

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

**GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME:
RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS**

Vanessa Maria Fenelon da Costa

Belo Horizonte
2012

Vanessa Maria Fenelon da Costa

**GRAVIDEZ NA PACIENTE COM DOENÇA
FALCIFORME: RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS**

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

Área de concentração: Saúde da Mulher

Orientadora: Prof^a Dra. Regina A. L. P. de Aguiar
UFMG

Belo Horizonte

2012

RESUMO

Mulheres gestantes com doença falciforme apresentam mais complicações obstétricas, hematológicas e neonatais do que as sem essa doença. Este estudo teve como objetivo comparar os resultados obstétricos, hematológicos e neonatais das pacientes com doença falciforme com um grupo sem a mesma, prospectivamente, no período de janeiro de 2009 a agosto de 2011. Tais pacientes foram acompanhadas simultaneamente por obstetras e hematologistas, seguindo o mesmo protocolo de atendimento. Foram estudadas 60 gestações de pacientes com a doença falciforme (30 HbSS e 30 HbSC) e comparadas com 192 gestações de pacientes saudáveis. Ao analisarmos os resultados, encontramos diferença significativa entre o grupo estudo e o controle, em relação à idade gestacional do parto ($p = 0,000$; OR = 4,96); taxa de cesariana ($p = 0,000$; OR=5,00); trombose venosa profunda ($p = 0,003$); infecção urinária ($p = 0,001$; OR = 3,31); peso ao nascimento ($p = 0,000$; HbSS = 2080 g; HbSC = 2737,5 g; controle = 3035g); pequeno para idade gestacional ($p = 0,019$; OR = 2,66); admissão na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos ($p = 0,000$; OR = 4,89). Ocorreu uma tendência à significância estatística da taxa de óbito materno ($p = 0,056$). Ao analisarmos os subgrupos SS e SC, observamos que os achados acima eram mais frequentes nas pacientes com HbSS. A análise multivariada, para avaliar os fatores relacionados à prematuridade no grupo estudo, mostrou que as crises algicas e o genótipo são fatores que contribuem para a prematuridade. Concluímos que as pacientes com doença falciforme apresentam mais complicações perinatais e maternas do que a população em geral, sendo que, no subgrupo de HbSS, essas complicações foram mais frequentes. O acompanhamento em conjunto com o serviço de hematologia pode melhorar esses resultados.

Palavras-chave: doença falciforme, gestação, prematuridade.

ABSTRACT

Pregnant women with sickle cell disease (SCD) have more obstetric, perinatal, hematological complications than without SCD. This study aimed to compare the results of maternal and perinatal in patients with the SCD with a group without SCD, prospectively, from January 2009 to August 2011, which was accompanied by both obstetricians and hematologists using the same protocol of care. We studied 60 pregnancies (30 HbSS and 30 HbSC) compared with 192 pregnancies in patients without SCD. We found significant differences between the study group and control in relation to gestational age at delivery ($p = 0.000$; OR = 4,96), cesarean section rate ($p = 0.000$; OR = 5.00), deep vein thrombosis ($p = 0.003$), urinary infection ($p = 0.001$; OR = 3.31) birth weight (0.000, HbSS = 2080g; HbSC = 2737.5 g; control = 3035g), small for gestational age ($p = 0.019$; OR = 2.66), admission to the UNCP (0.000; OR = 4.89). There was a trend toward statistical significance rate of maternal death ($p = 0.056$). When analyzing subgroups SS and SC observed that the above findings were more frequent in patients with HbSS. Multivariate analysis to assess the factors related to prematurity in the study group showed that the painful crises and genotype are factors that contribute to prematurity. We conclude that SCD patients have more complications maternal and fetal than the general population, and the HbSS subgroup of these complications were more evident. The monitoring in conjunction with the hematology service can improve these results.

Key words: sickle cell disease, pregnancy, prematurity.

Dedico este estudo a todas as gestantes
com doença falciforme.

AGRADECIMENTOS

Aos gestores do Hospital Municipal Odilon Behrens, que permitiram a realização do acompanhamento das pacientes com doença falciforme no ambulatório.

À equipe do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias, sob a coordenação da Dra. Milza, pelo carinho nos momentos difíceis e pela torcida a cada conquista.

Aos residentes e plantonistas do Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Municipal Odilon Behrens, pelo auxílio no acompanhamento das pacientes com doença falciforme.

Aos colegas de trabalho, pela cooperação constante.

Ao meu marido, pelo incentivo, compreensão e apoio.

Aos meus filhos, Felipe e Mariana, que aceitaram minha ausência em alguns momentos.

A Patrícia pela ajuda no acompanhamento hematológico das gestantes com Doença Falciforme. Sem ela este trabalho não seria possível de ser realizado.

Ao professor Marcos Borato, pela paciência.

À professora Regina, pela oportunidade.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO -	Anticoncepcionais orais combinados
AIG -	Adequado para idade gestacional
AVE -	Acidente vascular encefálico
AVEi -	Acidente vascular encefálico isquêmico
Cehmob -	Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias
CIUR -	Crescimento intrauterino restrito
Coep -	Comissão de Ética em Pesquisa
COX1 -	Ciclo-oxigenase 1
DF -	Doença falciforme
DIU -	Dispositivo intrauterino
dL -	Decilitro
eNOS -	Óxido nítrico sintetase endotelial
g -	Grama
Hb -	Hemoglobina
HbAA -	Hemoglobina A
HbAS -	Traço falciforme
HbAC-	Portador da hemoglobina C
HbS -	Hemoglobina S
HbSS -	Hemoglobina SS
Hemominas -	Hemocentro de Minas Gerais
HOB -	Hospital Municipal Odilon Behrens
HU -	Hidroxiureia
ICAM -	Molécula de adesão intercelular
ITU -	Infecção do trato urinário
GIG -	Grande para idade gestacional
LDH .	Desidrogenase láctica
µl	Microlitro
mL -	Mililitro
m/s -	Metro por segundo
OMS -	Organização Mundial de Saúde

PA -	Pressão arterial
PDGF -	Fator de crescimento derivado das plaquetas
PIG -	Pequeno para idade gestacional
PNAR .	Pré-natal de alto risco
RM	Ressonância magnetica
RN -	Recém-nascido
SOD -	Superóxido dismutase
STA -	Síndrome torácica aguda
SUS -	Sistema Único de Saúde
TF -	Traço falciforme
tPA-	Ativador do plasminogênio tissular
UNCP -	Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos
VCAM -	Molécula de adesão vascular

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Caracterização das gestações em relação à idade materna, paridade e idade gestacional no momento do parto.....	62
TABELA 2 -	Resultados maternos nas gestações acompanhadas com doença falciforme e no grupo controle.....	63
TABELA 3 -	Caracterização dos recém-nascidos em relação ao peso e à idade gestacional ao nascimento e ao índice de Apgar no quinto minuto de vida.....	64
TABELA 4 -	Resultados perinatais nas gestações acompanhadas com doença falciforme e no grupo controle.....	65
TABELA 5 -	Complicações maternas relacionadas à doença falciforme anteriores à gestação.....	66
TABELA 6 -	Dados hematológicos das gestações com doença falciforme	67
TABELA 7 -	Resultados maternos nas gestações acompanhadas com doença falciforme, segundo o genótipo.....	68
TABELA 8 -	Resultados perinatais nas gestações acompanhadas com doença falciforme, segundo o genótipo.....	69
TABELA 9 -	Comparação das complicações hematológicas durante a gestação.....	69
TABELA 10 -	Análise univariada dos fatores relacionados à prematuridade no grupo estudo.....	70
TABELA 11 -	Modelo final para prematuridade nas pacientes do grupo estudo	71

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Diagnóstico da hemoglobinopatia através da eletroforese.....	25
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo principal	16
2.2	Objetivos secundários	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1.	Histórico	18
3.2	Doença falciforme	18
3.2.1	Conceito	18
3.2.2	Epidemiologia	19
3.2.3	Fisiopatologia	20
3.2.4	Classificação	22
3.2.4.1	Traço falciforme	22
3.2.4.2	Anemia falciforme	23
3.2.4.3	Doença da hemoglobina SC	23
3.2.4.4	Célula falciforme e -talassemia	24
3.2.4.5	Doença da HbS e HbE	24
3.2.5	Diagnóstico	24
3.2.6	Sintomatologia	26
3.2.7	Complicações	27
3.2.7.1	Esplênicas	27
3.2.7.2	Pulmonares	28

3.2.7.3	Hepáticas	29
3.2.7.4	Neurológicas	30
3.2.7.5	Ósseas	31
3.2.7.6	Oftalmológicas	31
3.2.7.7	Cardiológicas	31
3.2.7.8	Urológicas	32
3.2.7.9	Hematológicas	32
3.3	Doença falciforme na gravidez	33
3.3.1	Fisiopatologia da crise vasclusiva na gestação	35
3.3.2	Complicações obstétricas	35
3.3.3	Complicações fetais	36
3.3.4	Crise falciforme	38
3.3.5	Conduta na gravidez de uma mulher com doença falciforme	39
3.3.6	Terapia da doença falciforme na gestação	42
3.3.6.1	Hidroxiureia	42
3.3.6.2	Transfusões profiláticas	43
3.3.6.3	Transplante de medula óssea	44
3.3.7	O feto da paciente com doença falciforme	44
3.3.8	Aconselhamento reprodutivo	45
3.3.9	Acompanhamento das gestantes com doença falciforme	47
3.3.9.1	O pré-natal	47
3.3.9.1.1	O primeiro trimestre	47
3.3.9.1.2	Segundo e terceiro trimestres	48

3.3.9.1.3	Conduta no evento agudo durante a gestação	49
3.3.9.1.4	Conduta no parto	51
3.3.9.1.5	Conduta no puerpério	52
3.3.10	Contracepção	53
4	METODOLOGIA	55
4.1	Pacientes	55
4.1.1	Grupo estudo	56
4.1.2	Grupo controle	56
4.2	Métodos	57
4.2.1	Coleta de dados	58
4.2.2	Análise estatística	60
5	RESULTADOS	62
5.1	Comparação entre os grupos estudo e controle	62
5.2	Grupo com doença falciforme	65
5.3	Modelo de estudo de prematuridade entre as pacientes do grupo estudo	69
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÃO	82
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
	ANEXOS	92

1 INTRODUÇÃO

Em 2008, sob a coordenação do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (Cehmob), obstetras e hematologistas começaram a estudar as mulheres gestantes com doença falciforme (DF) e fui convidada a participar como representante do pré-natal de alto risco do Hospital Municipal Odilon Behrens (HOB). Nessa época, percebi uma enorme divergência entre as condutas obstétricas e hematológicas adotadas e que a DF era pouca conhecida para a maioria de nós.

Saí da primeira reunião perdida, mas com a certeza de que o que fazíamos para estas pacientes era muito pouco e que precisaria estudar muito para conseguir modificar condutas já bem estabelecidas para os obstetras, principalmente em relação à transfusão de sangue e às complicações da DF. Os meses seguintes foram dedicados a estudar, inicialmente em livros de medicina interna, após artigos de revisão, para, posteriormente, começar a ingressar nos estudos clínicos, com o objetivo de melhorar o atendimento dessas gestantes.

Em 2009, após ter acompanhado algumas pacientes com DF, em conjunto com a hematologia, de uma maneira intensiva e multidisciplinar, em que todos os casos eram discutidos, seguindo o protocolo do Cehmob, surgiu a vontade de mostrar nossos resultados. Com o apoio da professora Regina, que abraçou nosso estudo, iniciamos o acompanhamento prospectivo, juntamente com a hematologia, das gestantes com DF, que agora é mostrado através de duas dissertações de mestrado, abordando os aspectos relacionados à obstetrícia e à hematologia.

Ao longo dos anos a maior compreensão sobre a DF possibilitou novas intervenções que aumentaram a sobrevivência das pacientes permitindo que atingissem a idade reprodutiva e desejassem a gestação.

