão feitas algumas comparações entre o grupo portador de hemoglobinopatia SS e o grupo portador de hemoglobinopatia SC com o objetivo de frisar os achados gestacionais intercorrentes e os achados do resultado perinatal de um ou outro grupo.

A comparação será realizada nas seguintes variáveis:

- 1) patologias pré-gestacionais concomitantes à doença de base presentes no início pré-natal;
- 2) intercorrências pré-natais secundárias à doença de base;
- 3) intercorrências obstétricas pré-natais;
- 4) hemotransfusões pré-natais;
- 5) complicações intercorrentes no puerpério;
- 6) prematuridade;
- 7) baixo-peso.

4. PACIENTES E MÉTODOS

No Setor de Pré-natal de Alto Risco (SEGAR) do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1992 a 2002 ocorreram 47 matrículas de pacientes gestantes com diagnóstico pré-gestacional de hemoglobinopatia SS e SC, sendo que 32 eram portadoras da forma SS e 15 SC. Das 47 matrículas realizadas, quarenta pacientes tiveram acompanhamento gestacional completo no SEGAR. Dentre as 40 pacientes acompanhadas, trinta apresentavam hemoglobinopatia SS e 10 SC e foram incluídas no estudo. Elas apresentaram um total de 77 gestações, das quais 46 tiveram acompanhamento no SEGAR e estão incluídas no presente estudo. Estas 46 gestações consistiam na soma de 34 gestações ocorridas em 30 pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e 12 gestações ocorridas em 10 pacientes portadoras de hemoglobinopatia SC. Sendo assim, quatro pacientes entre as 30 com hemoglobinopatia SS e duas pacientes entre as 10 com hemoglobinopatia SC apresentaram duas gestações cada uma que foram acompanhadas pelo SEGAR. Não ocorreram gestações gemelares. Os dados apresentados acima estão esquematizados na FIGURA 2.

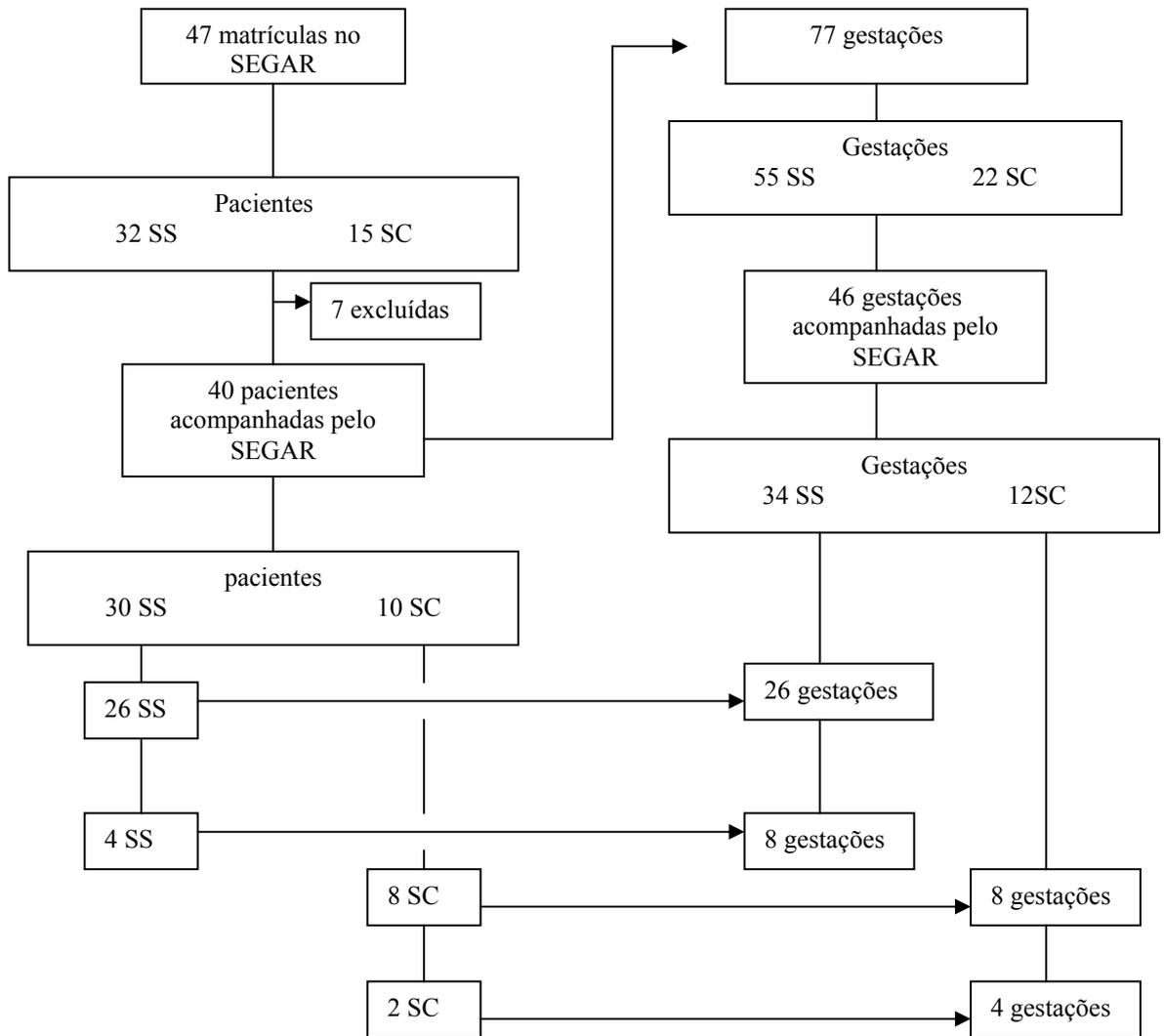


FIGURA 2 - Representação esquemática das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC e de suas respectivas gestações.

4.1. Critérios utilizados para a inclusão das pacientes

Os critérios utilizados para a inclusão das pacientes foram os seguintes:

- diagnóstico pré-gestacional de hemoglobinopatia SS ou SC realizado através da eletroforese de hemoglobina, conforme padronização diagnóstica disponibilizada pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG;
- início pré-natal com idade gestacional inferior a 32 semanas;
- apresentar pelo menos uma consulta de pré-natal no SEGAR;
- apresentar atendimento médico-hospitalar no Hospital das Clínicas da UFMG para a abordagem de intercorrências secundárias à doença de base e obstétricas no período pré-natal;
- apresentar atendimento médico-hospitalar no Hospital das Clínicas da UFMG para o parto, puerpério e atendimento neonatal.

4.2. Características obtidas para cada gestante

Para cada gestante foram obtidas as seguintes características:

- a) o tipo de hemoglobinopatia (se SS ou SC);
- b) características gerais: idade materna e paridade;
- c) passado obstétrico;
- d) características presentes na primeira consulta de pré-natal: patologias concomitantes à doença de base e idade gestacional;
- e) perfil hematológico: hemoglobina basal, nível de hemoglobina fetal, hemoglobina e hematócrito de início pré natal, hemoglobina e hematócrito médios durante o pré-natal;

- f) características pré-natais: número de consultas realizadas, complicações intercorrentes diretamente relacionadas à doença de base, complicações intercorrentes obstétricas, transfusões sanguíneas e tempo de internação pré-natal;
- g) características presentes no periparto: via de parto, indicação da via de parto e complicações puerperais.

4.3. Características relacionadas ao conceito

Do ponto de vista do conceito, foram avaliadas as seguintes características:

- a) a presença de abortamentos espontâneos e natimorto;
- b) idade gestacional no momento do parto;
- c) peso ao nascimento, incidência de baixo-peso e pequeno para a idade gestacional;
- d) nota de Apgar dos recém-nascidos no quinto minuto de vida

4.4. Complicações concomitantes à doença de base e presentes no início pré-natal

As complicações concomitantes à doença de base e presentes no início pré-natal analisadas foram:

- 1) insuficiência cardíaca, valvulopatia reumática e hipertensão pulmonar;
- 2) aloimunização demonstrada por meio de painel de hemácias;
- 3) colelitíase e nefrolitíase, ambas sem intervenção cirúrgica prévia;
- 4) acidente vascular cerebral (AVC);
- 5) hipertensão arterial caracterizada por níveis de pressão arterial pré-gestacionais superiores a 140x90 mmHg;

- 6) doenças transfusionais diagnosticadas por seus respectivos testes específicos padronizados pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG e/ou Hemominas;
- 7) seqüelas de infartamento ósseo;
- 8) insuficiência renal (IR);
- 9) hiperesplenismo diagnosticado clinicamente e por provas laboratoriais hematológicas compatíveis;

4.5. Complicações diretamente relacionadas à doença de base intercorrentes no pré-natal

As complicações diretamente relacionadas à doença de base intercorrentes na gravidez analisadas foram:

- 1) crise vaso-oclusiva com necessidade de internação, diagnosticada por dor óssea característica, febre e leucocitose;
- 2) crise hemolítica diagnosticada pela queda brusca dos valores hematimétricos e aumento importante de bilirrubina total e desidrogenase láctica (LDH);
- 3) anemia grave diagnosticada pela queda da hemoglobina maior que 30% dos níveis basais ou níveis inferiores a 6 g/dL;
- 4) seqüestro esplênico, diagnosticado por dor no andar superior do abdome, esplenomegalia e anemia aguda;
- 5) infecções: 5.1) infecções do trato urinário; 5.2) pneumonia; 5.3) osteomielite;
- 6) colestase diagnosticada pelo aumento importante nos níveis de bilirrubinas (acima de 2mg/dL);
- 7) agravamento da insuficiência cardíaca diagnosticada clinicamente pela mudança de classe funcional segundo a classificação de NYHA;
- 8) fenômenos tromboembólicos diagnosticados pela sintomatologia e/ou duplex-scan;

- 9) síndrome torácica aguda diagnosticada pelo comprometimento agudo pulmonar grave na ausência de outras etiologias;

4.6. Intercorrências obstétricas

As intercorrências obstétricas abordadas foram:

- 1) o aparecimento de doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG);
- 2) a restrição de crescimento intra-uterino (CIUR);
- 3) o trabalho de parto pré-termo e a rotura prematura pré-termo de membranas (TPP/RPPM);
- 4) a oligoidramnia, diagnosticada na avaliação ultra-sonográfica qualitativa ou quantitativa do líquido amniótico, sendo a avaliação quantitativa realizada pela medida do índice de líquido amniótico situado a níveis inferiores ao quinto percentil para a idade gestacional segundo a curva de normalidade proposta por MOORE & CAYLE (1990);
- 5) a aloimunização com acometimento fetal, diagnosticada por espectrofotometria do líquido amniótico obtido por amniocentese.

4.7. Complicações intercorrentes no puerpério

As complicações puerperais abordadas foram:

- 1) a infecção puerperal;
- 2) as infecções não-puerperais: infecções urinárias, pneumonia e osteomielite;
- 3) os fenômenos tromboembólicos;
- 4) a anemia grave;
- 5) a hemorragia uterina grave diagnosticada por choque hipovolêmico com reflexo importante sobre a hematimetria;

6) a insuficiência renal (IR);

4.8. Resultado perinatal

Com relação ao resultado perinatal foram consideradas as seguintes características:

- 1) abortamento;
- 2) natimortalidade;
- 3) idade gestacional no momento do parto diagnosticada pela data da última menstruação comprovada por ultra-sonografia;
- 4) peso médio ao nascimento;
- 5) baixo-peso e muito baixo-peso;
- 6) pequeno para a idade gestacional (PIG);
- 7) nota de Apgar no quinto minuto de vida.

4.9. Metodologia estatística aplicada:

Todos os dados foram colhidos através da análise retrospectiva de registros em prontuários médicos e dispostos em pelo menos uma das formas apresentadas a seguir:

- 1) valores absolutos e percentuais;
- 2) média de freqüências acrescidas de desvios-padrão;
- 3) razão das chances com cálculo do intervalo de confiança para o nível de significação estatística de 95%;
- 4) teste t de Student (1908) para a aferição das diferenças das médias em termos de desvios-padrão tomando como parâmetro de significação estatística $p < 0,05$.

Os valores percentuais foram calculados por “regra-de-três” simples. As médias foram calculadas pela somatória dos valores encontrados para cada variável dividindo-se o resultado pelo número das frequências encontradas (n). Os desvios-padrão das médias encontradas, a razão das chances (Odds Ratio) e seus respectivos intervalos de confiança para uma significação estatística de 95% e o teste t de tudent foram calculados segundo as equações descritas por SIQUEIRA & SOARES (2001).

5. RESULTADOS

Após os critérios de inclusão aplicados nos prontuários de 47 matrículas do SEGAR, selecionou-se 46 gestações provenientes de 40 gestantes, sendo 34 em portadoras da forma SS e 12 em portadoras da forma SC. A TABELA 6 sumariza as características das pacientes estudadas:

TABELA 6

Características das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC incluídas no estudo.

Característica	SS	SC	Total
Nº de pacientes	30	10	40
Idade (anos – média \pm DP)	25,4 \pm 5,6	24,4 \pm 4,2	-----*
Nº total de gestações	55	22	77
Nº de gestações acompanhadas (SEGAR)	34	12	46
Paridade: nulípara (n)	24	6	32
múltipara (n)	10	4	14

*t = 1,45 (p entre 0,20 e 0,10).

Com relação ao passado obstétrico, observou-se que 30% das pacientes com hemoglobinopatia S apresentaram história de abortamento prévio; 15% apresentaram recém-nascidos anteriores com peso inferior a 2500 gramas; e 5% apresentavam natimortos prévios. A TABELA 7 apresenta as características abordadas do passado obstétrico para cada grupo de gestantes.

TABELA 7**Características das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC – passado obstétrico.**

Características	SS	SC	Total : n (%)
Pacientes: n	30	10	40
Um ou mais abortamentos prévios: n (%)	11 (36,7)	1 (10)	12 (30)
RN prévio com peso < 2500g	5 (16,7)	1 (10)	06 (15)
Natimorto em gestação anterior: n (%)	0	2 (20)	2 (5)

A idade gestacional média de início pré-natal para gestantes com hemoglobinopatia SS e SC foram de 15,7 e 18,7 semanas, respectivamente. Na comparação destas médias, observou-se diferença estatística significativa ao nível de 5% ($p < 0,01$), portanto as pacientes portadoras da forma SC apresentaram-se mais tardiamente à primeira consulta pré-natal (TABELA 8).

As pacientes com o diagnóstico de hemoglobinopatia SS possuíam 8,1 vezes maior chance de apresentarem outra patologia concomitante à doença de base em relação às pacientes portadoras de hemoglobinopatia SC no ingresso pré-natal, este resultado mostrou-se estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95% (TABELA 8).

Em 23 gestações (entre pacientes SS e SC), observou-se outra patologia além da doença de base no início pré-natal, sendo que o número total de diagnósticos feitos foi igual a 37, assim, algumas pacientes tiveram associação de diagnósticos. As patologias pré-gestacionais concomitantes à doença de base presentes no início pré-natal estão discriminadas na TABELA 9.

O GRÁFICO 1 representa a frequência dos diagnósticos agrupando-os segundo o sistema ou órgão acometido.

TABELA 8

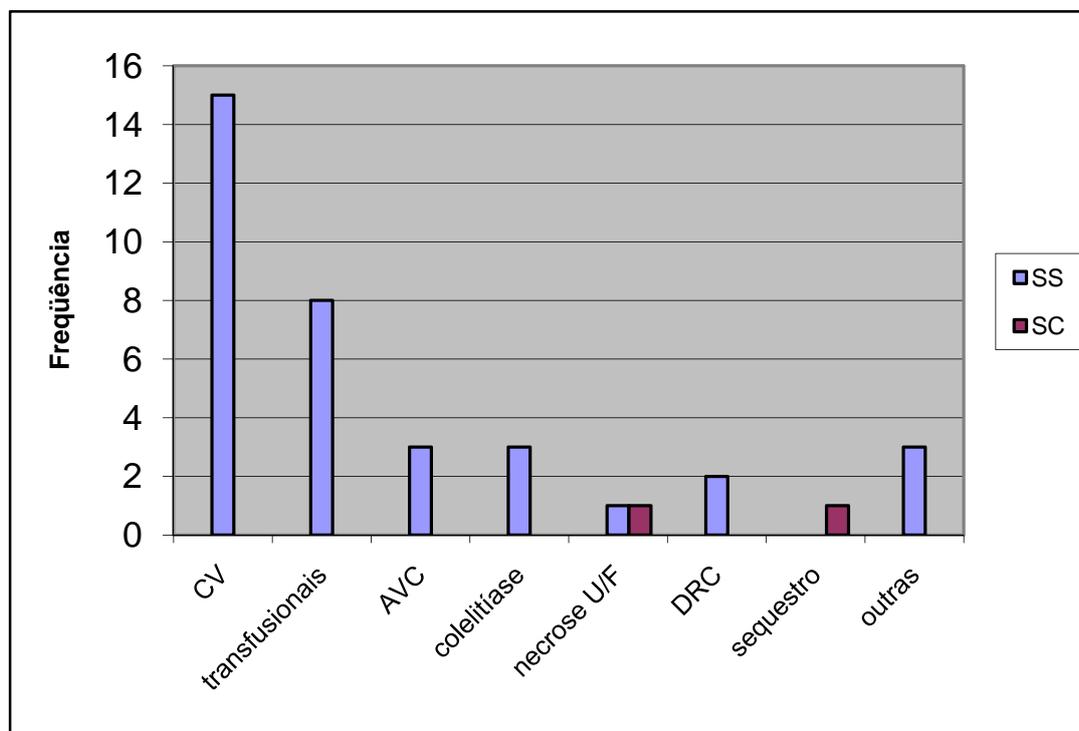
Características das gestantes com as hemoglobinopatias SS e SC no momento do início pré-natal.

Característica	SS	SC	
Gestações	n = 34	n = 12	total = 46
Idade gestacional de ingresso pré-natal (semanas – média \pm DP):	15,7 \pm 5,5	18,7 \pm 6,6	
t= 3,7 (p< 0,01)			
Patologias pré-gestacionais presentes no início pré-natal: n (%)	21 (61,8%)	2 (16,7%)	
OR: 8,1 [1,52 ; 42,9]			

TABELA 9

Patologias com diagnóstico pré-gestacional concomitantes à doença de base presentes no início pré-natal.

Patologias diagnosticadas	SS n (%)	SC n (%)	Total n (%)
Gestações	n =34	n = 12	46
Insuficiência cardíaca	9 (26,5)	0	9 (19,6)
Aloimunização anti-D e/ou por Acs irregulares	3 (8,8)	0	3 (6,5)
Colelitíase	3 (8,8)	0	3 (6,5)
Seqüela de AVC	3 (8,8)	0	3 (6,5)
Valvulopatia reumática	2 (5,9)	0	2 (4,3)
Hipertensão pulmonar	2 (5,9)	0	2 (4,3)
HAC	2 (5,9)	0	2 (4,3)
Doença de Chagas transfusional	2 (5,9)	0	2 (4,3)
Hepatite C transfusional	2 (5,9)	0	2 (4,3)
Seqüela de necrose avascular fêmur e/ou úmero	1 (2,9)	1 (8,3)	2 (4,3)
Doença renal crônica	2 (5,9)	0	2 (4,3)
Esplenomegalia/ seqüestro esplênico	0	1 (8,3)	1 (2,2)
Outras	3 (8,8)	0	3 (6,5)
Total de complicações:	35	2	37



Legenda: CV – complicações cardiovasculares; AVC – acidente vascular cerebral; necrose U/F – necrose avascular das epífises do úmero e/ou fêmur; DRC – doença renal crônica; sequestro – sequestro esplênico.

GRÁFICO 1 – Frequência dos diagnósticos de outras patologias presentes no início pré-natal nas 23 gestações acometidas (SS e SC).

Durante o acompanhamento pré-natal as pacientes portadoras das hemoglobinas SS e SC apresentaram em média 7,6 e 7,5 consultas, respectivamente. Não houve diferença entre os dois grupos ($p > 0,50$) (TABELA 10).

Durante o acompanhamento pré-natal, observou-se que 82,4% das gestantes portadoras da hemoglobinopatia SS e 75% de portadoras de hemoglobinopatia SC apresentaram intercorrências associadas à doença de base (TABELA 10). Não se observou relevância estatística para um intervalo de confiança de 95% entre os valores encontrados para intercorrências associadas à doença de base diagnosticadas durante o pré-natal quando comparado um grupo a outro.

Já as complicações obstétricas diagnosticadas durante o pré-natal mostraram-se mais freqüentes nas gestantes portadoras da hemoglobinopatia SS, sendo a chance de apresentarem complicações 5,5 vezes maior que nas gestações de portadoras da forma SC. Esta chance aumentada em gestantes SS se mostrou estatisticamente significativa para um intervalo de confiança de 95% (TABELA 10).

Contudo, se a comparação for realizada entre as gestantes que possuíam apenas o diagnóstico da doença de base no momento do início pré-natal em ambos os grupos, não se observa significação estatística para um intervalo de confiança de 95% para as complicações obstétricas intercorrêntes no pré-natal (TABELA 11).

O tempo médio de admissão hospitalar no período pré-natal foi de 14,3 e 2,7 dias para gestantes SS e SC, respectivamente (TABELA 10).

TABELA 10

Resultados obtidos no acompanhamento pré-natal de pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC.

Resultados	SS	SC	
Gestações	n = 34	n = 12	total: 46
Nº de consultas: (semanas - média ± DP)	7,6 ± 3,5	7,5 ± 3,1	t= 0,16 (p>0,50)
Intercorrências associadas à doença de base: n(%)	28 (82,4)	9 (75)	OR: 0,61 [0,14 ; 2,72]
Intercorrências obstétricas: n(%)	22 (64,7)	3 (25)	OR: 5,5 [1,23 ; 24,5]
Tempo médio de admissão hospitalar pré-natal: (dias)	14,3	2,7	

TABELA 11

Complicações obstétricas em pacientes com as hemoglobinopatias SS e SC que não apresentavam doença clínica concomitante à doença de base no início pré-natal.

Complicações: (n)	SS	SC	
Presentes	5	3	
Ausentes	8	7	
Total	13	10	OR: 1,5 [0,25 ; 8,4]

A TABELA 12 apresenta as intercorrências associadas à doença de base no período pré-natal e as classifica segundo o tipo de complicação. As complicações mais frequentes, tanto na forma SS quanto SC, foram as crises vaso-oclusivas e as infecções, sendo nesta última, a infecção do trato urinário a mais prevalente.

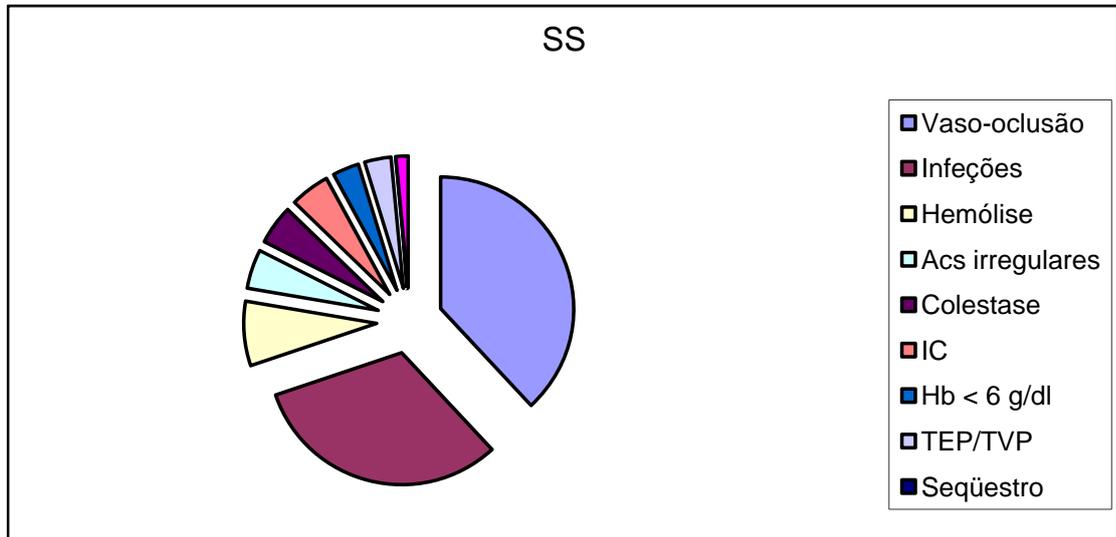
TABELA 12

Intercorrências associadas à doença de base durante o período pré-natal.

Intercorrência: n(%)	SS (n= 34)	SC (n = 12)
Crises vaso-oclusivas:	24 (70,6%)	7 (58,3%)
Infecções :	20 (58,8%)	4 (33,3%)
ITU baixa	7 (20,6%)	4 (33,3%)
Pielonefrite	3 (8,8%)	0
Pneumonia	4 (11,8%)	0
Osteomielite	1 (2,9%)	0
Outras*	5 (14,7%)	0
Crise hemolítica:	5 (14,7%)	1 (8,3)
Aloimunização por anticorpos irregulares:	3 (8,8%)	0
Colestase	3 (8,8%)	0
Agravamento e/ou aparecimento de insuficiência cardíaca:	3 (8,8%)	0
Anemia grave:	2 (5,9%)	1 (8,3%)
Doença tromboembólica:	2 (5,9%)	0
Seqüestração esplênica:	0	1 (8,3%)
Síndrome torácica aguda:	1(2,9%)	0

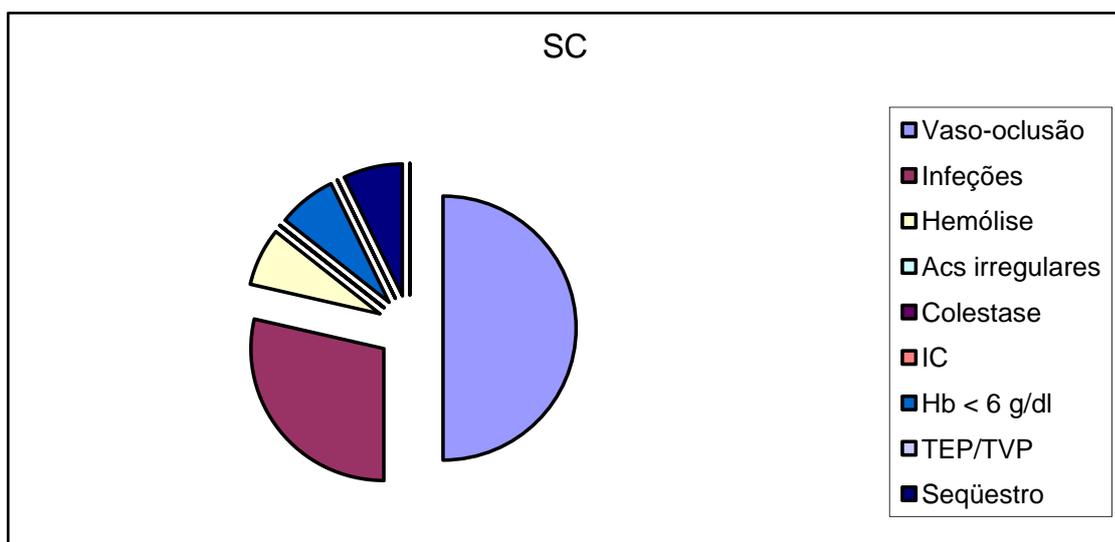
* Outras infecções incluíram otite média, abscesso dentário, IVAS bacteriana e colecistite.