Durante a gestação, esse grupo de mulheres apresenta maior taxa de complicações obstétricas, hematológicas e fetais em relação à população em geral, porém este fato não contra indica a gestação.

O acesso precoce e acompanhamento em serviços de pré-natal especializado podem minimizar a morbidade e mortalidade materna e neonatal, conforme evidenciamos na prática antes, durante e após a realização desse estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Comparar a evolução clínica da gestação em mulheres com DF com um grupo controle sem DF, com ênfase nos resultados maternos e perinatais.

2.2 Objetivos secundários

- 1) Descrever a frequência de complicações hematológicas, infecciosas e obstétricas em gestantes com DF.
- 2) Determinar as variáveis associadas à prematuridade em pacientes com DF.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A DF é uma hemoglobinopatia causada por uma alteração na estrutura da hemoglobina (Hb). Caracteriza-se pela ocorrência de falcização das hemácias e hemólise, levando à diminuição da quantidade de oxigênio que chega aos tecidos, resultando em lesão tecidual aguda e crônica. Trata-se de doença genética autossômica recessiva, presente em populações no Mediterrâneo, Caribe, América do Sul, América Central, e leste da Índia. O diagnóstico, frequentemente, é realizado na infância. As crianças afetadas tornam-se sintomáticas após quatro meses de idade. É menos comum na população adulta, uma vez que a taxa de mortalidade ainda é elevada¹.

Avanços no acompanhamento hematológico e a instituição de intervenções gerais que se iniciam com o nascimento vêm melhorando a sobrevida e a qualidade de vida entre os afetados pela DF. Entre as intervenções, destacam-se a detecção precoce dessa condição, que é realizada por meio do rastreamento ao nascimento, a instituição de antibioticoprofilaxia com penicilina, a imunização contra bactérias encapsuladas e, mais recentemente, a terapia com Hidroxiureia^{2,3}.

Assim, o número de adultos e, em consequência, de gestantes com DF está em elevação. As alterações fisiológicas da gravidez podem influenciar significativamente as condições clínicas da mãe e aumentar o risco de complicações obstétricas e hematológicas. Embora as complicações maternas, fetais e neonatais sejam mais frequentes do que na população não acometida, a DF, por si só, não é contraindicação à gestação, exceto em casos extremos, como a existência de hipertensão pulmonar, por exemplo¹.

A educação das pacientes e o acesso ao acompanhamento em serviços de pré-natal especializado, comumente denominado pré-natal de alto risco (PNAR), de forma intensiva e multidisciplinar, podem minimizar a morbidade e mortalidade materna e neonatal⁴.

3.1 Histórico

A primeira descrição da DF foi feita por Herrick, em 1910, em Granada, em um jovem negro que sofria anemia hemolítica crônica e icterícia. Apenas em 1940, Shermam descreveu o fenômeno da falcização como um processo de desoxigenação dos eritrócitos em pacientes com DF. A herança genética da DF foi definida cientificamente em meados do século passado por Neel⁵.

No ano de 1952, Singer e Fisher descreveram que os eritrócitos com hemoglobina SS (HbSS) e a alta concentração de Hb fetal (>5%) sobreviviam mais tempo na circulação sanguínea em relação aos eritrócitos com baixa concentração de Hb fetal, mostrando o possível efeito protetor desta, fato que foi confirmado, em 1963, por Conly. Em 1964, Allison sugeriu que os portadores do gene da DF são mais resistentes à infecção pelo plasmódio da malária, supondo ser essa a razão da alta prevalência do gene da hemoglobina S (HbS) na África⁵.

No final do século passado, as técnicas de biologia molecular foram aplicadas para estudar o gene da beta globina. O primeiro transplante de medula óssea para tratamento de DF foi realizado em 1984, sendo, atualmente, realizado em grupos selecionados de pacientes. Hoje, políticas públicas de atenção ao paciente com DF vêm sendo implementadas em vários países, com o objetivo de intensificar as pesquisas para melhor compreensão da doença, qualificando o atendimento a esses pacientes⁵.

3.2 Doença falciforme

3.2.1 Conceito

A DF é uma hemoglobinopatia resultante de uma mutação do cromossoma 11. A mutação leva à substituição de um aminoácido na cadeia que codifica a beta

globina, resultando na formação de uma Hb com estrutura alterada e instável, que, na presença de baixa concentração de oxigênio, precipita-se, formando uma molécula levemente curva, em forma de foice. Essa Hb alterada causa uma doença caracterizada por anemia hemolítica crônica, crise vasoclusiva recorrente e intermitente, lesão progressiva de órgãos alvos e morte precoce⁶.

3.2.2 Epidemiologia

A DF tem uma ampla distribuição através do globo, sendo a mais comum doença de herança monogênica. Estima-se que haja 370.000 nascidos afetados a cada ano no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 5% da população mundial é portadora de hemoglobinopatia. As Hb variantes, de maior significado clínico, são HbS, C, e E. O gene da HbS tem grande frequência no oeste da África, onde aproximadamente 25% dos indivíduos são heterozigotos para HbS. As populações do mediterrâneo, Caribe, América Central e do Sul, Arábia e leste da Índia também apresentam elevada frequência do alelo da HbS^{1,2}.

Outras Hb variantes comuns incluem a hemoglobina E (HbE) e a C (HbC). A distribuição de HbE estende-se do leste da Índia, através do sudeste da Ásia, apresentando alta incidência na Tailândia, Laos e Camboja. A HbC é restrita a partes do oeste da África e estima-se uma frequência do gene de aproximadamente 25%¹.

No Brasil, a distribuição da DF está dispersa na população de forma heterogênea, com prevalência mais alta nos estados com maior concentração de afro descendentes. Os dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal mostram que, no estado da Bahia, a incidência de DF é de 1: 650, enquanto a do traço falciforme (TF) é de 1: 17 entre os nascidos vivos. No Rio de Janeiro, a incidência é de 1: 1200 para a doença e de 1: 21 para o TF. Já em Minas Gerais, a proporção é de 1: 1400 com a doença e 1: 23 com TF. Com base nesses dados, calcula-se que nasçam, por ano, cerca de 3.500 crianças com DF e 200.000 portadoras de TF no país. Diante de tal cenário, a DF deve ser encarada como problema de saúde pública. Assim, em

agosto de 2005, foi publicada a Portaria de nº 1391, que instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as Diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, com o objetivo de mudar a história natural dessa doença no Brasil, reduzindo a morbimortalidade e trazendo qualidade de vida com longevidade a todos esses indivíduos⁷.

3.2.3 Fisiopatologia

A DF caracteriza-se por manifestações inflamatórias crônicas que estão interligadas por três mecanismos: adesão de eritrócitos, monocitose plaquetas ao endotélio vascular, fenômenos inflamatórios exacerbados por episódios agudos e produção de mediadores inflamatórios como as citocinas⁸. Assim, um distúrbio monogênico no nível molecular, causado por uma mutação única, produz uma doença multifatorial quando considerado o contexto clínico, que se expressa por uma diversidade de fenótipos. Os mecanismos básicos que constituem a base das lesões teciduais em pacientes portadores de DF são anemia, vasoclusão com hipóxia, necrose, fibrose e desorganização microvascular, sobrecarga de ferro e asplenia⁸.

A HbS resulta da substituição da adenina pela tiamina na sexta posição do gene da beta globina. A simples substituição de um aminoácido hidrofílico por um hidrofóbico é a causa fundamental da doença que altera a estrutura da Hb³. As moléculas de HbS, quando desoxigenadas, organizam-se em longos polímeros de filamentos duplos, que, por sua vez, associam-se em feixes com um duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros, dando à hemácia uma forma alongada, conhecida por hemácia em foice ou falcizada⁸. Essa formação de polímeros de HbS dentro das hemácias causa múltiplas alterações celulares, sendo as mais importantes a perda de potássio, o aumento do cálcio intracelular, a alteração das proteínas da membrana, em especial da banda três, e a exposição das moléculas de adesão⁸.

A adesão de eritrócitos ao endotélio vascular é, provavelmente, o mecanismo primário pelo qual as alterações moleculares que ocorrem na hemácia são transmitidas aos tecidos. Essa adesão pode causar obstrução, hipóxia local e agravamento da falcização, ao mesmo tempo em que desencadeia fenômenos inflamatórios que serão mais intensos na presença de necrose tecidual e alteração da coagulação. As principais moléculas de adesão são a fosfatidilserina, CD36, CD49d e BCAM/LU. As moléculas CD36 e CD49d estão expressas somente nos reticulócitos^{8,9}.

O óxido nítrico tem importante papel na fisiopatologia da DF. Ele é um vasodilatador produzido pelo endotélio que age inibindo a ativação plaquetária e a adesão de moléculas, como a molécula de adesão vascular, VCAM-1^{10,11}. A meia vida do óxido nítrico é muito curta, por causa da reação com a Hb, produzindo metaglobina e nitrato¹². A atividade vasodilatadora do óxido nítrico só é possível porque toda a Hb está compartimentalizada dentro dos eritrócitos, criando uma barreira funcional que impede a entrada do óxido nítrico para o interior da molécula de Hb. A hemólise libera a Hb no plasma, que consome óxido nítrico via reação de desoxigenação com a oxihemoglobina, convertendo o óxido nítrico em nitrato, causando um estado clínico de disfunção endotelial. A hemólise também libera arginase 1, que consome a arginina, um substrato para produção de óxido nítrico^{13,14,15}.

Existem alguns genes que interferem nas manifestações clínicas da DF, como aqueles que regulam a sobrevivência das hemácias, a adesão das células ao endotélio, o transporte de ânions através da membrana da Hb e a osmolaridade urinária. São eles: molécula de adesão intercelular (ICAM), molécula de adesão vascular (VCAM), ativador do plasminogênio tissular (tPA), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), superóxido dismutase (SOD) óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e ciclo-oxigenase 1(COX1)².

3.2.4 Classificação

O termo %doença falciforme+é aplicável a um grupo de doenças distintas que têm em comum a presença da HbS. A classificação da DF leva em consideração, basicamente, se a presença dessa Hb está em heterozigose, homozigose ou associado a outras Hb anômalas.

3.2.4.1 Traço falciforme

Os indivíduos com TF são portadores de um gene da HbS, não existindo manifestação hematológica com significado clínico na grande maioria das vezes. A morfologia das hemácias, os índices das células vermelhas e a contagem de reticulócitos estão dentro dos valores de referência habituais. Na eletroforese, indivíduos com TF produzem hemoglobina HbSA, composta de cadeias alfas normais e uma combinação de cadeia beta normal com uma cadeia beta que transporta a mutação falciforme. Por causa do emparelhamento seletivo da alfa globina com a cadeia beta normal, a concentração de HbS é menor que 50% e pode ser menos de 30% na eletroforese de Hb. Em geral, os portadores de TF têm uma vida saudável. Algumas complicações podem ocorrer como hipostenúria (dificuldade em concentrar a urina) e hematúria. Infarto esplênico pode ocorrer sob condições de hipóxia e elevada altitude¹.

Durante a gravidez, mulheres com TF são mais susceptíveis à infecção urinária, incluindo pielonefrite. Por isso, gestantes que apresentem TF devem ser rastreadas para uma bacteriúria assintomática e tratadas imediatamente¹⁶. A hematúria pode ser vista nas portadoras do TF durante a gravidez, e nenhuma terapia específica está indicada. Tita *et al.* (2007) estudaram, no período de 1991 a 2006, os resultados gestacionais em pacientes portadoras de HbAS (traço falciforme) e HbAC (portador da hemoglobina C) comparadas com HbAA (hemoglobina A) e concluíram que a mortalidade perinatal e a incidência de pré-eclâmpsia não estavam

aumentadas nesse grupo de pacientes¹⁷. O aconselhamento genético deve ser oferecido aos casais para determinar o risco de DF no feto¹.