Os GRÁFICOS 2 e 3 representam a proporção de cada uma das complicações intercorrentes no pré-natal relacionadas à doença de base para o grupo de gestantes SS e gestantes SC. As proporções demonstradas equivalem aos valores percentuais de cada diagnóstico dentre o número total de diagnósticos realizados.



Legenda: IC – insuficiência cardíaca; TEP/TVP – tromboembolia pulmonar e/ou trombose venosa profunda; STA – síndrome torácica aguda.

GRÁFICO 2 – Intercorrências pré-natais diretamente relacionadas à Hemoglobinopatia SS.



Legenda: IC – insuficiência cardíaca; TEP/TVP – tromboembolia pulmonar e/ou trombose venosa profunda; STA – síndrome torácica aguda.

GRÁFICO 3 – Intercorrências pré-natais diretamente relacionadas à Hemoglobinopatia SC.

A TABELA 13 apresenta as complicações obstétricas, discriminando-as de acordo com o tipo de complicação.

A presença de DHEG foi a complicação mais freqüente em ambos os grupos.

No grupo de gestantes com a hemoglobina SS, observou-se, também 20,6% de incidência do diagnóstico de CIUR.

As outras complicações foram trabalho de parto pré-termo e/ou rotura prematura pré-termo de membranas (TPP/RPPM), oligoidramnia e aloimunização com acometimento fetal, apresentando três casos cada uma e correspondendo a 8,8% de incidência para cada complicação entre as 34 gestantes portadoras da forma SS. Seguiu-se às anteriores, neste mesmo grupo de pacientes, a presença de um caso de decesso fetal e de um abortamento, além de um caso de placenta prévia e um caso de diabetes mellitus gestacional (DMG).

As gestantes SC apresentaram dois casos de DHEG e um caso de TPP entre as 12 gestações estudadas.

O GRÁFICO 4 representa os percentuais encontrados na tabela 13 para cada uma das complicações obstétricas intercorrentes no pré-natal de gestantes SS e SC.

TABELA 13

Intercorrências obstétricas em pacientes com as hemoglobinopatias SS e SC.

Intercorrência	SS n (%)	SC n (%)
	n = 34	n = 12
DHEG:	8 (23,5)	2 (16,7)
CIUR:	7 (20,6)	0
TPP/RPPM:	3 (8,8)	1 (8,3)
Oligoidramnia:	3 (8,8)	0
Aloimunização com acometimento fetal:	3 (8,8)	0
Decesso fetal:	1 (2,9)	0
Abortamento:	1 (2,9)	0
Placenta prévia	1 (2,9)	0
DMG	1 (2,9)	0

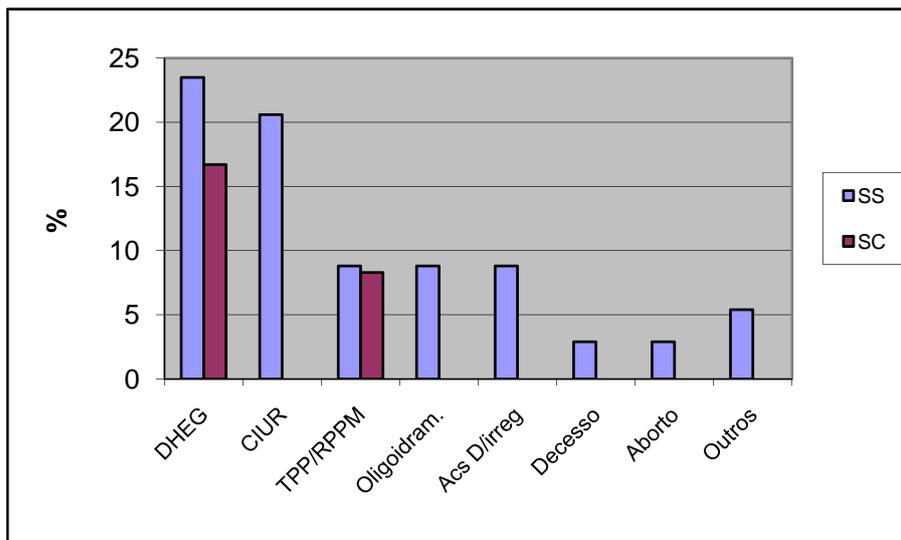


GRÁFICO 4 - Percentual de intercorrências obstétricas em gestações de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC.

A TABELA 14 representa o perfil hematológico das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC, utilizando para este fim os valores médios hematimétricos acrescidos dos desvios-padrão. Os valores encontrados foram comparados para cada categoria entre um grupo e outro e todos os valores obtidos de t refletiram um $p < 0,01$.

TABELA 14

Perfil hematológico das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC.

Índices hematimétricos: (média e desvio-padrão)	SS	SC	Valor de T (p)
Hemoglobina basal (g/dl)	7,8 ± 1,05	10,3 ± 0,9	t = 7,6 (<0,01)
Hemoglobina fetal (%)	7,9 ± 4,4	2,3 ± 0,1	t = 9,3 (<0,01)
Hemoglobina de início pré-natal: (g/dl)	8,0 ± 1,3	9,8 ± 2,0	t = 4,5 (<0,01)
Hematócrito de início pré-natal: (%)	23,1 ± 3,8	28,8 ± 6,4	t = 8,1 (<0,01)
Hemoglobina durante o pré-natal: (g/dl)	média 8,5 ± 1,1	10,0 ± 1,1	t = 4,3 (<0,01)
Hematócrito médio durante o pré-natal: (%)	24,8 ± 3,7	29,5 ± 3,8	t = 7,3 (<0,01)

No acompanhamento pré-natal, as gestantes estudadas receberam transfusões sangüíneas e a chance de transfusão para as portadoras de hemoglobinopatia SS foi 46,2 vezes maior que para as portadoras de hemoglobinopatia SC. Esta chance aumentada mostrou-se estatisticamente significativa (TABELA 15). Entre as pacientes transfundidas, a gestante com o diagnóstico de hemoglobinopatia SS recebeu maior volume de sangue (TABELA 15), esta diferença observada também apresentou significância estatística.

TABELA 15

Transfusões realizadas no período gestacional em portadoras de hemoglobinopatia SS e SC.

Resultados	SS	SC	
Recebeu hemotransfusão: n(%)	33 (97,0)	5 (41,7)	OR: 46,2 [4,6 ; 459,0]
Volume hemotransfundido: (unidades – média ± DP)	5,7 ± 2,7	3,0 ± 1,5	t = 3,5 (p < 0,01)

A via de parto mais freqüentemente utilizada na resolução da gravidez em ambos os grupos foi a via alta (cesariana), observou-se esta indicação em 84,8 % e 83,3 % das gestações em portadoras da hemoglobinopatia SS e SC , respectivamente (TABELA 16).

TABELA 16

Via de parto.

Resultados	SS n(%)	SC n(%)	
Via de parto:			
Cesariana	28 (84,8)	10 (83,3)	
Vaginal	05 (15,2)	02(16,7)	OR: 0,93 [0,16 ; 5,4]
Total:	33* (100)	12 (100)	

*n = 33 (foram acompanhadas 34 gestações com uma evoluindo para abortamento, portanto, excluída nesta tabela)

As indicações para o parto operatório estão descritas na TABELA 17. De acordo com os dados apresentados, a indicação mais freqüente de cesariana nas gestantes SS foi a presença de sofrimento fetal crônico, seguida pela prematuridade e pelo sofrimento fetal agudo (estas somam 43,2 % do total de indicações), representando indicações fetais para o procedimento. Já a indicação para cesariana mais freqüente em portadoras de hemoglobinopatia SC foi a repetição do procedimento (40% das indicações). Os GRÁFICOS 5 e 6 agrupam as indicações de cesariana em maternas e fetais.

TABELA 17

Indicações para a cesariana justificada em prontuários.

Indicação	SS % (n)	SC % (n)
Sofrimento fetal crônico (oligoidramnia / CIUR):	18,9 (7)	0
Prematuridade:	13,5 (5)	0
Sofrimento fetal agudo:	10,8 (4)	10 (1)
Desproporção céfalo-pélvica:	10,8 (4)	10 (1)
Variedade de apresentação fetal:	8,1(3)	0
Cesariana iterativa:	8,1 (3)	40 (4)
DHEG grave	8,1 (3)	20 (2)
Isoimunização materno-fetal com acometimento fetal:	8,1 (3)	0
Colo imaturo e/ou falha de indução:	8,1 (3)	10 (1)
Hipertonia uterina:	2,7 (1)	0
Placenta prévia	2,7 (1)	0
Eletiva	0	10 (1)
Total:	100 (37)*	100 (10)

*Ocorreram 37 justificativas para cesariana em 28 gestantes. Cerca de 7 gestantes apresentaram justificativas combinadas para a intervenção.

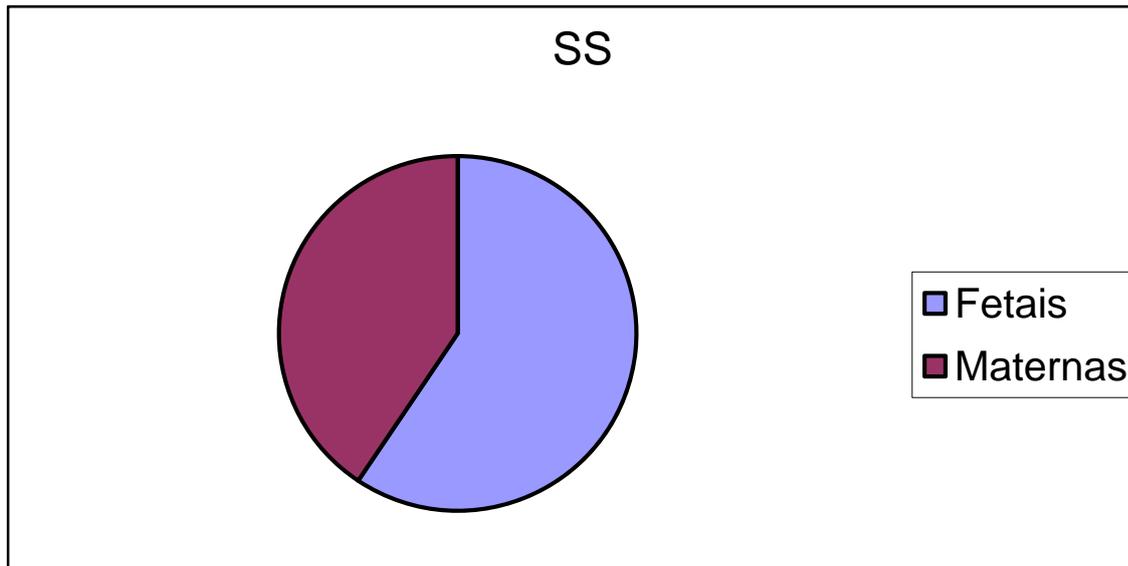


GRÁFICO 5 – Proporção de indicações maternas e fetais para cesariana em gestantes com hemoglobinopatia SS.

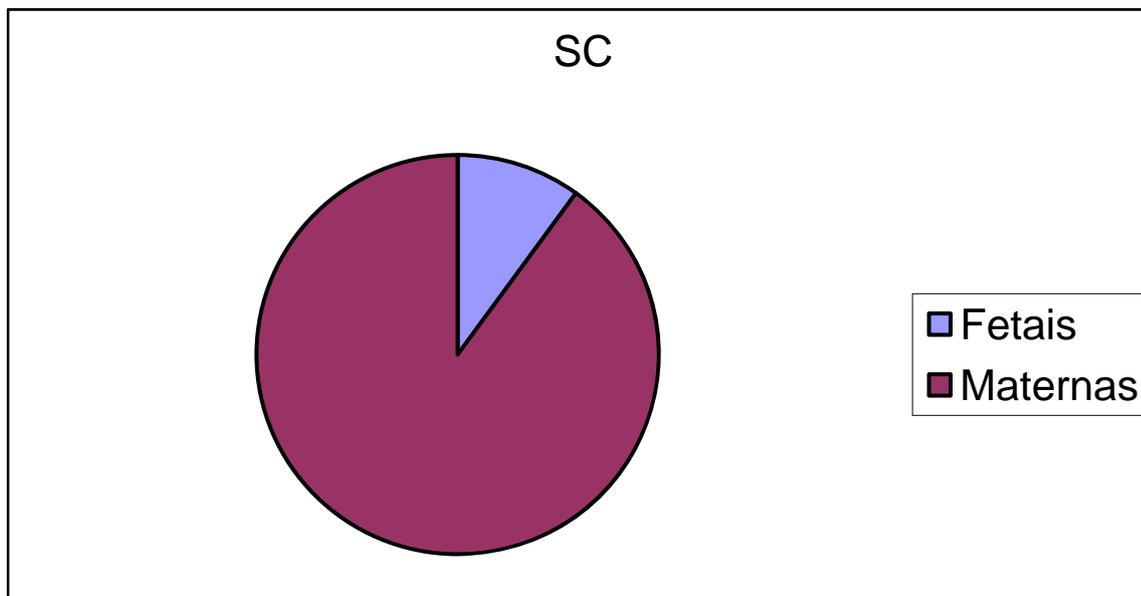


GRÁFICO 6 – Proporção de indicações maternas e fetais para cesariana em gestantes com hemoglobinopatia SC.

As gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC apresentaram na período puerperal proporção equivalente de complicações (TABELA 18). Foi obtido as seguintes proporções de

complicações puerperais nas gestantes SS e SC: 29,4% e 33,3%, respectivamente. A complicação mais freqüente nos dois grupos foi a de etiologia infecciosa, estando presente em 27,3% em puérperas portadoras de hemoglobinopatia SS e em 33,3% nas portadoras de hemoglobinopatia SC. O agravamento da insuficiência cardíaca foi também causa importante de complicações puerperais em pacientes SS, cerca de quatro delas apresentaram-no (TABELA 19). A representação dos valores obtidos na TABELA 19 se encontra no GRÁFICO 7.

TABELA 18

Resultado puerperal.

Resultados	SS	SC
Gestações (n)	34	12
Puerpério complicado: n(%)	10 (29,4)	4 (33,3)
		OR: 0,83 [0,2 ; 4,0]

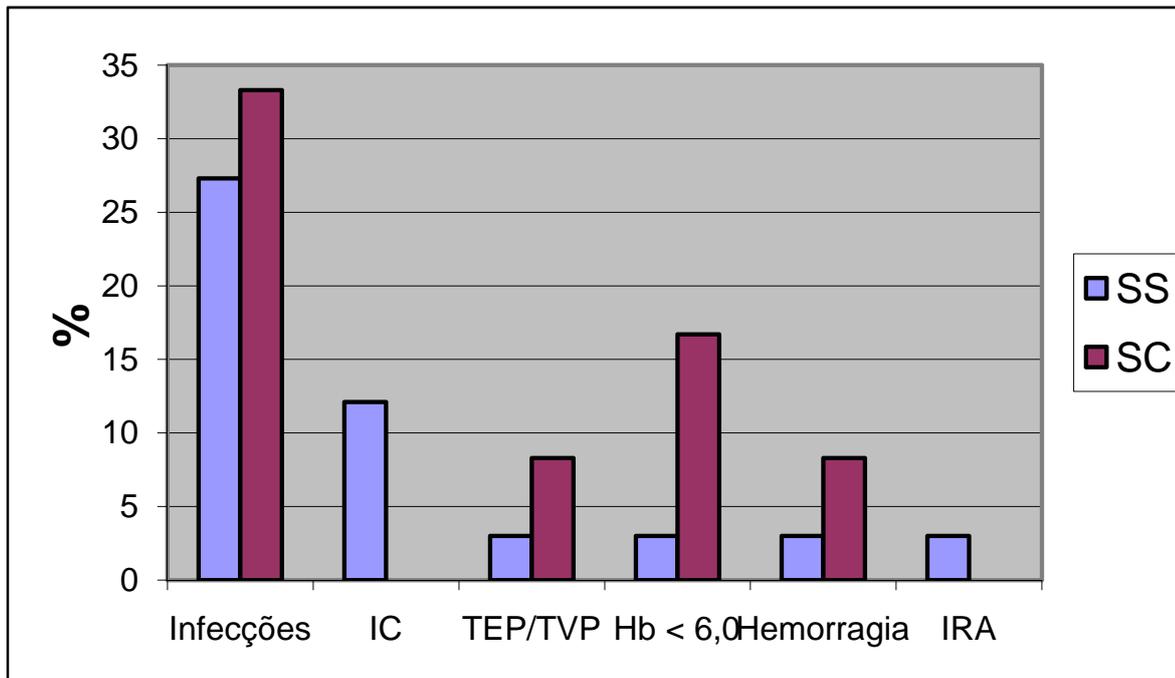
TABELA 19

Resultados obtidos no período puerperal: complicações puerperais

Resultados	SS n(%)	SC n(%)
Total de gestações:	33*	12
Intercorrências:		
Infecções:	9 (27,3)	4 (33,3)
Infecção puerperal:	3	2
Pneumonia:	3	1
ITU baixa/pielonefrite:	2	1
Osteomielite:	1	0
Agravamento da IC:	4 (12,1)	0
Fenômenos tromboembólicos	1(3)	1 (8,3)
Anemia grave	1(3)	2 (16,7)
Hemorragia uterina grave	1 (3)	1 (8,3)
Insuficiência renal	1 (3)	0
Total	17**	8*

* Foi excluída gestação acompanhada que evoluiu para abortamento.

**Estes valores representam o n.º de intercorrências observadas (algumas puérperas apresentaram complicações associadas).



Legenda: IC – insuficiência cardíaca; TEP/TVP – tromboembolia pulmonar e/ou trombose venosa profunda; Hb < 6 – hemoglobina < 6 g/dl; IRA – Insuficiência renal aguda.

GRÁFICO 7 – Percentual de intercorrências no puerpério de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC.

O término da gestação ocorreu com idade gestacional média de 36,0 e 38,7 semanas para gestantes com hemoglobina SS e SC, respectivamente. As gestantes portadoras da hemoglobinopatia SS apresentaram chance 4,7 vezes maior de ter filhos prematuros quando comparadas às gestantes SC, esta desvantagem mostrou significância estatística para um intervalo de confiança de 95% (TABELA 20).

A TABELA 21 demonstra as proporções de recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas, classificando-os de acordo com a gravidade da prematuridade.

O peso ao nascimento dos recém-nascidos de mães com hemoglobinopatia SS foi em média de 2357 gramas e de 2902 gramas para recém-nascidos de mães SC. Mais da metade dos recém-nascidos de portadoras de hemoglobina SS apresentavam-se como de baixo-peso e apenas um dos recém-nascidos de portadoras de hemoglobinopatia SC teve o mesmo diagnóstico. Portanto, na avaliação comparativa dos dois grupos, as pacientes SS mostraram chance 14,9 vezes maior de apresentar recém-nascidos com peso inferior a 2500 gramas e esta diferença obteve

significação estatística para um intervalo de confiança de 95%. Entre os recém-nascidos de mães SS com peso inferior a 2500 gramas, quatro apresentavam-se como de muito baixo peso e o único caso de peso inferior a 2500 gramas entre portadoras da hemoglobinopatia SC preenchia critério de muito baixo peso. Ocorreram cinco casos de pequeno para a idade gestacional entre os filhos de mães com hemoglobinopatia SS e nenhum caso em filhos de mães com hemoglobinopatia SC (TABELA 20).

O GRÁFICO 8 demonstra a classificação de todas as gestações terminadas após 20 semanas de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC de acordo com a distribuição de peso ao nascimento através de percentis segundo os parâmetros de LUBCHENCO et al (1963).

TABELA 20

Resultado perinatal.

Resultados	SS	SC
	n = 33*	n = 12
Idade gestacional: (semanas)	36,0 ± 3,1	38,7 ± 2,5
		t = 4,7 (p < 0,01)
Prematuridade: %(n)	48,5 (16)	16,7 (2)
		OR: 4,7 [1,7 ; 13,0]
Peso ao nascimento (média ± DP)	2357 ± 727	2902 ± 504
		t = 63,4 (p < 0,01)
Peso < 2500g % (n)	57 (19)	8,3 (1)
Peso < 1500g % (n)	12,1 (4)	8,3 (1)
		OR: 14,9 [1,7 ; 128,5]
PIG:%(n)	15,2 (5)	0
Apgar < 7 (no 5º min. de vida): %(n)	12,5 (4)	0
Natimorto: % (n)	3 (1)	0

* Foi excluída gestação acompanhada que evoluiu para abortamento.

TABELA 21

Classificação dos recém-nascidos prematuros por idade gestacional segundo a gravidade da prematuridade.

Idade gestacional	SS %(n)	SC %(n)
	n = 16	n = 2
34 ----37 semanas	56,25 (9)	50 (1)
28 ---- 34 semanas	43,75 (7)	50 (1)
< 28 semanas	0 (0)	0
Total	100 (16)	100 (2)

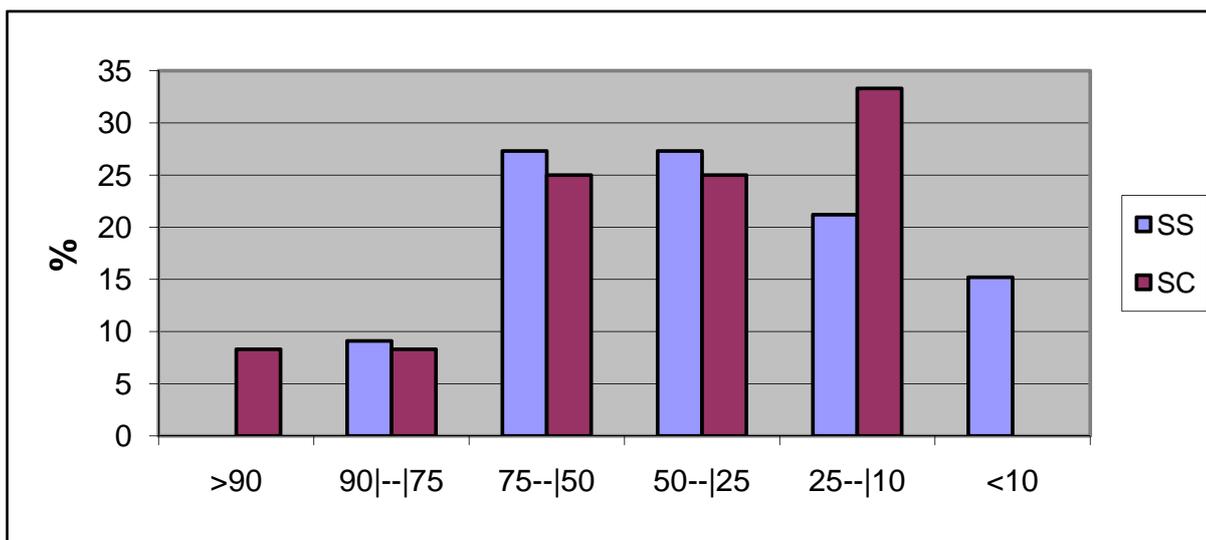


GRÁFICO 8 - Distribuição do peso ao nascimento através de percentis segundo os parâmetros de LUBCHENCO et al (1963) – classificação de todas as gestações terminadas após 20 semanas de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC:

A TABELA 22 resume os resultados do comportamento gestacional nas 46 gestações estudadas.

TABELA 22

Resumo do resultado gestacional das 46 gestações acompanhadas pelo SEGAR em pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC.

Resultados	SS	SC	Total:(/ %)	
			n	
Gestações	34	12	46	100
Abortamento	1	0	1	2,2
Complicação secundária à doença de base intercorrente no pré-natal	28	9	37	80,4
Intercorrência obstétrica pré-natal	22	3	25	54,3
Via de parto: parto vaginal	5	2	7	15,6
Cesariana	28	10	38	84,4
Prematuridade	16	2	18	40
Baixo-peso	19	1	20	44,4
PIG	5	0	5	11,1
Intercorrência puerperal	10	4	14	30,4
Morte materna	0	0	0	0
Óbito fetal	1	0	1	2,2
Óbito neonatal	0	0	0	0

A TABELA 23 mostra o resultado gestacional das 77 gestações ocorridas nas 40 gestantes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC: observou-se um percentual geral de abortamentos igual a 23,4%; a natimortalidade geral foi igual a 5,1%, não ocorreram neomortos em ambos os grupos, portanto, significando que 94,9 % das gestações levadas até o momento do parto

resultaram em nascidos vivos (não ocorreram óbitos até o momento da alta hospitalar dos recém-nascidos nas gestações acompanhadas pelo SEGAR). A prematuridade, o baixo-peso e o PIG ocorreram, respectivamente, em 40,7%, 47,5% e 13,6% das gestações que alcançaram a segunda metade da gravidez.

TABELA 23

Resumo do resultado perinatal de todas as gestações ocorridas nas 46 pacientes portadoras das hemoglobinopatias SS e SC, incluindo o passado obstétrico.

Resultados:	SS (n)	SC (n)	Total (n)	Total (%)
Gestações:	55	22	77	100,0
Abortamentos:	17	1	18	23,4
Natimortos	1	2	3	5,1*
Prematuros	21	3	24	40,7*
Baixo-peso	24	4	28	47,5*
PIG	6	2	8	13,6*
Neomorto	0	0	0	0

* Foram excluídas as 18 gestações que evoluíram para abortamento.

6. COMENTÁRIOS

6.1. Considerações iniciais

Vários trabalhos têm mostrado a melhora progressiva do resultado gestacional em pacientes portadoras de hemoglobinopatia S, sobretudo na forma SS, que por ser mais grave é foco de maior interesse (POWARS et al, 1986; KOSHY et al, 1988; KOSHY & BURD, 1991; KOSHY, 1995; SMITH et al, 1996, RAHIMY et al, 2000, SUN et al, 2001).