3.2.4.2 Anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença autossômica recessiva, causada por duas cópias herdadas de HbS, o que resulta na produção de HbSS (2/ s2). É a forma mais grave da doença, caracterizada por fenômenos vasoclusivos frequentes e anemia hemolítica¹.

3.2.4.3 Doença da hemoglobina SC

A hemoglobina C é decorrente da substituição da adenina por guanina no gene da betaglobina, que resulta da substituição da lisina por ácido glutâmico. Esse gene está presente em torno de 2% dos afroamericanos. As hemoglobinopatias HbAC (2/ c) e HbCC (2/ c2) são condições benignas. O componente heterozigoto para HbSC resulta na DF, que, geralmente, é menos grave do que a forma homozigota, HbSS. Esplenomegalia pode ser um achado no exame físico. A frequência de crise dolorosa aguda é a metade daquela entre as pacientes homozigotas para a HbS, e a expectativa de vida é duas décadas maior¹.

A gravidez pode exacerbar sintomas da doença HbSC, mas o curso clínico é, geralmente, mais benigno do que na forma homozigota. Algumas pacientes que têm doença da HbSC experimentam crise vasoclusiva pela primeira vez durante a gravidez. Nas pacientes sintomáticas, o acompanhamento na gravidez deverá ser o mesmo preconizado para as pacientes homozigotas, portadoras de anemia falciforme¹.

3.2.4.4 Célula falciforme e β -talassemia

A combinação do TF com um defeito no gene da β -talassemia produz uma doença similar à anemia falciforme. A HbS/ β thal é dividida em HbS/ β +thal e HbS/ β 0, que têm, respectivamente, redução ou ausência de HbA₁. Pacientes que têm HbS/ β thal podem experimentar crise vasclusiva e outras complicações da DF. A doença é mais grave quanto menor a quantidade de HbA, e é mais branda quando a HbA constitui 25% ou mais da Hbt_{total}, sendo produzida menor quantidade de HbS. A conduta da gravidez nas pacientes com HbS/ β thal é a mesma que na anemia falciforme¹.

3.2.4.5 Doença da HbS e HbE

Hemoglobina E é uma alteração estrutural da Hb, sendo mais encontrada nos indivíduos do sudeste asiático. As hemoglobinopatias HbE (α 2/ β e2) e HbEA (α 2/ β e) são benignas. Indivíduos que são portadores da HbS e HbE podem ter doença clínica com hemólise leve. A maioria não apresenta doença vasclusiva. Raramente, os indivíduos portadores de HbSE apresentam características de DF¹.

3.2.5 Diagnóstico

A DF é caracterizada por hemólise. A medula óssea responde com aumento da produção de células vermelhas em cinco a dez vezes, mas com a destruição constante, falha em manter o ritmo, resultando em anemia. Esta, geralmente, é grave, mas pode variar de indivíduo para indivíduo. Tipicamente, a quantidade de hemácias é de aproximadamente 2 a 3 milhões/ L, com redução de Hb proporcional para níveis de 5 a 11g/dL. As hemácias são normocíticas e normocrômicas. Ocorre reticulocitose em 10 a 20 % dos casos, podendo ser superior a 35%. A contagem de

leucócitos, geralmente, está aumentada entre dez a 30.000, sendo considerado um fator de mau prognóstico em pacientes com DF¹³.

A alta contagem de leucócitos no início da gravidez indica que as complicações da DF são mais prováveis e a vigilância deve ser intensificada, mas a baixa contagem de leucócitos não pode ser considerada segura¹⁸.

No esfregaço do sangue periférico das pacientes com DF, encontramos células em foice, policromasia relacionada à reticulocitose e corpúsculos de Howell Jolley, indicadores de hipoesplenia¹⁹. Os corpúsculos de Howell Jolley são uma inclusão citoplasmática redonda, basofílica, geralmente única e intensamente corada. Trata-se de fragmento de material nuclear, presente em pequena quantidade de eritrócitos na medula óssea de pessoas saudáveis, mas não é observado no sangue periférico, uma vez que é removido pelo baço²⁰.

Embora o hemograma dos indivíduos com DF apresente características específicas, o diagnóstico de DF é firmado pela eletroforese de Hb (QUADRO1). Na forma homocigota, o maior percentual de Hb é HbS, com pequena quantidade de hemoglobina A₂ e HbF. O TF é identificado pela maior porcentagem de HbAA e é uma condição assintomática^{2,4}.

O teste de solubilidade é inadequado para o diagnóstico de DF, porque não é capaz de diferenciar o genótipo homocigoto do heterocigoto e não detecta formas variantes, como a HbSC, HbSE e HbSD^{2,4}.

QUADRO 1
Diagnóstico da hemoglobinopatia através da eletroforese

Transtorno da Hb	HbAS (%)	HbSS (%)	HbSC (%)	HbS/ thal (%)
A	60-75	0	0	10-35
S	20-40	80-95	40-45	55-80
C	0	0	50-60	0
A ₂	2-3	2,9	0	5,0
F	2-5	3-20	1-3	5,9

3.2.6 Sintomatologia

As principais manifestações clínicas da DF incluem a hemólise e as síndromes dolorosas, e suas complicações que envolvem vários órgãos. A doença está associada com o grau variado de anemia, dependendo do genótipo, sendo mais grave na HbSS e mais leve nas formas heterozigotas. Após cinco anos de idade, o nível basal de Hb mantém-se estável, mas, esporadicamente, ocorre queda, como na hiper-hemólise, no sequestro esplênico agudo e na crise aplásica²¹.

A anemia hemolítica crônica é a principal característica da DF. A queda abrupta da Hb com evidência de hemólise é chamada de hiper-hemólise. Esta é diagnosticada quando ocorre piora da anemia na ausência de causa identificável de destruição das hemácias, como, por exemplo, no sequestro hepático e esplênico, sendo, geralmente, acompanhado de reticulocitose ou presença de Hb nucleada no sangue periférico. Reações transfusionais, agudas ou tardias, são também responsáveis pela hiper-hemólise e o diagnóstico deve ser suspeitado na presença da queda de Hb após transfusão. Esta condição também pode ser induzida por drogas. Episódio isolado de hiper-hemólise, na ausência de crise álgica, é chamado de crise hemolítica²¹.

A crise aplásica caracteriza-se pela supressão da eritropoiese, causada por infecção ou processo inflamatório, com queda de reticulócitos para valores absolutos inferiores a 50.000/mm³, levando à anemia grave²¹.

A dor na DF é a única característica padrão da doença, que tem início na infância e permanece por toda a vida. Pode ser aguda, subaguda, crônica ou episódica. Os pacientes experimentam dor somática, visceral, neuropática ou mesmo iatrogênica, embora quase sempre sejam espontâneas. A síndrome dolorosa falciforme varia de intensidade, dependendo da localização e gravidade da lesão tecidual. Não existe teste diagnóstico disponível para definir a extensão, localização ou gravidade da lesão tecidual causada pela vasocclusão²¹.

O episódio vasoclusivo, que leva à dor por isquemia tecidual, é a complicação mais comum da DF. A vasclusão ocorre em uma variedade de leitos vasculares, mas aqueles localizados nos músculos, periósteo e medula óssea parecem ser mais frequentemente afetados. Esses locais são muito inervados. Mudanças neurológicas em resposta à persistência da dor podem causar alteração da sensibilidade e aumentar o sofrimento. Os sintomas da dor são, em parte, reflexos da atividade da doença, sendo uma melhor compreensão da patogênese da doença um importante aspecto para o seu controle. O episódio agudo de dor envolve quatro fases: prodrômica, inicial, estabilização e resolução²¹.

As lesões agudas e crônicas da DF incluem a síndrome torácica aguda (STA), que pode estar acompanhada de pneumonia típica e atípica, sequestro esplênico agudo, crise aplásica, autoesplenectomia (anemia falciforme), esplenomegalia (nas formas variantes), acidente vascular encefálico (AVE), hepatomegalia, úlceras de perna, infarto pulmonar, osteonecrose da cabeça do fêmur e do úmero, lesão na medula renal e susceptibilidade a infecções, principalmente por bactérias encapsuladas².

3.2.7 Complicações

3.2.7.1 Esplênicas

O sequestro esplênico agudo nas pacientes homozigotas ocorre na infância e, nas formas heterozigotas, como HbSC e HbS⁰, na vida adulta. É caracterizado por dor, aumento súbito do baço, devido ao aprisionamento de eritrócitos e outras células do sangue, e choque hipovolêmico, devido à perda efetiva do volume circulante. A concentração de Hb cai para valores inferiores a 2g/dL e é acompanhada de reticulocitose e plaquetopenia moderada a grave. O diagnóstico correto é importante para que o tratamento adequado seja iniciado²¹.

A asplenia funcional leva os pacientes a tornarem-se vulneráveis à infecção por microrganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophylos influenza* tipo B, bem como *Escherichia coli*, *Salmonella sp* e *Klebsiella*².

3.2.7.2 Pulmonares

A STA é um processo patológico agudo caracterizado por febre, sintomas respiratórios (como tosse e dispneia) acompanhados por um novo infiltrado pulmonar, ou sinais de consolidação evidenciados na radiografia de tórax. É, frequentemente, causada por microrganismos atípicos, como clamídia, micoplasma e vírus^{2, 5}.

Trata-se da segunda maior causa de hospitalização e óbito em pacientes com DF. Sua etiologia é desconhecida, mas pode ser resultado de infecção por bactérias atípicas, atelectasia, embolização de medula óssea, microclusão vascular ou infarto pulmonar¹⁵.

ASTA é uma lesão pulmonar desencadeada por três principais mecanismos, todos relacionados com a vasclusão: infecção, embolia gordurosa e sequestro de células falciformes nos vasos pulmonares, que causam infarto pulmonar. A lesão pulmonar leva à diminuição na ventilação, perfusão, causando hipoxemia, aumento da desoxigenação da HbS e piora da vasclusão. Novos eventos vasclusivos reiniciam o processo, com infarto da medula óssea e embolia gordurosa¹⁵.

O tratamento consiste em altas doses de opioides para controle adequado da dor, fisioterapia respiratória, antibioticoterapia de amplo espectro, hidratação cuidadosa e transfusão de sangue, com o objetivo de diminuir a porcentagem de HbS. Repetidos episódios podem levar à doença pulmonar crônica. A HU pode prevenir a recorrência de STA, mas não pode ser usada durante a gravidez. Um terço dos pacientes desenvolve hipertensão pulmonar. Isso aumenta o risco de morte súbita e não existe terapia eficaz¹⁵.

O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar em pacientes com DF é, particularmente, difícil, porque os achados de tromboembolismo pulmonar e STA pela tomografia computadorizada do pulmão e cintilografia são idênticos, já que ambos apresentam-se como infarto pulmonar^{22, 23}.

3.2.7.3 Hepáticas

A hemólise crônica produz uma maior quantidade de bilirrubinas, predispondo a formação de pequenos cálculos biliares. Esses cálculos já podem ser observados em pacientes com dois anos de idade, através da ultrassonografia. Alcançam uma frequência de 30% aos 18 anos. A coledocolitíase é rara, porque os cálculos são pequenos, mas, ao atravessarem os ductos biliares, podem causar pancreatite. O acompanhamento ultrassonográfico deverá ser realizado a cada dois anos, para avaliar a presença de cálculos biliares. Poderá ser necessária a realização de colecistectomia^{21, 24}.

Na presença de febre, vômitos e dor abdominal, o diagnóstico de colecistite aguda deverá ser suspeitado. O tratamento não difere da população em geral. Deverá ser realizado com antibioticoterapia de amplo espectro e cuidado de suporte. A colecistectomia deverá ser realizada após algumas semanas do tratamento agudo^{21, 24}.