A melhora observada no prognóstico gestacional e na evolução do portador da doença falciforme como um todo (não-gestante e gestante) teve início após a atitude tomada pelo NHI em 1972, subsidiada pelos resultados gestacionais alarmantes publicados por FORT et al (1971) .

Apesar do prognóstico gestacional ter melhorado em gestantes portadoras das formas maiores da hemoglobinopatia S, o período gestacional permanece caracterizado por uma alta taxa de complicações. Atualmente, a discussão a respeito da melhor abordagem nestas complicações recai sobre a transfusão profilática versus transfusão conservadora no sentido de diminuir a morbidade da patologia de base agravada no período gestacional e melhorar o resultado perinatal. Contudo, a terapêutica transfusional profilática permanece como questão controversa. A única unanimidade no que diz respeito ao impacto sobre os resultados gestacionais é um efetivo acompanhamento pré-natal.

O indivíduo com anemia moderada a grave de evolução crônica vive em um estado de frágil equilíbrio, onde algumas mudanças adaptativas se fazem necessárias para manter tal equilíbrio. As principais mudanças são: o desvio da curva de dissociação do oxigênio no sentido de liberar o gás para os tecidos; a hemodiluição que diminui a viscosidade sangüínea e, conseqüentemente, melhora a perfusão tecidual no nível capilar; o aumento do rendimento cardíaco, muitas vezes, em decorrência da diminuição da pós-carga e do aumento do volume diastólico final e, menos vezes, em decorrência do aumento da freqüência cardíaca. Há descrito (VARAT et al, 1972) que,

sob condições de repouso, o indivíduo suportaria bem níveis de hemoglobina iguais ou superiores a 7 g/dL, contudo, aos esforços, o nível exigido subiria para 10 g/dL ou mais (GRAETTINGER et al, 1963).

O indivíduo portador de hemoglobinopatia S, sobretudo a forma SS, faz todas as adaptações descritas acima, contudo, não as faz sem alguns empecilhos e/ou custos a longo prazo. Os empecilhos são, principalmente, a presença da hipostenúria quase constante, dificultando a retenção de fluido e favorecendo à desidratação; a auto-esplenectomia ou esplenomegalia, a primeira favorecendo às infecções e, conseqüentemente, à hipóxia e acidose, a segunda agravando a anemia agudamente e rompendo o tênue equilíbrio cardiovascular. A longo prazo, o persistente aumento do trabalho cardíaco promove comumente a hipertrofia e, às vezes, a dilatação das câmaras cardíacas resultando, em alguns anos, em quadros de insuficiência do órgão. O processo de falcização pode ser minimizado, no entanto, jamais findado de modo definitivo. Assim, ao longo do processo evolutivo da doença, existem variados graus de comprometimento dos órgãos e sistemas, sobretudo, rins, coração, ossos, pulmão e cérebro.

É nesse ambiente que a paciente se torna grávida. Felizmente, as manifestações mais graves ou terminais das hemoglobinopatias SS e SC fogem à faixa etária de interesse reprodutivo e são predominantes nos extremos da vida. Mesmo assim, a gravidez impõe o aumento das demandas metabólicas e, mais uma vez, o equilíbrio homeostático conseguido pode ser quebrado.

6.2. Características das pacientes: início pré-natal

O presente estudo demonstrou que em 23 gestações (21 SS e 2 SC) ocorreu outro diagnóstico clínico pré-gestacional, além da doença de base (TABELA 8), presente no momento do início pré-natal. Este diagnóstico foi mais freqüente em gestantes SS, conferindo a este genótipo maior gravidade evolutiva em relação ao genótipo SC, comparando-se ambos em gestantes com a mesma faixa etária (TABELAS 6 e 8).

Observou-se, ainda, que a co-morbidade mais freqüentemente diagnosticada foi a insuficiência cardíaca, acompanhada, mais adiante, pelas complicações transfusionais (TABELA 9 e GRÁFICO 1). Assim, além da anemia e falcização, freqüentemente nos deparamos, sobretudo em pacientes com hemoglobinopatia SS, com outra patologia diretamente ou indiretamente associada a doença hematológica e dependendo da sua gravidade, terá até maior repercussão sobre o resultado materno-fetal que a própria hemoglobinopatia.

Na abordagem pré-natal inicial, verificou-se que a prevalência de aloimunização foi de 6,5% nas 46 gestações estudadas, sendo três casos em gestações de pacientes SS e nenhum caso em gestações de pacientes SC (TABELA 9). ROSSE et al (1990) relatam uma taxa geral de aloimunização de origem eritrocitária em pacientes com hemoglobinopatia S igual a 18,6% e afirmaram que esta taxa explicitamente aumenta com o aumento do número de transfusões. Demonstraram que, geralmente, a aloimunização ocorre com menos de 15 transfusões e continua crescendo com as transfusões posteriores. Observaram, também, que as pacientes SC e S- β -Tal. possuem taxas de aloimunização menores que as pacientes SS em razão direta a menor taxa transfusional das primeiras. E, além disso, verificaram que as mulheres, especialmente entre 16 e 20 anos, possuem maior taxa de aloimunização que homens na mesma idade e isto pode estar relacionado, em parte, ao período gestacional. Provavelmente, a prevalência menor de diagnóstico de aloimunização obtida no início pré-natal em nossos casos seja reflexo da ausência de uma abordagem propedêutica voltada para este fim.

As demais co-morbidades presentes na primeira consulta de pré-natal tiveram prevalências semelhantes, todas secundariamente relacionadas à doença de base SS. Ocorreram apenas duas intercorrências em pacientes com hemoglobinopatia SC, sendo elas: seqüela de necrose avascular da cabeça do fêmur e/ou úmero e a síndrome de seqüestração esplênica (TABELA 9).

6.3. Pré-natal: complicações intercorrentes secundárias à doença de base

As pacientes SS e SC tiveram número equivalente de consultas pré-natais no SEGAR (TABELA 10). As últimas apresentaram-se à primeira consulta pré-natal em média três semanas mais tardiamente que as primeiras (TABELA 8). A explicação deste fato pode ser vinculada à gravidade da patologia SS e, conseqüentemente, maior freqüência às consultas hematológicas e diagnósticos mais precoces de gestação.

Como a hemoglobinopatia SS possui aspecto evolutivo mais grave, poder-se-ia esperar, nestas gestantes, maior número de visitas pré-natais em relação às gestantes SC, no entanto, o que se observou foi a ausência de diferença estatística significativa quando analisamos a variável número de consultas pré-natais. A justificativa para esta observação poderia estar no término da gravidez mais precoce, 36 semanas em média nas portadoras SS, em contraste às gestações de portadoras SC, onde o término da gravidez ocorreu com 38,7 semanas em média (TABELA 20). Entretanto, é principalmente no final do terceiro trimestre que as consultas são mais frequentes, portanto, o “prolongamento” das gestações em portadoras de hemoglobinopatia SC fez praticamente igualar o número de visitas pré-natais entre os dois grupos.

Durante o acompanhamento pré-natal, observou-se que 82,4% das gestações de pacientes com hemoglobinopatia SS e 75% das gestações de pacientes com hemoglobinopatia SC apresentaram intercorrências relacionadas à doença de base (TABELA 10). Entre estas intercorrências, o diagnóstico mais freqüentemente realizado foi o das crises vaso-oclusivas (pelo menos um episódio), ocorrendo em 70,6% das gestações de portadoras da forma SS e em 58,3% em gestações de portadoras da forma SC (TABELA 12). A maioria desses episódios foram de intensidade leve a moderada, revertendo com a hidratação, oxigenoterapia e uso de analgésicos.

RAHIMY et al (2000), durante o acompanhamento de 108 gestantes com hemoglobinopatia S (42 SS e 66 SC) provenientes de Benin, observaram 57% e 53% de freqüência dos episódios de

crises vaso-oclusivas em gestantes SS e SC, respectivamente. Descreveram os episódios como leves, revertendo, em sua maioria, com o uso de paracetamol e ácido acetilsalicílico.

Possivelmente a maior incidência de complicações relacionadas à doença de base, sobretudo das crises de vaso-oclusão, encontrada no nosso estudo esteja relacionada ao início pré-natal mais precoce, portanto, maiores foram as chances para o diagnóstico em comparação aos casos acompanhados por RAHIMY et al (2000), estes seguiram suas pacientes a partir de 28 semanas de gestação. Os resultados obtidos por estes autores poderiam refletir doença de menor gravidade. Contudo, é importante ressaltar que, apesar de teoricamente os haplótipos encontrados em Benin expressarem doença de gravidade leve, a relação gravidade da doença e o tipo de haplótipo encontrado é controversa para alguns; além disso, nos casos estudados por MOHAMED et al (2000), observou-se frequentemente a coexistência da malária complicando as gestações.

KOSHY et al (1988) comparando 36 gestantes com hemoglobinopatia SS sob regime de transfusão profilática a 153 gestantes portadoras das hemoglobinopatias SS, SC e S- β -Tal, sob regime de transfusão conservador, observaram as freqüências de crises vaso-oclusivas iguais a 14% e 50% em um e outro grupo. Com estes resultados, constataram que a transfusão profilática reduz significativamente a incidência de crises vaso-oclusivas na gravidez.

No presente estudo, foi impossível relacionar as transfusões profiláticas e a morbidade materna durante o pré-natal, tendo em vista a heterogeneidade das indicações transfusionais.

A freqüência dos eventos agudos da doença falciforme na gravidez está condicionada ao passado evolutivo da doença e à chegada ao terceiro trimestre. A gestação em toda sua evolução, de modo geral, exacerba as manifestações clínicas da doença falciforme, uma vez que aumenta as demandas metabólicas, promove a estase vascular e aumenta a coagulabilidade e, além disso, altera anatômica e funcionalmente tanto as vias urinárias quanto as vias respiratórias, agravando ainda mais a susceptibilidade às infecções nestes locais. RUST & PERRY (1995) descreveram

que os sinais e sintomas da crise falciforme são secundários à hemólise, à vaso-oclusão e ao aumento da susceptibilidade às infecções e os principais fatores precipitantes são infecção, acidose, desidratação e hipertensão.

A segunda intercorrência diretamente relacionada à doença de base mais frequentemente diagnosticada no acompanhamento pré-natal foi as infecções e, dentre elas, destaque para as infecções do trato urinário. Observou-se que em 58,8% das gestações de portadoras SS e em 33,3% das gestações em portadoras SC apresentaram intercorrências infecciosas durante o acompanhamento pré-natal (TABELA 12). Somente a infecção do trato urinário durante o pré-natal, excluindo os casos de bacteriúria assintomática, complicou 29,4% e 33,3% das gestações em pacientes SS e SC, respectivamente (TABELA 12).

A incidência aumentada de episódios de infecção urinária justificaria o rastreamento compulsório desta infecção durante o pré-natal. O rastreamento poderia ser realizado, no mínimo, a cada três meses, disponibilizando-se, também, tratamento e “controle de cura” para todos os casos de bacteriúria assintomática.

RAHIMY et al (2000) identificaram 16,7% e 25% de infecção do trato urinário complicando as gestações de pacientes SS e SC. O patógeno mais frequentemente envolvido foi a *Escherichia coli*. No mesmo trabalho, os autores identificaram dois casos de complicações pulmonares de etiologia infecciosa com uma das pacientes apresentando também quadro de síndrome torácica aguda grave.

As outras complicações infecciosas identificadas no presente estudo foram todas observadas em pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS, sendo quatro casos de pneumonia e um caso de osteomielite.

Seguindo-se às crises de vaso-oclusão e às infecções, a terceira maior intercorrência gestacional ligada à doença de base foi a crise hemolítica (TABELA 12). Observou-se a ocorrência de seis casos (5 SS e 1 SC). Dentre as pacientes que apresentaram crises hemolíticas,

três demonstraram aloimunização por anticorpos do grupo D e/ou irregulares e duas com aloimunização apresentaram anemia grave ($Hb < 6$ g/dl). Os outros casos de crise hemolítica tiveram etiologia auto-imune ou indeterminada.

É importante ressaltar que em duas gestações que apresentavam diagnóstico de aloimunização já o possuíam previamente e o que se observou durante o pré-natal foi a identificação de outros anticorpos anteriormente inexistentes.

Só foi indicado a reavaliação por “painel de hemácias” naquelas pacientes que apresentavam quadro de hemólise moderado a grave. Portanto, não foi possível precisar com exatidão a percentagem de pacientes aloimunizadas durante o pré-natal envolvidas no estudo, tanto para as formas SS quanto SC.

KOSHY et al (1988) observaram 29% de aloimunização em 36 gestantes SS submetidas a regime de transfusão profilática durante o pré-natal e 21% de aloimunização em 153 gestantes portadoras das hemoglobinopatias SS, SC e S- β -Tal submetidas a regime de transfusão conservador. Não excluíram aloimunização pré-gestacional nestes percentuais, uma vez que as prevalências de aloimunização em ambos os grupos foram determinadas no momento da “prova-cruzada” realizada imediatamente antes da transfusão.

Estabelecermos um protocolo onde todas as gestantes pudessem ser testadas quanto a presença de anticorpos eritrocitários no início pré-natal e no período pós-natal, seria de suma importância para quantificarmos o impacto das transfusões durante o período gestacional e, nesse sentido, adotar uma política transfusional mais consciente pesando riscos e benefícios. Um estudo abordando tal situação poderia ser, inclusive, pioneiro na literatura mundial.