O sequestro hepático agudo é raro. Caracteriza-se por dor e hepatomegalia súbita, acompanhada pela queda da Hb do hematócrito e aumento da contagem de reticulócitos. As bilirrubinas, principalmente as conjugadas, e a fosfatase alcalina estão muito elevadas, as transaminases estão levemente elevadas, não ocorrendo aumento de enzimas pancreáticas e choque hipovolêmico, porque o fígado não aprisiona uma grande quantidade de células. A recorrência é comum e pode causar insuficiência hepática. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada mostram hepatomegalia difusa. A biópsia hepática mostra sinusoides dilatados com eritrócitos em foice e eritrofagocitose nas células de *Kupfer*. O tratamento consiste em exsanguineotransfusão e cuidados de suporte^{21, 24}.

3.2.7.4 Neurológicas

Uma lesão oclusiva nos vasos do cérebro pode causar dano cerebral. Isso ocorre, mais frequentemente, na infância. Quando ocorre a lesão neurológica, é necessário exsanguineotransfusão para diminuir a concentração de HbS, sem aumentar a viscosidade do sangue. Pequenos infartos assintomáticos podem ocorrer, causando déficit cognitivo. Pacientes podem apresentar hemorragia cerebral secundária a pequenos aneurismas, ou anormalidades vasculares, como na doença de *Moyamoya*²⁵. Esta é caracterizada por estenose vascular progressiva no polígono de *Willis*, causada por eventos isquêmicos sucessivos. O risco de infarto é avaliado por ultrassom Doppler transcraniano. Pacientes identificadas com risco aumentado de acidente vascular encefálico devem ser submetidas à transfusão periódica, com o objetivo de manter HbS menor que 30%^{21, 25}.

3.2.7.5 Ósseas

Ossos e articulações são locais comuns de vasclusão e infarto. A hiperplasia de medula óssea causa anormalidade de crescimento e osteopenia. Necrose avascular de fêmur e úmero causa dor, podendo ser necessária intervenção cirúrgica, com substituição das articulações por prótese. A lesão inicial pode não ser identificada pela radiografia, sendo necessário o emprego da ressonância magnética (RM)^{21, 25}. Pacientes com DF têm maior tendência a apresentar osteomielite por salmonela. Trata-se de evento raro, mas se houver suspeita, está autorizada a instituição de antibioticoterapia²⁵.

3.2.7.6 Oftalmológicas

Pacientes com a forma variante de DF que apresentam alta concentração de Hb, e por isso maior viscosidade sanguínea, têm risco de apresentar oclusão de pequenos vasos da retina. O descolamento da retina pode ocorrer na fase avançada da DF e é deve ser tratado com foto coagulação a laser. Na oclusão da artéria central da retina ocorre perda súbita da visão, que deve ser tratada imediatamente com transfusão de sangue. A hiperoxigenação e a diminuição da pressão ocular podem ser benéficas. Pacientes com DF devem ser submetidos a exame oftalmológico anual para avaliação da retina^{2, 26}.

3.2.7.7 Cardiológicas

A hipertensão pulmonar é uma complicação comum na DF, ocorrendo em um terço dos pacientes adultos. A velocidade de regurgitação da valva tricúspide é um marcador para hipertensão pulmonar quando é superior a 2,5 m/s. A hipertensão pulmonar é secundária à STA recorrente e à fibrose pulmonar. A hipertrofia do ventrículo direito causada pela hipertensão pulmonar leva a disfunção do ventrículo direito²⁷.

Naoman *et al.* (2010) estudaram a velocidade de regurgitação tricúspide em pacientes com DF e mostraram uma associação significativa e independente com idade, alta concentração de desidrogenase láctica(LDH) e menor concentração de Hb, concluindo que a hemólise crônica contribui para a patogênese da hipertensão pulmonar em pacientes com DF²⁷.

3.2.7.8 Urológicas

Alterações geniturinárias são comuns em pacientes com DF, como a hipostenúria, que é a incapacidade de concentrar urina. Varias alterações renais são associadas com a DF, entre elas destacam-se a hematúria macroscópica, a necrose papilar, a síndrome nefrótica, o infarto renal e o carcinoma da medula renal. A análise da urina com cultura e a avaliação da função renal pelo exame de urina colhido em 24 horas são necessários. A hematúria deverá ser tratada com hidratação e repouso e, frequentemente, resolve-se em duas semanas. A necrose papilar é mais dolorosa e pode levar à obstrução uretral e necessitar de cirurgia. A síndrome nefrótica é preocupante, porque pode evoluir para a falência renal, não sendo acompanhada de hipertensão arterial na forma homozigótica da doença²⁸. O carcinoma de medula renal tem sido associado com DF e tem pior prognóstico. Os sintomas mais comuns são dor no flanco, hematúria grosseira e perda de peso. A insuficiência renal crônica pode ocorrer em 5% dos pacientes. O tratamento com altas doses de eritropoetina pode ser necessário².

Consideração especial deve ser dada às gestantes com DF e doença renal. Elas têm risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e devem ser monitorizadas para sinais e sintomas dessa doença¹.

3.2.7.9 Hematológicas

Pacientes portadores de DF recebem múltiplas transfusões para tratamento de complicações agudas e crônicas durante a vida, tornando-se predispostos à sobrecarga de ferro e aloimunização, mesmo quando não estão em regime de transfusão crônica. A dosagem de ferritina e a saturação da transferrina são úteis para identificar pacientes em risco de lesão tecidual, mas não são capazes de indicar o grau de hemossiderose tecidual. O diagnóstico da hemossiderose é, atualmente, realizado por biópsia hepática²⁹.

A aloimunização, incluindo a produção de múltiplos aloanticorpos, é comum após transfusão na DF. Os indivíduos com DF, geralmente, são afrodescendentes e doadores caucasianos. Com o objetivo de diminuir a aloimunização, o sangue deve ser fenotipado para antígenos (C, c, D, E, e) e antígeno Kell. Além do mais, existe alta frequência de reação transfusional tardia, que se assemelha à crise vasoclusiva, mas com a queda da Hb para valores inferiores ao nível prévio à transfusão. A reticulocitopenia está presente³⁰. Na ocorrência de reação transfusional tardia, as transfusões sanguíneas, mesmo fenotipadas, devem ser evitadas, pois podem exacerbar a anemia e levar à morte³¹.

3.3 Doença falciforme na gravidez

A primeira publicação sobre as complicações da DF durante a gravidez ocorreu em 1941, quando Kobak e *et al.* demonstraram a elevada mortalidade materna e fetal, surgindo, assim, a ideia da contra-indicação da gestação para esse grupo de mulheres³². Em 1968, Ricks recomendou o uso de transfusão profilática durante a gravidez nas pacientes com DF e demonstrou que os resultados foram melhores nas suas pacientes, quando comparadas com as pacientes dos estudos anteriores³³. Em 1988, Koshy *et al.* publicaram um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, cujo objetivo foi determinar o benefício da transfusão profilática comparada à transfusão por indicação específica, para melhorar os resultados fetais em um grupo de gestantes com DF e idade gestacional maior que 20 semanas. Esse estudo mostrou as complicações maternas, fetais e perinatais em gestantes com DF, mas não evidenciou redução na morbimortalidade materna e fetal entre as gestantes que receberam transfusão profilática³⁴.

As manifestações básicas da DF são anemia hemolítica crônica e crises álgicas. Durante a gestação, pacientes com DF podem apresentar desde a ausência de crises álgicas ou apresentar frequência variável de crise de dor. Dessa maneira, na gravidez, as pacientes devem ser acompanhadas por equipe multidisciplinar, composta de obstetra com experiência em DF, anestesiolegista, pneumologista, cardiologista e hematologista. Esse tipo de conduta tem impacto positivo na redução da morbidade e da mortalidade materna e fetal³⁵.

A maioria das pacientes conhece seu diagnóstico antes da gestação, mas a confirmação é necessária através da eletroforese de Hb. O teste de solubilidade deve ser evitado, porque ele é incapaz de diferenciar os diferentes genótipos³⁶. A conduta de acompanhamento durante a gestação não muda para os diferentes genótipos. Mulheres com DF apresentam níveis de Hb mais baixos, maior frequência de crises álgicas e resultados adversos³⁷. As pacientes com HbSC tendem a ter evolução mais benigna durante a vida, mas durante a gravidez, esse grupo de pacientes pode apresentar a primeira crise vasclusiva e complicações hematológicas em fases avançadas da gestação^{1,37, 38}.

Gestante com DF tem risco aumentado para pré-eclampsia, parto pré-termo e crescimento intrauterino restrito (CIUR), infecção de ferida e infecção puerperal³⁹.

Pacientes com DF podem apresentar disfunção do ventrículo esquerdo, hipertrofia e ou disfunção diastólica²⁷. Durante a gestação, elas podem apresentar sinais de descompensação cardíaca, devido à sobrecarga de volume resultante das adaptações do organismo materno à gravidez, ou durante a hidratação para tratamento da crise álgica³.

A presença de bacteriúria assintomática associa-se ao maior risco de desenvolvimento de pielonefrite, devendo, portanto, ser tratada².

Algumas pacientes com DF apresentam complicações crônicas prévias à gestação, incluindo acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), hipertensão pulmonar com doença pulmonar restritiva, disfunção hepática associada com hepatite viral e sobrecarga de ferro devido à terapia de transfusão e insuficiência renal. A gravidez nessas pacientes pode ser contraindicada, tendo como base a gravidade da lesão do órgão alvo⁴⁰.

Em algumas pacientes, essas complicações são bem controladas com transfusão crônica, que deve ser mantida durante a gravidez. A quelação de ferro, necessária para tratamento e profilaxia de hemossiderose secundária, não deve ser realizada

na gestação, pois a deferoxamina, medicação de escolha para essa situação, é considerada categoria C na gestação³.

3.3.1 Fisiopatologia da crise vasoclusiva na gestação

Há uma variedade de fatores que contribuem para a vasclusão e lesão crônica nos órgãos na DF. Eles incluem adesão dos eritrócitos à parede dos vasos, aumento das proteínas de adesão, dos mediadores inflamatórios e dos fatores de coagulação, disfunção endotelial e desequilíbrio na regulação do tônus vascular, causado pelo consumo de óxido nítrico. Aumento de liberação das proteínas de adesão e fatores de coagulação (incluindo fator de Von Willebrand, fibrinogênio e fator VII⁴¹) durante a gravidez podem exacerbar a adesão dos eritrócitos. A circulação placentária materna é susceptível à vasclusão, que pode responsabilizar-se por áreas de fibrose, necrose vilosa e infartos observados nas placentas de mulheres com DF⁴².

3.3.2 Complicações obstétricas

Gestantes com DF podem apresentar complicações obstétricas e hematológicas, como pré-eclampsia, anemia grave, crise algica mais frequente, infecção urinária, infecção de vias aéreas superiores e pneumonia⁴³. Isquemia placentária e lesão endotelial podem ser fatores responsáveis por essas complicações. Pacientes que apresentam hipertensão, diabetes melito e história de doença renal aumentam ainda mais o risco de pré-eclampsia². A pressão de pacientes com HbSS no período não gestacional é menor do que na população em geral, logo, a pressão que atinge níveis de 140mmHg de sistólica e 90mmHg na diastólica sinalizam para alta probabilidade de pré-eclampsia².

Dados retrospectivos sugerem que a taxa de mortalidade está aumentada na paciente com DF em comparação à população em geral³⁷. A taxa de abortamento é

incerta, mas Serjeant *et al.* (2004), em estudo prospectivo com pacientes com de HbSS, encontraram taxa de 35% comparado com 10,4% no grupo controle⁴³.

As complicações intraparto, como descolamento prematuro de placenta, pré-eclampsia e parto pré-termo, são mais comuns na paciente HbSS do que HbAA e HbSC^{1,37}. Algumas observações sugerem que pacientes que necessitam de transfusão por complicações da DF podem ter mais risco de parto pré-termo e pré-eclampsia⁴⁴. Essa necessidade de transfusão pode ser indicativa de lesão vascular aguda ou crônica¹.