As outras intercorrências observadas diretamente relacionadas à doença de base foram: três casos de colestase e três casos de acometimento pulmonar não-infeccioso, sendo dois casos de tromboembolia pulmonar e um caso de síndrome torácica aguda, todos ocorridos em gestantes SS.

Já em pacientes com a hemoglobinopatia SC, observou-se mais duas intercorrências, além de um caso de crise hemolítica, sendo elas: seqüestração esplênica e anemia grave (TABELA 12).

6.4. Pré-natal: intercorrências obstétricas

Entre as intercorrências obstétricas, a mais freqüente em ambos os grupos de gestantes foi a doença hipertensiva específica da gravidez, acometendo 23,5% (n=8) das gestantes SS e 16,7% (n=2) das gestantes SC (TABELA 13).

Uma particularidade de pacientes portadoras de hemoglobina S, segundo KOSHY & BURD (1991), é que elas possuem níveis de pressão arterial menores que controles normais comparadas para a mesma faixa etária (90x50 mmHg versus 110x70 mmHg), portanto, podem apresentar quadros de pré-eclâmpsia até mesmo graves, com níveis de pressão dentro do considerado normal ou discretamente aumentado, sobretudo, se o início do pré-natal for tardio e o nível de pressão pré-gestacional desconhecido. Níveis de pressão arterial iguais ou superiores a 125x75 mmHg encontrados após 36 semanas podem estar relacionados com aumento da morbidade materno-fetal.

Praticamente todos os trabalhos, tanto anteriores a 1972 quanto posteriores a esta data, atentam para a maior incidência de pré-eclâmpsia nas gestantes portadoras de hemoglobinopatia S. POWARS et al (1986), em uma extensa revisão de todos os estudos publicados de 1941 até 1986, observaram os percentuais de ocorrência de DHEG iguais a 10,9% para portadores de hemoglobinopatia SS e 15,9% para portadores de hemoglobinopatia SC. KOSHY et al (1988), encontraram 14 a 22% de incidência de DHEG em gestantes SS, 9% em gestantes SC e 4% em gestantes AA.

Nos casos de DHEG, encontrados nesta dissertação, não se levou em conta a gravidade da doença, contudo, quando excluímos os casos leves, encontramos as seguintes incidências 20,6% (n=7) em gestações de portadoras SS e 8,3% (n=1) em portadoras SC. Em cada um destes grupos

ocorreu um caso de eclâmpsia. Como pode ser observado, esses resultados são semelhantes aos encontrados por KOSHY et al (1988) no que diz respeito as incidências em pacientes SS e SC. Já a incidência de DHEG relatada em gestantes AA é menor do que a encontrada no Brasil (cerca 10%), a justificativa para tal diferença poderia estar relacionada à forma de classificação da doença. Segundo os manuais técnicos editados pelo Ministério da Saúde, no Brasil, a proteinúria pode faltar no diagnóstico de DHEG.

A segunda intercorrência obstétrica mais freqüente foi a presença da restrição do crescimento intra-uterino (CIUR), acometendo 20,6% de todas as gestações em pacientes portadores de hemoglobinopatia SS (TABELA 13).

A presença do dano microvascular placentário, secundário à fisiopatologia da doença de base, parece exercer papel importante e condicionante para o surgimento do CIUR em pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS. Contudo, estabelecer com precisão até que ponto a doença de base e as co-morbidades (freqüentemente diagnosticadas nestas pacientes) estão envolvidas na etiopatogênese do CIUR é tarefa difícil.

Seguiu-se ao CIUR as seguintes intercorrências: o trabalho de parto pré-termo e/ou rotura prematura pré-termo de membranas, a oligoidramnia, a aloimunização materno-fetal, ocorrendo na freqüência de três casos cada uma; o decesso fetal, o abortamento, a placenta prévia e o diabetes gestacional ocorreram na freqüência de um caso cada em gestações de portadoras de hemoglobinopatia SS. As pacientes com hemoglobinopatia SC apresentaram apenas mais uma intercorrência obstétrica, além dos casos de DHEG citados acima, essa intercorrência foi um caso de trabalho de parto pré-termo.

A literatura pesquisada concorda com todos os achados das intercorrências obstétricas descritas acima. SUN et al (2001), revisaram todos os casos de hemoglobinopatia SS e SC ocorridos nos 20 anos anteriores no Grady Memorial Hospital em Atlanta e compararam os resultados obtidos a gestantes normais acompanhadas na mesma época e encontraram os riscos

relativos para CIUR de 4,9 e 2,2 vezes maior em gestações SS e SC quando comparadas às gestações normais. As incidências de TP/RPPM e de decesso fetal foram aumentadas em gestações de portadoras do genótipo SS em relação às incidências encontradas em gestantes SC e AA.

Nesta dissertação, foi demonstrado que as gestações de pacientes SS possuem maiores chances de serem comprometidas por complicações obstétricas em relação às gestações de pacientes SC (TABELA 10).

Contudo, quando se compara novamente os dois grupos, mas se exclui as pacientes com outros diagnósticos clínicos além da doença de base, obtém-se a chance de apenas 1,5 vezes maior para complicações obstétricas no grupo SS, com intervalo de confiança contemplando a unidade e, assim, a diferença não possui significação estatística (TABELA 11). Daí, poderia se concluir que a presença da co-morbidade em gestantes com o genótipo SS é fator condicionante para o aumento da chance de ocorrência de complicações obstétricas em relação ao genótipo SC.

6.5. Perfil hematológico e transfusões

O perfil hematológico das pacientes portadoras da hemoglobinopatia S foi estudado em termos de hemoglobina basal, hemoglobinas e hematócritos de início pré-natal e médios durante o pré-natal, além dos valores de hemoglobina fetal. Todos os valores hematimétricos das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS foram inferiores aos das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SC. Apenas os níveis de hemoglobina fetal (Hb F) foram maiores no grupo das SS, conforme seria o esperado (TABELA 14).

Alguns trabalhos vinculam a gravidade da expressão fenotípica da hemoglobinopatia SS a presença de maior ou menor percentagem de hemoglobina fetal. O maior percentual de Hb F protegeria relativamente o seu portador contra a falcização e este indivíduo teria o quadro clínico

mais brando. O percentual de Hb F em pacientes de genótipo SS varia de 3 a 20% segundo RUST & PERRY (1995). PERKINS (1971) descreveu tal percentual geralmente inferior a 14%, contudo, considerando anormal se inferior a 3%. O que pôde ser percebido, na avaliação dos relatos em prontuários nos casos revisados, foram níveis de hemoglobina fetal na sua grande maioria girando em torno de 7%, poucos valores em torno de 13% e o valor máximo encontrado foi de 16%. Assim, a média de Hb F encontrada conforme exposto na TABELA 14 foi igual a $7,9 \pm 4,4$ %. Talvez, este valor reflita a herança gênica da hemoglobina S do tipo Banto, tipo mais comum encontrado no Brasil. Os valores encontrados para as portadoras de hemoglobinopatia SC em relação aos percentuais de Hb F foram praticamente constantes, nunca inferiores a 2% e nem superiores a 3%.

Os níveis de hemoglobina basal foram obtidos a partir dos relatórios de encaminhamento para o SEGAR realizados pelos hematologistas assistentes ou através de valores de hemoglobina quando a paciente apresentava apenas HbS e Hb F ou HbS e HbC no resultado da eletroforese. Assim, os valores basais encontrados para os genótipos SS e SC foram $7,8 \pm 1,05$ g/dL e $10,3 \pm 0,9$ g/dL, respectivamente.

Os valores de hemoglobina e hematócrito observados durante o pré-natal foram de $8,5 \pm 1,1$ g/dL e $24,8 \pm 3,7\%$ para gestantes SS e $10,0 \pm 1,1$ g/dL e $29,5 \pm 3,8$ % para gestantes SC.

Na observação da TABELA 14, percebe-se que há um aumento dos níveis hematimétricos nas pacientes SS durante o pré-natal e que a avaliação dos mesmos níveis para a categoria de pacientes SC não se observa tal diferença. Esta observação parece refletir o percentual aumentado de transfusões durante o pré-natal no primeiro grupo.

Mesmo no período pré-gestacional a maior proporção de transfusões em pacientes SS pode ser sugerida. O valor de hemoglobina média de início pré-natal é discretamente superior ao valor de hemoglobina basal nas gestantes SS, quando o que se poderia esperar seria uma redução destes níveis, uma vez que a idade gestacional média de início pré-natal coincidiu com o

segundo trimestre, época onde se observa queda dos níveis hematimétricos em gestantes conseqüente à expansão plasmática. Este achado em pacientes SS comprova, como foi visto em seus respectivos prontuários, que algumas delas vinham em regimes mais freqüentes de hemotransfusões, em decorrência, sobretudo, do histórico de AVC ou da presença de insuficiência cardíaca.

Apenas uma gestante com hemoglobinopatia SS do nosso estudo não recebeu transfusão e não o fez, provavelmente, por não ter levado a gravidez adiante, evoluiu para abortamento com 12 semanas. As gestantes SS apresentaram tanto maior chance para transfusão quanto, uma vez transfundidas, receberam maior volume de sangue em média em relação às gestantes SC também transfundidas. O percentual de pacientes transfundidas SS foi igual a 97% e receberam em média 5,7 unidades de concentrado de hemácias. As pacientes SC apresentaram percentual de transfusão igual a 41,7% e receberam em média 3,0 unidades de concentrado de hemácias (TABELA 15).

SUN et al (2001) apresentaram os percentuais para transfusão pré-natal de pacientes SS igual a 59% e para pacientes SC igual a 21%. As primeiras, quando transfundidas, receberam em média 4,64 unidades de concentrado de hemácias, já as pacientes SC transfundidas receberam em média 2,16 unidades.

Em Benin, RAHIMY et al (2000) relatou os seguintes percentuais transfusionais antenatais em pacientes SS e SC sob um regime de transfusão aparentemente conservador: 54,8% e 33,3%, respectivamente. As pacientes SS receberam em média 5,3 unidades de concentrado de hemácias e as pacientes SC receberam em média 3 unidades, quantidades praticamente iguais às encontradas nesta dissertação.

Infelizmente, no estudo, foi impossível explicitar adequadamente as indicações para as transfusões ou exangüíneo-transfusões em todas as pacientes. De maneira geral, as gestantes receberam unidades de concentrado de hemácias quando a hemoglobina caía em níveis inferiores

a 7 g/dL, em indicações profiláticas, quando apresentavam sintomatologia sem melhora após as medidas suportivas, nas indicações indiscutíveis decorrentes de processos mórbidos intercorrentes no pré-natal e no preparo pré-operatório.

6.6. Via de parto

A via de parto mais freqüentemente utilizada foi a abdominal. A taxa de cesariana para gestações SS foi igual a 84,8% e para gestações SC foi igual a 83,3% (TABELA16). A indicação fetal para as cesarianas foi mais prevalente entre as pacientes SS e o motivo principal para tal indicação foi a presença do sofrimento fetal crônico (CIUR/oligoidramnia). Já a indicação materna para a cesariana prevaleceu no grupo SC, sendo a repetição do procedimento o motivo materno mais freqüente (TABELA 17 e GRÁFICOS 5 e 6).

As taxas de cesariana colocadas acima são altíssimas e não foi encontrado equivalência na literatura, apesar dos trabalhos descreverem aumento nas taxas de partos abdominais nos casos de gestantes portadoras de hemoglobinopatia S.

KOSHY et al (1988) relataram as seguintes taxas de cesariana observadas em pacientes SS, SC e AA, respectivamente: 22 a 36%, 30% e 14%. SUN et al (2001) observaram, para os mesmos grupos anteriores de pacientes, as seguintes taxas de cesariana: 36%, 29% e 22%.

Talvez a falta da disponibilidade da monitorização interna intra-parto, sobretudo para gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS, tenha contribuído para o maior índice de partos abdominais estudados nesta dissertação. Contudo, outros fatores também participaram de maneira definitiva e, entre eles, podemos citar a ausência de critérios homogêneos na indicação da cesariana que varia de acordo com o plantão na Maternidade Otto Cirne do HC-UFGM; além disso, a “cultura cesarista” emergente em nosso meio, mesmo quando consideramos as pacientes de risco habitual, exerça papel importante.

6.7. Intercorrências puerperais

Cerca de um terço das pacientes estudadas (29,4% SS e 33,3% SC) apresentaram intercorrências no período puerperal (TABELA 18) e a intercorrência mais frequentemente diagnosticada em ambos os grupos de puérperas foi a de etiologia infecciosa (TABELA 19 e GRÁFICO 7). Apesar da susceptibilidade às infecções reconhecida em pacientes portadoras de hemoglobina S, provavelmente, o alto índice de parto operatório contribuiu para aumentar as taxas de infecção.

CUNNIGHAN et al (2000b) relataram que a incidência de metrite pós-parto vaginal varia entre 1,3% e 2,6% e que para pacientes com monitorização interna a incidência seria de 6%. Já para as pacientes submetidas à cesariana, esta incidência subiria para 13% a 50% e a razão desta ampla variação seria causada principalmente pelas condições socioeconômicas das parturientes estudadas.

Tendo em vista à susceptibilidade infecciosa das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC e, uma vez , indicado parto por via alta, o uso profilático de antibióticos e a minimização da sondagem vesical durante o período peri-operatório poderiam contribuir na diminuição das complicações infecciosas puerperais.