A hemorragia pós-parto e anteparto não parecem ser mais comuns em pacientes com DF, mas a retenção placentária foi mais prevalente em um estudo de coorte na Jamaica em pacientes com HbSS⁴⁵.

Não existem dados suficientes para sugerir que complicações periparto são mais comuns nas pacientes com DF do que na população em geral. Todavia, alguns estudos demonstraram uma tendência aumentada em relação a essas complicações nas pacientes com DF, especialmente nas homozigóticas^{43, 46}.

3.3.3 Complicações fetais

A mortalidade perinatal, no passado, era de 53% para crianças nascidas de mulheres com DF³⁸. A taxa diminuiu, nas últimas três décadas, devido à melhoria nos cuidados obstétricos e neonatais, com uma taxa atual menor que 5%^{37 44,47}. O índice de Apgar de quinto minuto é, em média, nove em crianças nascidas de mãe com DF, independente do tipo⁴⁸.

As crianças afetadas com DF não apresentam manifestações perinatais, no parto ou pós-parto imediato, até que a produção da Hbfetal seja substituída pela produção da HbS^{1,47}.

O baixo peso ao nascer e o CIUR podem ser justificados pela anemia crônica e pela vasoclusão placentária. Porém, estudos recentes não encontraram relação do peso ao nascimento com o grau de anemia nas pacientes com DF⁴⁸.

Existe aumento da frequência de alterações nas placentas de mulheres com DF, como áreas de infarto e fibrose⁴⁸. Essas alterações sugerem vasoclusão e presença de hipóxia, embora, no estudo de Thame et al (2007), o peso ao nascimento não se correlacionou com os eventos agudos de vasoclusão, como STA, que é caracterizada pela hipóxia aguda⁴⁸.

A diminuição do fluxo sanguíneo durante os episódios agudos, causada pelo aumento da aderência dos eritrócitos ao endotélio vascular e à oclusão vascular nos vasos placentários, não tem sido confirmada pelos estudos de dopplervelocimetria. O fluxo sanguíneo da artéria umbilical, durante esses episódios, não sofre alteração, apesar do aumento discreto da resistência nas artérias uterinas⁴⁹. É provável que a hipóxia crônica seja mais responsável pelo resultado fetal adverso, como restrição do crescimento fetal e sofrimento fetal crônico do que o evento agudo de crise vasoclusiva¹.

As medidas da dopplervelocimetria no compartimento uteroplacentário, artérias uterinas e umbilicais, não mostraram mudanças após a terapia de transfusão para o tratamento da queda do nível de Hb basal⁵⁰. Dessa maneira, alteração no fluxo vascular, mais do que anemia, pode explicar o baixo peso das crianças das mães com HbSS que não melhoram com a transfusão¹.

A avaliação do bem-estar fetal pode ser difícil durante o episódio de crise vasoclusiva, pelo uso de opioides para o tratamento da crise algica. O uso de opioides pode causar alteração transitória no perfil biofísico fetal e na cardiotocografia. Cautela na interpretação desses dados é importante, porque eles não podem ser preditores do aumento da mortalidade e morbidade perinatal na ausência de outros achados⁵¹.

3.3.4 Crise falciforme

A crise álgica é a principal causa de morbidade recorrente na DF. Fatores desencadeantes, como ambiente frio, exercício físico extenuante, desidratação e estresse devem ser evitados³.

As crises falciformes estão associadas à isquemia e ao infarto de órgãos, como resultado da falcização dos eritrócitos. Entre os fatores precipitantes destacam-se a acidose, desidratação, frio, altitudes elevadas, estresse, fadiga, menstruação e infecção^{52, 53}. A apresentação usual é dor, que tende a ser identificada pelas pacientes como típicas de crise. As áreas mais comumente acometidas pela dor são lombar, torácica, fêmur, articulação do quadril, costela, joelhos, abdome e cabeça^{1, 54}.

Algumas vezes, é difícil diferenciar entre um quadro de abdome agudo, que necessita de cirurgia, e a crise álgica abdominal, sendo mais difícil na presença do útero gravídico. É necessário que outras causas de dor abdominal sejam excluídas antes de estabelecer o diagnóstico de crise falciforme abdominal⁵⁴.

Entre as pacientes com HbSS, 48% experimentam crise álgica durante a gravidez³⁷. As crises falciformes necessitam de internação, tratamento com hidratação venosa e controle da dor. É aconselhável que a paciente avalie sua dor por uma escala visual e que a analgesia seja avaliada de acordo com a percepção de alívio da dor da paciente. O objetivo é o rápido alívio da dor⁵⁴. Os anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados para o tratamento da dor em gestantes, principalmente nos segundo e terceiro trimestres da gestação. Eles podem causar oligodrâmio e fechamento prematuro do ducto arterioso, sendo que esse fechamento ocorre em gestações com idade superior a 32 semanas¹. Os opioides são recomendados. A morfina é o agente de escolha⁵¹.

A oxigenoterapia deve ser fornecida se a saturação de oxigênio for menor do que a basal da paciente. Se a saturação basal não for conhecida, a suplementação de oxigênio deve ser iniciada, caso a oximetria revelar-se menor do que 95%^{4,51}.

Terapias adjuvantes, como os laxativos, antipruriginosos, sedativos e ansiolíticos deverão ser consideradas. Transfusão de sangue poderá ser indicada se houver sinais e sintomas de anemia (taquicardia, taquipneia, dispneia, fadiga, diminuição da Hb, baixa contagem de reticulócitos). A transfusão deverá ser realizada com hemácias fenotipadas deleucotizadas e testadas para HbS. Em alguns casos, será necessário exsanguineotransfusão^{4, 51}.

Durante a gravidez, ocorre aumento da frequência e da gravidade dos episódios de dor, principalmente no terceiro trimestre, podendo resolver apenas depois do parto e puerpério. O tratamento é o mesmo realizado para as pacientes não gestantes, com avaliação imediata do nível da dor, e administração imediata de analgésicos^{4, 51}. A dor, a frequência respiratória e o nível de sedação devem ser avaliados até que haja o controle da dor^{4, 54}. Seu objetivo é reduzir a falcização, diminuir a aderência dos eritrócitos ao endotélio, manter adequada oxigenação dos tecidos e controlar a dor através da hidratação, oxigenioterapia (nos casos necessários) e identificação e retirada dos fatores desencadeantes¹. Os opioides não são teratogênicos, mas podem causar supressão transitória dos movimentos fetais e da variabilidade da frequência cardíaca fetal no exame de cardiotocografia^{1, 51}.

A avaliação cuidadosa das complicações, durante um evento vasclusivo, é necessária. As mais comuns são STA, sequestro esplênico agudo e infarto esplênico nas pacientes com baço ainda funcionante. A falência de múltiplos órgãos pode ocorrer, com a rápida diminuição da função pulmonar, hepática e renal. O reconhecimento precoce dessas complicações e início imediato da terapia adequada, transfusão ou exsanguineotransfusão pode, potencialmente, interromper a sua progressão e prevenir morbidade e mortalidade^{1, 40, 51}.

3.3.5 Conduta na gravidez de uma mulher com doença falciforme

A conduta adequada depende, inicialmente, em reconhecer o tipo de DF. A eletroforese de Hb deve ser realizada se o tipo de DF for desconhecido. O nível de

Hb basal e as complicações já apresentadas são importantes para planejar o acompanhamento obstétrico¹.

O acompanhamento pré-natal tem como objetivo identificar e tratar precocemente as complicações hematológicas durante a gravidez, bem como identificar o risco materno para baixo peso, parto pré-termo e pré-eclampsia. A gestante deve ser orientada a ter nutrição adequada, com hidratação frequente e evitar fatores desencadeantes de crise vasoclusiva como frio e altitudes elevadas².

O peso e altura pré-gestacional devem ser conhecidos, com o objetivo de planejar o ganho de peso durante a gestação. O exame físico no início do pré-natal deve ser completo, incluindo avaliação e registro de tamanho de fígado e baço, frequência cardíaca e respiratória².

Os exames de rotina de pré-natal devem ser todos realizados, incluindo hemograma completo com contagem de reticulócitos, eletroforese de Hb, cinética do ferro, teste de função hepática, eletrólitos, dosagem de zinco, creatinina e ureia plasmática^{1, 2, 4}.

As pacientes com anemia falciforme (HbSS) apresentam Hb basal de 6 a 8 g/dL e reticulocitose. A presença de microcitose sugere associação com talassemia ou deficiência de ferro. A queda de reticulócitos nas pacientes com anemia falciforme sugere inflamação, infecção, ou deficiência de ferro, ou folato, que suprimem a resposta da medula óssea. Mulheres com DF que são heterozigotas (HbSC ou HbS/ thal)têm Hb basal mais elevada, em torno de 9 a 12 g/dL².

A taxa de hemólise é avaliada pela dosagem de bilirrubina, lactato desidrogenase e contagem de leucócitos. A alteração da função hepática reflete hepatite crônica, colelitíase, colecistite aguda ou outras causas de toxicidade hepática².

A fenotipagem eritrocitária deve ser realizada no início do pré-natal, em todas as gestantes que já foram submetidas à transfusão previamente e após cada transfusão de sangue, com o objetivo de avaliar o risco de doença hemolítica fetal por aloimunização e orientar o banco de sangue para a fenotipagem do sangue a ser recebido pela paciente².

As pacientes devem receber a vacina antitetânica, como todas as gestantes, de acordo com sua história vacinal. Completar as vacinas de hepatite B, hemófilos tipo B e pneumococo. A vacina para meningococo deve ser reservada para os casos de contato com pessoas doentes^{51, 55}.

A frequência de consultas de pré-natal é maior do que na população em geral e deverá ser individualizada^{1, 2, 3, 4, 51}.

No primeiro trimestre, a prevenção da desidratação e controle dos vômitos pode reduzir o risco de episódios de crise álgica. No primeiro e segundo trimestres, as consultas devem ser a cada três semanas, para educar a paciente, orientando-a para reconhecer os episódios de crise vaso oclusiva e iniciar o tratamento da crise álgica, com hidratação oral e analgésicos no domicílio^{1, 2, 3, 4, 40, 51}.

Em cada visita, deverá ser solicitado hemograma completo, com contagem de reticulócitos^{1, 2, 3, 4, 51}. Pacientes em uso crônico de opioides para controle de dor devem ser desencorajadas a suspender o uso subitamente, pois pode ser desencadeado um quadro de abstinência materna e prejudicar o feto⁵⁶.

Os níveis da pressão arterial (PA) nas pacientes com hemoglobinopatia são, geralmente, menores quando comparadas à população em geral. Então, pequeno aumento de PA nessas pacientes pode indicar hipertensão induzida pela gravidez, autorizando monitorização intensa. Ainda não foi estabelecido um ponto de corte no valor das medidas de PA para prever essa complicação^{1, 2}.

As gestantes devem ser acompanhadas, para assegurar que estão recebendo adequada nutrição. Elas necessitam aumentar a suplementação de ácido fólico durante o pré-natal para 4mg por dia, para manter a produção de células vermelhas. A avaliação do hemograma e do nível basal de ferritina apontará para a necessidade de suplementação de ferro^{1, 2, 3, 4, 51}.

O aumento da morbidade está associado a infecções durante a gravidez, portanto a paciente deverá ser monitorizada para qualquer sinal e/ou sintoma de infecção.

Bacteriúria assintomática deverá ser pesquisada e, se presente, tratada agressivamente, para evitar pielonefrite². As gestantes deverão ser orientadas a evitar contato com pessoas doentes e assegurar que sua imunização esteja em dia⁵¹. Durante a gestação, a infecção por parvovírus B19 pode causar crise aplásica nas pacientes com DF, levando à supressão da medula óssea, com anemia grave e fatal. Se a infecção ocorrer, é necessária monitorização da vitalidade fetal, com objetivo de identificar anemia^{57, 58}.