6.8. Resultado perinatal

A idade gestacional média de término da gravidez foi de 36 semanas para gestantes SS e de 38,7 semanas para gestantes SC. A prematuridade esteve presente em 48,5% das gestações de pacientes SS e em 16,7% das gestações de pacientes SC. A chance de prematuridade para o grupo de pacientes SS foi 4,7 vezes maior que para pacientes SC (IC = [1,7 ; 13,0]) (TABELA 20).

SUN et al (2001) encontraram 46% de prematuridade no acompanhamento de gestações em pacientes SS e 22% nas gestações de pacientes SC. E verificaram que o risco de prematuridade para as gestações de pacientes SS era 4,1 vezes maior (IC = [2,4; 7,2]) que em gestações de pacientes normais (AA). Não observaram diferença estatística significativa para o risco de prematuridade entre gestações de pacientes SC e gestações de pacientes AA.

O peso dos recém-nascidos de mães SS foi em média igual a 2357 gramas, comparativamente inferior ao peso médio dos recém-nascidos de mães SC, sendo este igual a 2902 gramas. Observou-se 57% de recém-nascidos com baixo-peso, 15,2% de pequeno para a idade gestacional (PIG), 12,5% de hipóxia perinatal e um natimorto (3%) no resultado perinatal de mães portadoras de hemoglobinopatia SS. Em contraste, as gestantes SC apresentaram apenas um caso de baixo-peso (8,3%), não se observou caso algum de PIG, de hipóxia perinatal ou de natimorto neste grupo (TABELA 20).

KOSHY et al (1988) encontraram os seguintes pesos médios para recém-nascidos de mães SS, SC e AA, sendo eles 2654, 3015 e 3006 gramas, respectivamente. Já RAHIMY et al (2000) encontraram peso médio para recém-nascidos de mães SS igual a 2500 gramas e para recém-nascidos de mães SC este peso foi igual a 2700 gramas. SUN et al (2001) encontraram 46% de baixo-peso entre filhos de mães SS e 17% entre filhos de mães SC.

A grande maioria dos recém-nascidos tanto provenientes de pacientes SS quanto SC demonstraram peso entre os percentis 10 e 75 segundo os parâmetros de distribuição de peso para recém-nascidos de LUBCHENCO et al (1963) como pode ser verificado no GRÁFICO 8.

Quando analisamos as 40 pacientes incluídas neste estudo e todas as gestações por elas apresentadas encontramos um total de 77 gestações (55 SS e 22 SC), sendo que 23,4% (n=18) evoluíram para abortamento, 5,1% (n=3) das gestações que ultrapassaram a vigésima semana evoluíram para nascido-morto, a taxa de prematuridade foi de 40,7% (n=24), a taxa de baixo-peso correspondeu a 47,5%(n=28) e a taxa de PIG foi igual a 13,6%(n=8) (TABELA 23).

DESFORGES (1973) associou a presença de fetos menores e a maior chance para óbito intra-uterino a mães portadoras de anemia. Segundo POWARS et al (1986), estudos observacionais sobre a população de gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS e seus níveis de hemoglobina foram incapazes de prever o peso fetal. Contudo, a anemia grave (níveis de Hb inferiores a 7 g/dL) provavelmente exerce um papel no peso menor encontrado nos filhos de mães SS, apesar deste efeito não ser comprovado. O contrário é observado na presença de níveis mais leves de anemia (níveis de hemoglobina superiores a 9 g/dL), como os encontrados em mães SC, estas geralmente apresentam fetos de peso habitual. Também não há relação comprovada entre a anemia e a mortalidade fetal, o óbito fetal, na maioria das vezes, é um achado inexplicado.

O estado anêmico parece interferir menos no insucesso gestacional da gravidez inicial que o observado na gravidez avançada. Como no início da gravidez as demandas por oxigênio exigidas pelo feto são pequenas, a anemia tem papel limitado sobre sua evolução. Contudo, as altas percentagens de hemoglobina S nesta fase promovem, comumente, dano na microvasculatura da placenta primitiva, em decorrência da falcização e pode explicar o alto percentual de perda fetal observado em pacientes SS no final do primeiro trimestre de gestação. POWARS et al (1986) relatam que o dano placentário pode explicar a probabilidade acumulada de 25% de óbito fetal no final do primeiro trimestre e que a morte fetal neste período é cerca de três vezes maior que a encontrada após a segunda metade da gestação.

O único caso de óbito fetal de primeiro trimestre nas 46 gestações estudadas, ocorreu com 12 semanas e a avaliação anátomo-patológica dos restos ovulares revelou o seguinte:

“ Embrião: 0,9 cm (...) vilosidades coriônicas de 1º trimestre. Presença de trombose recente em vários vasos decíduais e de trombose extensa do espaço intervilo. Nota-se hemácias maternas falcizadas (...). **Conclusão:** aborto de 1º trimestre. Trombose decidual e do espaço intervilo. As tromboses observadas devem estar relacionadas com a drepanocitose materna e podem ter sido a causa do abortamento”. (FM-UFMG/ 23/06/95)

Já no final do segundo e terceiro trimestres, como as demandas de oxigênio estão aumentadas, a anemia grave e o alto percentual de hemoglobina S podem estar relacionados à interrupção mais precoce da gravidez e ao menor peso final do concepto. Os defensores da transfusão profilática apoiam principalmente no raciocínio exposto acima para justificá-la.

O óbito fetal ocorrido após 20 semanas, encontrado nos casos estudados, não foi encaminhado para o Serviço de Verificação de Óbito da Faculdade de Medicina – UFMG. Este óbito ocorreu abruptamente com idade gestacional de 29 semanas, o peso fetal apresentava-se entre os percentis 10 e 25 (1020 gramas). A mãe, primigesta aos 19 anos de idade, apresentava passado de AVC e vinha em regime de hipertransfusões realizadas pelo Hemominas (realizadas a cada três semanas), possuía nível de hemoglobina fetal igual a 2,2%, não apresentou complicações secundárias à doença de base no período pré-natal e realizou seis consultas no SEGAR, iniciando-as com 13 semanas.

6.9. Considerações finais

Nas 46 gestações estudadas na presente dissertação, observou-se que cerca de 80% apresentaram intercorrências no pré-natal diretamente relacionadas à doença de base e que as complicações obstétricas também intercorrentes no pré-natal acometeram mais da metade dessas gestações (54,3%), além disso, cerca de 30% apresentaram alguma complicação na fase de puerpério. Mesmo assim, não ocorreram óbitos maternos e todos os recém nascidos estavam vivos no momento da alta (TABELA 22).

POWARS et al (1986) afirmam que as mortes maternas observadas na atualidade estão mais ligadas aos processos mórbidos graves coexistentes do que diretamente relacionadas à evolução da doença de base durante a gravidez e que, nestes casos, a gravidez seria um fator de sobrecarga adicional em uma condição clínica já limítrofe ou em descompensação. Afirmam, também, que, apesar da alta taxa de complicações pré-natais e conseqüente tempo aumentado de internação

hospitalar, a maioria destas pacientes evoluem relativamente bem e podem levar a gravidez com segurança até o termo.

Já com relação a ausência de mortes neonatais no presente estudo, provavelmente é reflexo dos cuidados em neonatologia avançados, disponíveis em maternidade de nível terciário. Isto pode ser comprovado quando se leva em conta que 40% das gravidezes acompanhadas pelo SEGAR resultaram em recém-nascidos prematuros e que quase metade deles apresentavam idade gestacional entre 28 e 34 semanas, portanto, de risco considerável (TABELAS 21 e 22). O cuidado pré-natal também merece ser lembrado, pois, apesar das altas taxas de prematuridade e baixo-peso, não ocorreram casos de prematuridade extrema (menor que 28 semanas) e a taxa de muito-baixo peso foi igual a 11% do total de recém-nascidos.

Todos os achados do presente estudo estão em conformidade aos achados de outros estudos publicados nas duas últimas décadas. A única exceção foi percebida nos resultados obtidos para a via de parto, já que neste estudo encontramos alto índice de cesariana.

É importante frisar que a pequena casuística, sobretudo em se tratando das gestações em pacientes portadores de hemoglobinopatia SC, pode magnificar um ou outro achado apresentado. Contudo, mesmo nestas pacientes, observou-se concordância, no que diz respeito ao comportamento gestacional, com a maioria das publicações mundiais. Um fato curioso observado no grupo de pacientes com hemoglobinopatia SC é que duas delas apresentaram três a quatro gravidezes anteriores sem, contudo, estarem cientes do diagnóstico da doença de base. Esta observação pode indicar o diagnóstico mais tardio das portadoras SC, conseqüentemente, diminuir ainda mais a casuística.

A limitação da casuística estudada é reflexo direto da pequena incidência da patologia S em nosso meio (0,04% de SS e 0,03% de SC em nascidos vivos segundo JANUÁRIO, 2002), além do fato de termos optado por incluir no estudo apenas as pacientes cujo acompanhamento pré-natal e assistência ao parto tenha sido realizado em nossa instituição. Assim, estudos maiores e

prospectivos, utilizados para a confirmação dos achados das séries retrospectivas, só poderão ser conduzidos efetivamente partindo-se de base multicêntrica.

Apesar da limitação da casuística, o estudo demonstrou situações de maior fragilidade do período pré-natal e pós-natal tanto do ponto de vista materno quanto fetal. O reconhecimento dessas situações pode nos capacitar para uma melhor abordagem em gestações de pacientes com hemoglobinopatia SS e SC, refletindo diretamente sobre o resultado final e, conseqüentemente, contribuir para a preservação da vida.

7. CONCLUSÕES

7.1 Conclusões principais

- 1) O período gestacional das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC é complicado tanto por intercorrências relacionadas à doença de base quanto por intercorrências obstétricas. Entre estas intercorrências, destacam-se as crises vaso-oclusivas, as infecções e a doença hipertensiva específica da gravidez.
- 2) O período puerperal das pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC é caracterizado pela susceptibilidade às infecções e, nas pacientes SS, também caracterizado pelo agravamento da insuficiência cardíaca.
- 3) Os piores resultados perinatais em pacientes portadoras de hemoglobinopatia SS e SC foram caracterizados pela presença das altas incidências de prematuridade e baixo-peso.
- 4) Atribuímos a ausência de morte materna no grupo estudado ao tipo de atendimento disponibilizado pelo SEGAR do HC/UFGM, o qual é diferenciado, especializado e multidisciplinar.
- 5) A neomortalidade no grupo estudado foi baixa, embora com altas taxas de prematuridade, baixo-peso e pequeno para a idade gestacional, o que reflete a necessidade de um atendimento de nível terciário para o neonato filho de mães portadoras de hemoglobinopatia SS e SC.

7.2 Conclusões secundárias

- 1) As portadoras de hemoglobinopatia SS possui chance aumentada em relação às portadoras SC de apresentarem outra condição mórbida diretamente ou indiretamente relacionada à doença de base no momento do início pré-natal, ambas comparadas para a mesma faixa etária e isso reflete a maior gravidade evolutiva da hemoglobinopatia SS em relação a SC.
- 2) A presença de outra condição mórbida, além da doença de base, em portadoras de hemoglobinopatia SS aumenta a chance para o desenvolvimento de intercorrências obstétricas durante o período pré-natal quando comparadas às portadoras de hemoglobinopatia SC.
- 3) A maior gravidade evolutiva da doença de base e, conseqüentemente, o surgimento da associação com outras morbidades refletem negativamente sobre o resultado perinatal em portadoras de hemoglobinopatia SS em comparação às portadoras SC, fazendo com que as incidências de prematuridade, menor peso ao nascimento, baixo-peso e pequeno para idade gestacional sejam maiores no grupo das portadoras de hemoglobinopatia SS.

8. BIBLIOGRAFIA

1. ABRAMS, J. & SCHWARTZ, I. R. The Sickle Cell Diseases in Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Plainfield, v.77, n. 6, Jun., p.1324-1327, 1959.
2. AGUIAR, R. L. P. **Associação entre a incisura bilateral das artérias uterinas maternas ao exame pelo Doppler e a histologia do leito placentário**. Tese, doutorado em ginecologia e obstetrícia, Belo Horizonte, p. 1-114, 2000.
3. ANDERSON, G. W. & BUSBY, T. Sickle cell anemia and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Baltimore, v.58, n. 1, Jul., p. 75-89, 1949.
4. BALKARAN, B. et al. Stroke in a cohort study of patients with homozygous sickle cell disease. **Journal of Pediatrics**, v. 120, n. 3, Mar., p. 360-366, 1992.
5. BALLAS, S.K. et al. Rheologic predictors of severidade of painful sickle cell crisis. **Blood**; v. 72, n. 4, Oct., p. 1216-1223, 1988.
6. BARRET-CONNOR, E. Bacterial infection and sickle cell anemia. **Medicine**, v. 50, p.97-112, 1971 apud SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2ªEd., 1992.
7. BAUM, K. F. et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: a study of risk factors. **Archives of Internal Medicine**, v. 147, n. 7, Jul., p. 1231-1234, 1987.
8. BJORNSON, A. B. et al. Humoral components of host defense in sickle cell disease during painful crisis and assintomatic periods. **Journal of Pediatrics**, v. 96, n. 2, Fev., p. 259-262, 1980.
9. BRETT, I. D. et al. Anesthesia for Parturient with Sickle Cell Disease. **Journal of Clinical Anesthesia**, New York, v. 8, Nov., p. 598-602, 1996.
10. CHARACHE, S. et al. Cooperative Study of Clinical Course of Sickle Cell Disease: Management and Therapy of Sickle Cell Disease: **NIH Publication**, n. 89, Sep., p.217, 1989.
11. CHERNOFF, A. I. The human hemoglobins in the health and disease. **The New England Journal of Medicine**, Saint Louis, v. 253; n. 8, Aug., p. 322-331; v. 9, Sept., p.365-374; v. 10, Sept., p 416-423, 1955.
12. COHEN, A. R. et al. A Modified Transfusion Program for Prevention of Stroke in Sickle Cell Disease. **Blood**, Philadelphia, v. 79, n. 7, April, p. 1657-1661, 1992.
13. CUNNINGHAN, F. G. et al (a). Distúrbios hematológicos. In:**Williams Obstetrícia**. Guanabara Koogan, 20ªEd.,cap. 51, p. 1033-1075, 2000.
14. CUNNINGHAN, F. G. et al (b). Infecções e Distúrbios do Puerpério. In:**Williams Obstetrícia**. Guanabara Koogan, 20ªEd.,cap. 24, p. 477-496, 2000.