Mulheres que têm anemia falciforme têm mais risco de parto pré-termo. Em 30% a 50% das gestações, o parto acontece antes de 36 semanas, sendo a média de idade gestacional de 34 semanas³⁷.

A HU diminui a frequência de crises de vasclusivas nas pacientes com DF, mas, durante a gravidez, deve ser suspensa, porque é teratogênica^{1,2,3,4,51}.

3.3.6 Terapia da doença falciforme na gestação

3.3.6.1 Hidroxiureia

Nas pacientes não grávidas, a HU tem sido usada na DF. Ela é capaz de aumentar a Hbfetal, alterar a interação da Hb com o endotélio vascular e causar efeito mielossupressor nos neutrófilos⁵⁹. A HU tem sido associada com resultados reprodutivos ruins em ratas, incluindo perda pós-implantação, redução do peso fetal e placentário. Ela deve ser descontinuada em 3 a 6 meses antes da gravidez, por causa do seu possível efeito teratogênico. Se ocorrer gravidez com o uso da HU, esta deve ser suspensa imediatamente^{1, 51,59}.

3.3.6.2 Transfusões profiláticas

As transfusões profiláticas foram largamente utilizadas no passado para o tratamento de DF durante a gravidez. Entretanto, em 1988, Koshy e colaboradores realizaram um *trial* comparativo entre transfusão profilática e terapêutica, que mudou essa prática. Eles acompanharam 72 mulheres gestantes portadoras de DF, que foram randomizadas em dois grupos: 36 pacientes receberam transfusão profilática e 36 pacientes apenas por indicação (Hb menor que 6g/dL e hematócrito menor que 18%). Outro grupo, com 89 pacientes, sendo 66 SC e 23 com S thal, não foi randomizado, apenas acompanhado e recebeu transfusão apenas por indicação. As complicações obstétricas, como parto pré-termo, rotura prematura pré-termo de membranas, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, pré-eclampsia, trabalho de parto pré-termo, corioamnionite, infecção puerperal, assim como a gestação múltipla e o parto cesárea, não apresentaram diferença estatística entre os dois grupos randomizados. Os resultados perinatais, sofrimento fetal agudo, aspiração de mecônio, Apgar menor que 7 no quinto minuto, peso ao nascer, CIUR, natimorto, neomorto e mortalidade neonatal não apresentaram diferença significativa entre os grupos estudados. Os resultados hematológicos, crise álgica, crise convulsiva, cefaleia, sequestro esplênico, STA, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, anemia severa, pielonefrite, infecção urinária, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e colecistite não mostraram diferença significativa nos resultados, exceto no número de pacientes com crise álgica³⁴.

Apesar de não ser recomendada durante a gravidez, a transfusão profilática pode ser indicada nas pacientes com manifestações graves da doença, ou complicações obstétricas, e que não respondam à conduta conservadora, como a STA e anemia aguda grave (Hb menor que 5-6g/dL). Também pode ser indicada nos casos onde há necessidade de antecipação do parto através de cesariana^{1, 2, 3, 4, 46,51}.

É importante lembrar que o nível de Hb materna não se correlaciona com as complicações maternas e fetais^{43, 48} e que transfusões múltiplas aumentam o risco de transmissão de doenças virais por sangue contaminado, isoimunização, reação

transfusional tardia, sobrecarga de ferro e aumento das necessidades de hospitalização durante a gravidez³⁴.

Antígenos sanguíneos deverão ser pesquisados, principalmente o grupo de antígenos Rh (C/c/D/E/e) e antígeno Kell. Estes podem ser responsáveis pela doença hemolítica neonatal⁶⁰. A fim de evitar a isoimunização, o sangue deverá ser sempre fenotipado, deleucotizado e testado para HbS^{1,2,3,4,34,51}. Após cada transfusão, deverá ser solicitado a pesquisa de anticorpos irregulares e a fenotipagem eritrocitária^{1,2,3,4,51,60}.

3.3.6.3 Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea é a única opção de cura para as pacientes com DF. Um *trial* multicêntrico de transplante de medula óssea após mieloablação apresentou excelentes resultados em crianças com DF, com uma taxa de sobrevida global de 93% a 97%, e sem evento vasoclusivo entre 82% a 86%. Para os adultos com doença grave, o transplante de medula óssea não tem sido considerado, devido aos efeitos colaterais da mieloablação. Recentemente, a diminuição da intensidade da quimioterapia tem apresentado bons resultados. A principal limitação para o transplante de medula óssea em crianças e adultos é a ausência de doadores compatíveis⁶¹.

3.3.7 O feto da paciente com doença falciforme

O exame de Doppler tem mostrado restrição no fluxo uteroplacentário, indicando possível lesão vascular em gestantes portadoras de DF. A circulação fetal não é diretamente afetada pelas células falciformes maternas e o fluxo de sangue na artéria e veia umbilical parece ser menos afetado, como mostra a avaliação dos vasos fetais⁵⁰ através do Doppler. Existe pequena evidência de resposta inflamatória

na circulação fetal, com recrutamento dos leucócitos nas paredes dos vasos fetais nas gestantes com DF. Os níveis de interleucina8 e interleucina6 não estão aumentados no sangue de cordão. Entretanto, ocorre aumento do fator de Von Willebrand e fator de crescimento endotelial. A redistribuição do CD31 (PECAM-1) sugere uma resposta fetal à hipóxia⁶². A redução da síntese do óxido nítrico endotelial pode levar ao aumento do óxido nítrico placentário, levando à pré-eclampsia e eclampsia⁶³.

A restrição na circulação uteroplacentária está associada ao baixo peso ao nascer e CIUR nos filhos de mulheres com DF⁶⁴. Mudanças agudas no fluxo da artéria umbilical não ocorrem durante eventos agudos (crise vasoclusivas)⁵⁰ e o fluxo uteroplacentário alterado não melhora após terapia de transfusão aguda, ou crônica, para redução da anemia ou falcização das hemácias⁵⁰.

Gestantes com DF têm mais risco de abortamento espontâneo, parto pré-termo, CIUR e perda fetal. Assim, exames de ultrassonografia deverão ser realizados regularmente para avaliar o crescimento fetal. A realização de cardiotocografia pode ser útil para avaliar o bem-estar fetal a partir de 32 semanas de gestação^{1,2,3,4,51}.

A partir de 24 a 28 semanas, o ultrassom mensal é recomendado para acompanhamento do crescimento fetal. A paciente deverá ser orientada a contar os movimentos fetais diariamente a partir de 28 semanas de gestação. A dopplervelocimetria deverá ser realizada a partir de 28 semanas de gestação^{1,2,3,4,51}.

3.3.8 Aconselhamento reprodutivo

Mulheres com DF que atingem a idade reprodutiva têm o direito de planejar uma família. As orientações pré-concepcionais incluem o esclarecimento sobre as complicações associadas à gravidez e a importância de manter hábitos saudáveis de vida. O casal deverá receber aconselhamento genético com o objetivo de avaliar o risco de terem filhos com DF⁵¹.

A avaliação pré-concepcional deve ser adaptada a cada paciente, fornecendo informações necessárias sobre as complicações hematológicas durante a gravidez, como aumento do risco de hospitalização, crises álgicas mais frequentes, infecção, anemia grave, aumento do risco de morte; sobre as complicações obstétricas, como risco de parto pré-termo, pré-eclampsia e retenção placentária; e sobre complicações fetais, como aumento do risco de abortamento, alterações de crescimento fetal, mortalidade perinatal e risco de hemoglobinopatia no recém-nascido (RN)^{3, 51,65}.

Aos casais que apresentam mais risco de transmissão de hemoglobinopatia, deve ser oferecido aconselhamento genético. O objetivo não é desencorajar a gestação, mas orientá-los sobre os riscos fetais^{3, 51}.

A consulta hematológica deverá otimizar o nível de Hb com a adição de ácido fólico de 1 a 4mg diariamente^{1,2,3,4,51}. A avaliação da necessidade de suplementação de ferro deverá ser realizada através da avaliação da ferritina e da transferrina. A diminuição da ferritina e o aumento do nível sérico de transferrina asseguram o diagnóstico correto de deficiência de ferro. A anemia ferropriva ocorre em torno de 20% das pacientes com DF³.

A consulta com nutricionista deverá ser realizada com o objetivo de otimizar a nutrição. Estudos mostram um aumento da deficiência de vitaminas e minerais secundários ao estado hipermetabólico e ao nível socioeconômico, logo, é necessária suplementação de vitaminas e minerais deficientes^{3, 51}.

Medicamentos teratogênicos deverão ser suspensos antes da gestação, como HU⁶⁶ e a terapia de quelação de ferro. Alguns devem ser substituídos, como, por exemplo, os inibidores de enzima de conversão da angiotensina^{1, 2, 3, 4,51}.

As vacinas deverão ser atualizadas, evitando aquelas que são produzidas com vírus vivo atenuado, pois são contraindicadas durante a gestação. Anualmente, as pacientes deverão ser vacinadas para influenza e H1N1 e, a cada 5 anos, para *Streptococcus pneumoniae*^{1,2,3,4,51,55}.

3.3.9 Acompanhamento das gestantes com doença falciforme

3.3.9.1 O pré-natal

O pré-natal deverá ser direcionado com o objetivo de iniciar medidas para prevenção de crise álgica, complicações fetais, monitorar e prevenir a progressão da lesão de órgão alvos, identificar precocemente as infecções e tentar, com isso, reduzir a morbidade e evitar a mortalidade materna e fetal³.

3.3.9.1.1 O primeiro trimestre

No primeiro trimestre, a história clínica deve ser detalhada, com o objetivo de identificar os fatores que possam influenciar a gravidez como aloimunização, doença renal, neurológica, pulmonar e cardíaca, que podem se agravar durante a gestação. A história deve incluir investigação de passado de transfusão, terapia de quelação de ferro, eventos tromboembólicos, AVEi, STA e úlceras crônicas. As informações detalhadas sobre os fatores desencadeantes de dor, localização e o regime eficaz de controle da dor deverão ser anotados^{1, 2, 3, 4,51}.

Na primeira consulta, deverão ser solicitados os seguintes exames: Hb, hematócrito, contagem de reticulócitos, pesquisa de anticorpos irregulares para aquelas gestantes com passado de transfusão, ureia, creatinina, proteinúria de 24 horas, urina rotina, urocultura, função hepática, que diretamente quantificam a anemia hemolítica crônica^{1, 2,3,4,51}.

As infecções do trato urinário (ITU) baixo e pielonefrite ocorrem mais frequentemente e a persistência dessas pode ser secundária à necrose papilar renal. Todas as infecções urinárias nessa população deverão ser consideradas complicadas e o tratamento deverá ser realizado por um período de 10 a 21 dias^{1, 2, 3, 4,51}.

A hipertensão pulmonar, que piora durante a gestação, deverá ser rastreada pelo ecocardiograma e confirmada pelo estudo hemodinâmico da artéria pulmonar⁶⁷, em todas as pacientes com DF.

O exame oftalmológico está indicado, principalmente naquelas gestantes com diagnóstico prévio de retinopatia, caso não tenha sido realizado no ano anterior^{3,26,51}.

O exame ultrassonográfico de primeiro trimestre é recomendado, porque confirma a viabilidade e a datação da gestação, o que mais tarde poderá ser útil no diagnóstico de restrição de crescimento fetal, que é comum nesse grupo da população^{1, 2, 3, 4,51}.

Nos países onde é liberada a interrupção da gestação, é oferecido o diagnóstico pré-natal para todas as pacientes. O maior desafio é a incapacidade de prever a gravidade da doença, dificultando o aconselhamento dos pais em relação ao prognóstico do filho. O diagnóstico pré-natal é realizado pela biópsia de vilosidade coriônica na 10ª semana de gestação, ou amniocentese na décima quinta semana. A cordocentese é reservada para os centros onde não se realiza o diagnóstico pelo teste de DNA, sendo realizada coleta do sangue fetal para eletroforese de Hb^{3, 51}.