15. CUNNINGHAM, F. G. et al. Prophylactic transfusions of normal red blood cells during pregnancies complicated by sickle cell hemoglobinopathies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Dallas, v.135, n. 7, Dec., p. 994-1003, 1979.
16. CUNNINGHAM, F. G. et al. Pregnancy and sickle cell hemoglobinopathies: results with end without prophylactic transfusion. **Obstetrics and Gynecology**, v.62, n. 4, Oct., p. 419, 1983.
17. CURTIS, E. M. Pregnancy in Sickle Cell Anemia, Sickle cell – Hemoglobin C Disease, and Variants thereof. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Baltimore, v.77, n. 6, Jun., p.1312-1322, 1959.
18. DALAND, G. A. & CASTLE, W. B. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells: use of reducing agents. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, Boston, v. 33, p. 1082-1088, 1948.
19. DAVIES, S. C. & OLATUNJI, P.O. Blood transfusion in sickle cell disease. **Vox Sanguinis**, London, v. 68, p. 145-151, Nov., 1995.
20. DESFORGES, J. Anemia complicating pregnancy. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 10, n.3, Mar., p. 111, 1973.
21. EISENSTEIN, M. I. et al. Sickle-Cell Anemia In Pregnancy. A Review Of The Literature With Additional Case Histories. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 72, n.3, p.622-634, Sep., 1956.
22. EMMEL, V. E. A study of erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles1917. **Archives of Internal Medicine**, v. 20, p. 586–598, 1917 apud SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2^aEd., 1992.
23. FORT, A. T. et al Counseling the patient with sickle cell disease about reproduction. Pregnancy outcome does not justify the maternal risk. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 111, n. 3, Oct., p. 324-327, 1971.
24. FOUCHÉ, H. H. & SWITZER, P. K. Pregnancy With Sickle Cell Anemia – Review of the Literature and Report of Cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Charleston, v. 58, n. 3, Sep., p. 468-477, 1949.
25. GERRY, J. L. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. **American Journal of Cardiology**, v. 42, n. 2, Aug., p. 211-216, 1978.
26. GRAETTINGER, J. S. et al. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with mild and severe anemia with and without congestive failure. **Annals of Internal Medicine**, Chicago, v. 58, n. 4, Apr., p. 617-626, 1963.
27. HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, v.6, p. 517 - 521, 1910 apud KOBAK, A. J. et al. Sickle-Cell anemia in pregnancy. A review of the literature and report of six cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Illinois,v. 41, p. 811-821, 1941.

28. HENDRICKSE, J. P. et al. Pregnancy In Homozygous Sickle – Cell Anaemia. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth**, Ibadan, v. 79, p.396-409, May, 1972.
29. HOWARD, R. J. et al. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. **British journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v 102, n.12, p. 947-951, Dec., 1995.
30. INGRAM, V. M. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. **Nature**, Cambridge, v. 178, n. 4537, Oct., p. 792-794, 1956.
31. INGRAM, V. M. Gene mutation in human haemoglobin. The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. **Nature**, Cambridge, v. 180, n 4581, Aug., p.326-328, 1957.
32. JACKSON, J. F. et al. Amelioration of sickle cell by persistent fetal hemoglobin. **JAMA**, New Orleans, v.177, n. 12, Sept., p. 867-869, 1961.
33. JANUÁRIO, J. N. **Incidência Da Doença Falciforme Em Um Milhão De Nascidos Vivos Em Minas Gerais (1998 – 2001)**. Dissertação de mestrado, Belo Horizonte, 2002.
34. KARAYALCIN, G. et al. Sickle cell anemia: clinical manifestations in 100 patients and review of the literature. **American Journal of Medical Sciences**, v 269, n. 1, Jan. - Feb., p. 51-58, 1975
35. KEITEL, H. G. et al. Hyposthenuria in sickle in sickle cell anemia: a reversible renal defect. **Journal of Clinical Investigation**, v. 39, p. 998-1007, 1956 apud SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2ªEd., 1992.
36. KILPATRIC, S.J. et al. Maternal Hematologic Disorders - in **Creasy & Resnik. Maternal Fetal Medicine**, Saunders.4ª Ed., charp. 52.p. 935-963, 1999.
37. KOBAC, A. J. et al. Sickle-Cell anemia in pregnancy. A review of the literature and report of six cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Illinois, v.41, p. 811-821, 1941.
38. KOSHY, M. Sickle cell disease and pregnancy. **Blood Reviews**, Illinois, v. 9, n.3, Sep., p. 157-164, 1995.
39. KOSHY, M. & BURD, L. Management of pregnancy in sickle cell syndromes. **Hematology /Oncology clinical North American**, Illinois, v. 5, n. 3, p. 585-596, Jun., 1991.
40. KOSHY, M. et al. Prophylactic red–cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, Illinois, v. 319, n. 22, Dec., p. 1447-1452, 1988.
41. KUNZ, H. W. et al. Impairment of urinary concentration in sickle cell anemia. **Pediatrics**, New York, v. 13, p. 352-356, 1954.

42. LEIKIN, S. L. et al. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Pediatrics**, v.84, n. 3, Sep., p. 500-508, 1989.
43. LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, v. 32, p. 793, 1963.
44. LUKENS, J. N. & LEE, G. R. Unstable Hemoglobin disease. In: **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9^a Ed., v.1, chap. 37, p.1065, 1993.
45. MARTIN, J. N. Jr et al. Acute management of sickle cell crisis in pregnancy. **Clinical of Perinatology**, v. 13, n. 14, Dec., p. 853-868, 1986.
46. MILNER, P. F. et al. Outcome of pregnancy in sickle cell anemia and sickle cell-hemoglobin C disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Augusta, v.138, n. 3, Oct., p. 239-245, 1980
47. MOHAMED, K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anemia during pregnancy. **Cochrane Database System Review** , Port Pirie, Issue 2, CD 000040, 2002.
48. MOORE, T. R. & CAYLE, J. E. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 162, n. 5, May, p.1168, 1990.
49. MORRISON, J. C. et al. Prophylactic transfusion in patients with sickle hemoglobinopathies. **Obstetrics and Gynecology**, Memphis, .v. 56, p. 274-280, Sep., 1980.
50. MOTULSKY, A. G. Frequency of sickling Disorders in U. S. Blacks. **The New England Journal of Medicine**, Seattle, v. 288, n. 1, p. 31-33, Jan., 1973.
51. NAGEL, R. L. et al. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa: the Senegal type and Benin type. **New England Journal of Medicine**, v. 312, n. 14, Apr., p. 880-884, 1985.
52. PATTISON, J. R. et al. Parvovirus infections and hipoplastic crises in sickle cell anemia. **Lancet**, v.1, n. 8221, Mar., p. 664-665, 1981.
53. PAULING, L. et al. Sickle cell anemia, a molecular disease. **Science**, Pasadena, v.110, Nov., p. 543-548, 1949.
54. PEARSON et al. Functional asplenia in sickle cell anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 281, n. 17, Oct., p.923-926, 1969.
55. PERILLIE, P. E. & EPSTEIN, F. H. Sickling phenomenon produced by hypertonic solutions: a possible explanation for hyposthenuria of sickle cell anemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 42, p. 570-580, 1963 apud PERKINS, R. P. Inherited disorders of hemoglobin synthesis and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 111, n. 1, Sep., p. 120-151, 1971.
56. PERKINS, R. P. Inherited disorders of hemoglobin synthesis and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 111, n. 1, Sep., p.120-151, 1971.

57. PLATT, O. S. et al. Mortality In Sickle Cell Disease – Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. **The New England Journal of Medicine**, Oakland, v. 330, n. 23, Jun., p. 1639-1644, 1994.
58. POWARS, D. et al. Pregnancy in Sickle Cell Disease. **Obstetrics and Gynecology**, Los Angeles, v. 67, n. 2, Feb., p. 217-228, 1986.
59. RAGUSA, A. et al. β s-gene in Sicily is in linkage disequilibrium with the Benin haplotype: implications for gene flow. **American Journal of Hematology**, v. 27, n.2, Feb., p.139-141, 1988.
60. RAHIMY M. C. et al. Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in African setting. **Blood**, Cotonou, v. 96, n. 5, Sep., p.1685-1689, 2000.
61. RANNEY, H. M. & SHARMA, V. Structure and function of hemoglobin. In: Beutler, E. et al. **Williams Hematology**, 5^o Ed., New York, p: 417, 1995.
62. RICKS, P. Further experience with exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Illinois, v. 100, n. 8, April, p.1087-1091, 1967.
63. ROSSE, W. F. et al. Transfusion and Alloimmunization in Sickle Cell Disease. **Blood**, Durham, v. 76, n. 7, Oct., p. 1431-1437, 1990.
64. RUST, O. A. & PERRY, G. K Disorders of Hemoglobin Structure, Function, and Synthesis. Hematologic Diseases. In: Gleicher et al. **Principles e Practice of Medical Therapy**. 3^a Ed., Stanford, chap. 179. Part. XV, p. 1168-1173, 1998.
65. RUST, O. A. & PERRY, G. K. Pregnancy Complicated by Sickle Hemoglobinopathy. **Clinical Obstetrics And Gynecology**, Mississippi, v. 38, n. 3. Sep., p. 472-484, 1995.
66. SACKNER, A. M. et al. Sickle Cell – Hemoglobin C Disease And Pregnancy, Including A Case Of Osteomyelitis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 77, n.6, p. 1328-1336, Jun., 1959.
67. SCHNEIDER, R. G. et al. Abnormal hemoglobins in quarter million people. **Blood**, v.48, n. 5, Nov., p. 629, 1976.
68. SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2^aEd., 1992.
69. SERJEANT, G.R. The emerging understanding of sickle cell disease. **British Journal of Hematology**, Kingston, v.112, n. 1, Jan., p. 3-18, 2001.
70. SIQUEIRA, L. A. & SOARES, J. F. Comparando dois grupos. In: **Introdução à Estatística Médica**. 1^a Ed., Belo Horizonte: Departamento de Estatística-UFMG, cap. 6, p. 174-233, 2001.

71. SMITH, J. A. et al. Pregnancy in sickle cell Disease: Experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Blood**, New York, v.87, n. 2, Feb., p. 199-204, 1996.
72. SOLANKI, D. L. & BERDOFF, R. L. Severe Mycoplasma pneumonia with sickle cell hemoglobin C (SC) disease. **American Journal of Medicine**, v. 66, n. 4., Apr., p. 707-710, 1979.
73. SOLANKI, D. L. & MCCURDY, P. R. Cholethasis in sickle cell anemia: a case for elective cholecystectomy. **American journal of Medical Science**, v. 277, n. 3, May, p. 319-324, 1979.
74. STEIN, J. et al. A screening protocol for a prenatal population at risk for inherited hemoglobin disorders: results of its application to a group of Southeast Asians and blacks. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.150, n. 4, Oct., p.333-341, 1984.
75. SUN, M. P et al. Sickle cell disease in pregnancy: Twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Atlanta, v. 184, n. 6, May, p. 1127-1130, 2001.
76. SYDENSTRICKER, et al. Sickle cell anemia. Report of two cases in children, with necropsy in one case. **American Journal of Diseases of Childhood**, v. 26, p. 132-154, 1923 apud SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2^aEd., 1992.
77. TUCK, S. M. et al. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 94, n. 2, Feb., p. 121-125, 1987.
78. VARAT, M. A. et al. Cardiovascular effects of anemia . **American Heart journal**, v. 83, n. 3, Mar., p. 415-426, 1972.
79. VEILLE, J. C. & HANSON, R. Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Winston-Salem, v. 170, n. 1, Jan., p. 107-110, 1994.
80. VICHINSKY, E. P. et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 25, Jun., p.1855-1865, 2000.
81. WHALLEY, P. J. et al. Sickle cell trait and urinary tract infection during pregnancy. **JAMA**, v. 189, p. 903 – 906, 1964 apud SERJEANT, G. R. Sickle Cell Disease. **Oxford Medical Publications**, New York, 2^aEd., 1992.
82. YATER, W. M. & MOLLARI, M. The pathology of sickle-cell anemia . Report of a case with death during an ‘abnormal crisis’. **JAMA**, v. 96, p. 1671 - 1675, 1931 apud KOBAC, A. J. et al. Sickle-Cell anemia in pregnancy. A review of the literature and report of six cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Illinois, v. 41, p. 811-821, 1941.