As gestantes deverão ser orientadas de como evitar os fatores que desencadeiam as crises álgicas, dos analgésicos seguros na gravidez, do regime de analgesia domiciliar, da hidratação oral constante e de procurar atendimento médico na vigência de febre ou ausência de melhora da dor com o tratamento domiciliar^{1,2,3,4,51,54}.

3.3.9.1.2 Segundo e terceiro trimestres

Não existe terapia específica ou tratamento para prevenir o CIUR ou a mortalidade perinatal. A realização de ultrassom antes de 20 semanas de gestação propicia boa datação e permite diagnóstico precoce de CIUR. O ultrassom de avaliação do

crescimento fetal deverá ser realizado a partir de 24 a 28 semanas de gestação e a avaliação seriada da vitalidade fetal, a partir de 32 semanas, podem alterar a conduta e melhorar os resultados^{1, 2,3,4,51}. Na presença de CIUR, o intervalo de avaliação fetal deve diminuir.

Os exames solicitados na primeira consulta deverão ser repetidos. Alguns autores recomendam a pesquisa de anticorpos irregulares no terceiro trimestre, independente da história de transfusão de sangue^{1,2,3,4,51}. Se se diagnosticar aloimunização em qualquer fase da gestação, medidas específicas de acompanhamento fetal deverão ser realizadas, com o objetivo de diagnosticar anemia fetal⁵¹.

As transfusões são indicadas para as pacientes com STA, queda de hematócrito maior de 20%, ou Hb menor de 5 a 6 g/dL, e crise algica com piora da anemia^{1, 2,3,4,52,68}.

A transfusão de sangue está associada à aloimunização, à reação hemolítica transfusional tardia, à sobrecarga de ferro e ao aumento do risco de transmissão de doenças virais e, por isso, deve ser reservada para indicações médicas precisas, como as descritas acima^{60, 30,31}.

3.3.9.1.3 Conduta no evento agudo durante a gestação

A maioria das pacientes com DF são jovens, relativamente saudáveis e podem evoluir com uma gravidez segura até o termo. Entretanto, 70% das pacientes experimentam crise de dor vasclusiva na gestação, sendo a principal causa de atendimento das emergências dos hospitais⁵⁴. O maior desafio é o controle da dor. Não está claro se o número de crises vasclusivas durante a gestação correlaciona-se com a morte materna precoce ou com piores resultados perinatais³. Muitas pacientes que não apresentavam crise vasclusiva frequente antes da gestação podem apresentar um episódio que necessita de hospitalização no transcorrer da gravidez³.

A correlação da gravidade da crise vasoclusiva com genótipo parece positiva, mas existe uma grande quantidade de variáveis em cada genótipo. As crises álgicas são mais relacionadas com HbSS, baixos níveis de Hbfetal e altas concentrações de Hb^{69,70}.

Algumas pacientes que já apresentaram crise vasoclusiva são capazes de identificá-las como típicas. Geralmente, tratam em regime domiciliar, mas a incerteza da segurança dos analgésicos em relação ao feto as faz procurar atendimento hospitalar, sendo este um ponto importante de orientação durante o pré-natal^{3,51,54}.

A conduta inicial no tratamento da dor na paciente com DF é a compreensão e valorização dos sintomas, seguido por esquema de analgesia que englobe controle imediato da dor de modo eficaz e seguro, avaliando, a cada passo, o protocolo disponível do serviço^{3, 51}.

A crise álgica tem, geralmente, predileção por alguma parte do corpo, mas o início e a gravidade são imprevisíveis⁷¹. A dor pode ser precipitada por um evento específico, como baixas temperaturas, desidratação, infecção, estresse, hemorragia, consumo de álcool, mas, na maioria das vezes, a causa não é identificável³. Ela pode durar até 10 dias, necessitando de internação. Não existem achados clínicos e laboratoriais que sejam patognomônicos de crise álgica^{3, 71}. Sinais objetivos no exame físico são frequentemente ausentes. Os exames laboratoriais, hemograma, marcadores de hemólise e marcadores de infecção deverão ser monitorizados, com o objetivo de diagnosticar as complicações da crise³. Mudanças no valor basal da Hb, presença de células falciformes no sangue periférico e contagem global e diferencial de leucócitos não são indicadores confiáveis de vasoclusão aguda³.

A conduta na crise álgica não é diferente na gravidez. Os narcóticos são os principais medicamentos para controle da dor e podem ser usados nas doses convencionais e ajustada para cima, porque indivíduos com DF tendem a metabolizar os narcóticos mais rapidamente³. A hidratação com soro glicosado isotônico e soro fisiológico deve ser realizada na proporção de 4:1, sendo imprescindível o acompanhamento do balanço hidroeletrólítico³. A oxigenioterapia

inicialmente melhora a crise vasclusiva, mas pode causar redução aguda e transitória de células vermelhas. Isso acontece em consequência da alta tensão de oxigênio, que inibe a produção de eritropoetina e supressão dos reticulócitos após as primeiras 48 horas⁷².

A crise vasclusiva causa morbidade, que pode levar ao óbito materno. Algumas dessas morbidades, como sepse, STA, crise aplásica, AVE, fenômenos tromboembólicos, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia e insuficiência renal, quando associadas à gravidez, podem ser fatais. Portanto, pacientes que apresentam, durante a gestação, relato de episódios vasclusivos, necessitam de avaliação completa dos fatores etiológicos para determinação de conduta apropriada^{40, 65}.

3.3.9.1.4 Conduta no parto

O parto deverá ocorrer em instituições capazes de tratar as complicações maternas (obstétricas e da DF), com equipe experiente em acompanhar gestantes com DF^{3, 51}.

A via de parto deverá ser definida por indicação obstétrica^{1, 3,4,40,52}. O trabalho de parto espontâneo é preferível, porque crises falciformes podem estar associadas com a indução do parto. Existem relatos que o uso da prostaglandina pode levar ao aumento de falcização das hemácias⁷³. A crise vasclusiva aguda não é indicação de cesariana^{1, 3}. A literatura não revela taxa de cesariana estatisticamente diferente para mulheres com DF, quando comparadas com um grupo controle, variando entre 15% a 20% dos partos na maior parte dos estudos⁴³.

A dor durante o parto pode ser aliviada com narcótica anestesia regional e bloqueio do nervo pudendo. A combinação dessas técnicas pode ser necessária se, durante o trabalho de parto, a mulher apresentar crise vasclusiva. Assim, a analgesia deverá ser garantida para todas as pacientes durante o trabalho de parto^{1, 3, 4, 40,51}.

A hidratação adequada deverá ser mantida durante todo o trabalho de parto. A oxigenioterapia deverá ser oferecida, com objetivo de manter a saturação de oxigênio basal. A hipoxemia e hipotensão devem ser evitadas^{1, 3, 4, 40,51}.

No caso de cesariana, a transfusão profilática deve ser realizada, com o objetivo de se manter a Hb em 8 g/dL, para evitar crise vasclusiva causada pela perda de sangue. Se o valor da Hb for superior a 8 g/dL, a transfusão será avaliada de acordo com a prática obstétrica³.

3.3.9.1.5 Conduta no puerpério

No puerpério, as mulheres com DF apresentam maior risco de fenômenos tromboembólicos, infecção, desidratação e piora da anemia⁴⁰.

No pós-parto imediato, a hidratação venosa deve ser mantida, com o objetivo de prevenir a desidratação. O risco de trombose é diminuído pela deambulação precoce e uso de meias elásticas³. Os parâmetros hematológicos deverão ser avaliados continuamente. Se valores da Hb foram inferiores ao basal, a transfusão deverá ser realizada.

Sinais de infecção como febre, dor abdominal e disúria, deverão ser investigados de forma intensiva, na presença do diagnóstico de infecção, o uso de antimicrobianos deve ser precoce, uma vez que essas pacientes progridem facilmente para sepse grave³.

O aleitamento materno deve ser incentivado, com exceção das mulheres que necessitam do uso de HU. A HU é excretada no leite materno e existe chance de causar efeitos colaterais no RN, não sendo, por isso, considerada compatível com o aleitamento materno^{3, 4}.

3.3.10 Contracepção

Para os casais que não desejam a gestação, os anticoncepcionais orais combinados (ACO) de baixa dose, progesterona injetável, métodos de barreira e o dispositivo intrauterino (DIU) são métodos aceitáveis. Alguns estudos mostram melhora da DF com uso da progesterona oral ou injetável, causado pela diminuição do sangramento vaginal, pelo aumento da Hbfetal e do hematócrito^{74, 75}.

A OMS considera o uso do DIU e da progesterona, oral ou injetável, categoria 1 para o uso entre mulheres com DF, o que significa que não há restrições para o seu uso. Os ACO são classificados como categoria 2: o benefício do uso do ACO supera o risco de gestação entre esse grupo de pacientes⁷⁶.

Em 2006, Legardy *et al.* publicaram uma revisão sistemática do uso da progesterona isolada entre mulheres com DF, e concluíram que os achados gerais não mostraram nenhum efeito colateral com uso da progesterona e que esta pode ter efeito benéfico para as pacientes com DF. Os autores identificaram no *Medline* 70 artigos e selecionaram oito (dois *trials* randomizados e controlados, dois *trials* randomizados não controlados, duas coortes prospectivas e dois estudos transversais) que estudam a segurança do uso de diferentes progesteronas como anticoncepcional entre mulheres com DF, incluindo os resultados hematológicos e clínicos⁷⁷.

Em 1993, Howard *et al.* estudaram 156 mulheres com DF, com idade média de 28,4 anos e idade média de menarca aos 15 anos, que utilizavam métodos anticoncepcionais (pílula combinada de baixa dosagem, pílula de progesterona, DIU e progesterona injetável) por meio de aplicação de um questionário. O ACO de baixa dose foi utilizado por 67 pacientes, sendo que em quatro pacientes as crises vasclusivas foram mais frequentes e duas apresentaram trombose venosa profunda. A pílula de progesterona foi utilizada por 30 pacientes, o sangramento vaginal irregular foi a queixa mais frequente nesse grupo. O DIU foi utilizado por 28 pacientes, não sendo encontrado nenhum caso de doença inflamatória pélvica. A progesterona injetável foi utilizada por 44 pacientes e nenhum efeito colateral foi relatado por elas. Os autores concluem que eles não podem excluir a possibilidade

de piora das crises vasclusivas e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos nas pacientes com DF durante o uso de pílula anticoncepcional combinada, mas não consideram contraindicação, pois os efeitos colaterais do uso do ACO devem ser pesados em relação aos riscos da gestação⁷⁸.

4 METODOLOGIA

Este estudo classifica-se, quanto ao seu objetivo geral, como descritivo e adota um delineamento prospectivo de coorte. Foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (Coep) do HOB e do Hospital das Clínicas da UFMG, por meio do Coep - UFMG.

4.1 Pacientes

As pacientes deste estudo foram selecionadas, consecutivamente, entre as gestantes atendidas na Maternidade Henrique Horta do HOB e na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG, no período janeiro de 2009 a agosto de 2011.

Elas foram divididas em dois grupos: grupo controle e grupo de DF, sendo o último dividido quanto ao genótipo em HbSS/Hb S/ $\text{thal}0$ e HbSC.

Todas as pacientes com DF incluídas no estudo aceitaram dele participar por meio de concordância verbal e escrita, de acordo com os termos do consentimento informado, apresentado no ANEXO 1. Este não foi necessário para as pacientes do grupo controle porque elas não sofreram nenhuma interferência na assistência, sendo os dados colhidos em prontuário, conforme autorizado pela comissão de ética e pesquisa do HOB.

Para a caracterização da amostra foram obtidos os seguintes dados: idade materna, paridade materna e idade gestacional, calculada pela data da última menstruação e confirmada por ultrassom.

4.1.1 Grupo estudo

O grupo estudo foi composto por 60 gestações de 58 mulheres portadoras de DF (HbSS, HbSC e HbS β^0 -talassemia), encaminhadas do Hemocentro de Minas Gerais (Hemominas) para acompanhamento da gestação no Serviço de Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG e do HOB, com idade gestacional de até 20 semanas. Duas gestações consecutivas ocorreram em duas pacientes, uma com HbSC e outra com HbSS. Duas pacientes SC tiveram gestação gemelar.

Esse grupo foi estratificado em dois outros, segundo o genótipo.

O primeiro subgrupo foi formado por 30 gestações de 29 mulheres com HbSS ou Hb β^0 -thal (27 e duas, respectivamente) o segundo por 30 gestações de 29 pacientes com HbSC. As gestações de mulheres com HbS β^0 -thal foram estudadas em conjunto com as HbSS, por apresentarem gravidade semelhante do quadro clínico.

4.1.2 Grupo controle

O grupo controle foi composto por 192 gestações de 187 mulheres saudáveis - 5 mulheres com duas gravidezes consecutivas - admitidas para assistência obstétrica nas duas maternidades, cujos partos ocorreram imediatamente após o parto das pacientes portadoras de DF, com a mesma idade materna, paridade, e sexo do RN da paciente do grupo estudo. Uma única gestação foi gemelar.

Foram excluídas do grupo controle as pacientes portadoras de hipertensão arterial crônica, diabetes melito prévio ou gestacional.

4.2 Métodos

Para contemplar o objetivo principal deste estudo, foram definidas as seguintes variáveis a serem analisadas:

- a) Desfecho da gestação . aborto ou parto;
- b) Tipo de parto . vaginal ou cesariana;
- c) Condições do RN . vivo, natimorto ou neomorto;
- d) Índice de Apgar do RN vivo, quinto minuto;
- e) Peso do RN em gramas;
- f) Classificação do RN: (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG) ou (GIG);
- g) Admissão do RN em Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP);
- h) Complicações fetais . CIUR e morte intraútero;
- i) Complicações obstétricas . pré-eclâmpsia, trabalho de parto pré-termo e descolamento prematuro de placenta;
- j) Complicações clínicas maternas . ITU e trombose venosa profunda (TVP);
- k) Admissão da mãe em unidade de terapia intensiva (UTI);
- l) Óbito materno.

A ITU foi rastreada mensalmente durante o acompanhamento pré-natal e a infecção urinária foi definida como a presença de urocultura positiva ou exame de urina sugestivo de infecção associado a história clínica.

Para atender aos objetivos secundários, buscou-se identificar, entre as mulheres do grupo estudo com DF, além dos dados especificados anteriormente para a caracterização da amostra, as seguintes informações:

- a) Frequência de complicações hematológicas, infecciosas e obstétricas
- b) Tipo de hemoglobinopatia (genótipo)
- c) Variáveis associadas a prematuridade
- d) Comorbidades anteriores à gestação (necrose avascular da cabeça do fêmur e cabeça do úmero, colelitíase assintomática, AVE prévio, esplenomegalia, retinopatia, úlcera de membros inferiores);

- e) Avaliação hematológica basal (Hb, número de plaquetas e número de leucócitos basal, Hbfetal e aloimunização);
- f) Complicações clínicas maternas . infecções e crises vasclusivas;
- g) Presença de restrição ao crescimento intrauterino. Definido como peso fetal estimado pelo ultrasson inferior ao percentil 10 para idade gestacional.

As complicações vasclusivas, como crise álgica e STA, que ocorreram durante a gestação e que necessitaram de medicação venosa, foram registradas para cada paciente.

O grupo estudo foi acompanhado durante a gestação de acordo com o protocolo utilizado pelos Serviços de Gestação de Alto Risco do HOB e do Hospital das Clínicas da UFMG, desenvolvido pelo Cehmob, que é a referência para o tratamento e acompanhamento das pessoas com DF no estado de Minas Gerais.

4.2.1 Coleta de dados

As complicações relacionadas com a DF prévias à gestação, como necrose avascular da cabeça do fêmur e cabeça do úmero, colelitíase assintomática, AVE prévio, esplenomegalia, retinopatia e úlcera de membros inferiores, foram informadas pela hematologista responsável pela paciente e confirmadas pela médica responsável pelo estudo no Hemominas.

Os valores basais de Hb, leucócitos e plaquetas foram calculados no Hemominas e informados na primeira consulta de pré-natal pelo hematologista responsável pelo acompanhamento da gestante. Esses parâmetros hematológicos foram avaliados mensalmente até o final da gestação, excluindo-se os dados do puerpério. Foi feito o cálculo da média de cada um deles para o período da gestação.

A Hbfetal basal, Hbbasal e Hbmédia na gravidez foram categorizadas, em cada grupo separadamente, HbSS e HbSC, com base nos valores da mediana, pois os dados não apresentam distribuição normal, não sendo possível considerar a média.

Para as mulheres que apresentavam indicação de regime de hipertransfusão, previamente à gestação, esta foi mantida e, para esse grupo de pacientes, os valores de Hb, leucócitos e plaquetas durante a gestação não foram calculados. Isso ocorreu com duas pacientes.

As provas de função renal (creatinina sérica, clareamento de creatinina e proteinúria de 24 horas) foram solicitadas na primeira consulta de pré-natal e repetidas apenas na suspeita de pré-eclâmpsia. A proteinúria de 24 horas foi considerada positiva quando superior a 300 mg/L/24 horas. A presença de proteinúria positiva antes da 20ª semana de gestação foi definida como nefropatia prévia, evento relativamente frequente no adulto com DF.

As complicações obstétricas maternas, como pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e trabalho de parto pré-termo, foram pesquisadas e registradas. A pré-eclâmpsia foi definida como PA $>$ ou $=$ 140 /90 mmhg após 20 semanas de gestação acompanhada de surgimento de proteinúria ou piora quando já existente na ausência de evento vasclusivo. O trabalho de parto pré-termo foi definido como início do trabalho de parto antes de 37 semanas de gestação.

As complicações maternas não obstétricas, ITU e trombose venosa profunda, também foram registradas, quando presentes.

O CIUR foi definido como peso fetal estimado menor que o percentil 10, de acordo com a idade gestacional pela Tabela de Lubchenco⁷⁹.

Os dados relativos ao parto (via de parto) e ao RN (peso, sexo, IG e Apgar) foram colhidos em prontuário, nas anotações do pediatra. A classificação como PIG foi realizada de acordo com o gráfico *Fetal Infant Growth Chart For Preterm Infants da OMS, Growth Standards version*^{80, 81}.

A avaliação das intercorrências no puerpério foi realizada pelo obstetra assistente até 42 dias pós-parto, independente se a complicação foi obstétrica ou hematológica.

4.2.2 Análise estatística

A análise dos dados foi executada empregando-se o programa SPSS, versão 17.0. As medidas descritivas são apresentadas em tabelas com mediana e percentis 25 e 75 (intervalo interquartil).

Ao avaliar os resultados maternos, os abortamentos foram incluídos e cada gestação gemelar foi considerada um caso. Assim, estudaram-se 60 gestações no grupo estudo e 192 no grupo controle.

Ao avaliar os resultados perinatais, os casos de abortamentos foram excluídos da análise e ambos os fetos das gestações gêmeas foram considerados. Assim, estudaram-se 58 gestações no grupo estudo e 193 no grupo controle.

Com o objetivo de comparar os grupos de estudo e controle, o teste do qui quadrado de *Pearson*, ou teste exato de *Fisher*, foram utilizados para analisar as variáveis categóricas, enquanto os testes t de Student, ou de Mann-Whitney, foram utilizados para as variáveis contínuas com ou sem distribuição gaussiana, respectivamente.

Os resultados foram considerados significativos se a probabilidade de erro alfa for igual ou inferior a 5% ($P < 0,05$). Os limites de confiança de uma medida, quando apropriados, foram estabelecidos em 95%.

No grupo com DF foram analisadas as variáveis que poderiam estar associadas com a prematuridade por meio de regressão logística multivariada ($y=1$ para presença de prematuridade e $y=0$ para ausência). Todos os modelos foram ajustados para o genótipo da gestante (SS *versus* SC) uma vez que este fator, como esperado pela

literatura consultada, foi dos mais significativos na análise univariada de associação com a prematuridade. Somente as variáveis explicativas com $P \leq 0,2$ na análise univariada de associação com a prematuridade foram incluídas no modelo inicial da análise multivariada. O teste adotado para essa análise univariada prévia foi o de independência condicional de Cochran, de tal forma a levar em conta, já nessa fase, a força de associação da prematuridade com o genótipo. Após o modelo inicial contendo todas as variáveis explicativas com $P \leq 0,2$, foram retiradas uma a uma aquelas variáveis com o P mais elevado e, então, o modelo remanescente (método de regressão manual tipo *step by step* e *backward*). No modelo final só constaram as variáveis com $P \leq 0,1$.

5 RESULTADOS

5.1 Comparações entre os grupos estudo e controle

Houve diferença significativa quanto à idade gestacional entre o grupo controle e o de DF, o segundo apresentando idades inferiores. No grupo controle, a variação foi de 38 a 40 semanas, com mediana de 39. Já no grupo estudo, variou de 34 a 38, com mediana de 37 semanas (TABELA 1). Ao analisar os subgrupos, observa-se que as pacientes com HbSS são as responsáveis por essa diferença, apresentando variação de 32 a 37 semanas, com mediana de 34 semanas (TABELA 3).

Não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos estudados no que diz respeito à idade materna e à paridade (TABELA 1).

TABELA 1
Caracterização das gestações em relação à idade materna, paridade e idade gestacional no momento do parto.

	Estudo	Controle	Valor p ¹
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
Idade materna	24,5 (20,0 - 29,0)	25,0 (21,0 - 28,0)	0,90
Paridade	1,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,22
Idade gestacional	37,0 (34,0 - 38,0)	39,0 (38,0 - 40,0)	< 0,001

¹ Teste de Mann-Whitney

As gestantes com DF apresentaram cinco vezes mais chance de ter parto cesariano quando comparadas com as gestantes sem DF, com diferença estatística significativa (TABELA 2). Essa diferença não se repete quando analisados os subgrupos por genótipo.

A frequência de infecção urinária foi cerca de três vezes maior entre as mulheres com DF, apresentando diferença estatística significativa na comparação com o grupo controle, mas esta não se repetiu quando foram comparados os diferentes genótipos (TABELAS 2 e 7).

O trabalho de parto pré-termo, assim como a ocorrência de pré-eclâmpsia, não foi maior no grupo estudo do que no controle, e também foi semelhante entre os subgrupos HbSS e HbSC, não apresentando diferença estatística significativa quando foram comparados (TABELAS 2 e 7).

As gestações nas pacientes com DF não apresentaram mais risco de infecção pós-parto e aborto quando comparadas com um grupo sem DF ou entre si (TABELAS 2 e 7).

A trombose venosa profunda ocorreu em quatro gestações de pacientes com DF, todas do subgrupo HbSS. Não houve casos de TVP no grupo controle (TABELA 7).

Ocorreram dois óbitos maternos entre as pacientes com HbSS. Não houve diferença significativa ao analisar os grupos controle, HbSS e HbSC ($p = 0,492$).

TABELA 2
Resultados maternos nas gestações acompanhadas com doença falciforme e no grupo controle

Resultados	Estudo N(%)	Controle N(%)	Valor p	OR	IC a 95%
Tipo de parto					
Cesariano	40 (69,0)	59 (30,7)	0,000 ¹	5,00	2,65; 9,45
Vaginal	18 (31,0)	133 (69,3)			
Trombose venosa profunda	04(6,7)	0(0,0)	0,003 ²	.	.
Pré-eclâmpsia	05(8,6)	21(10,9)	0,612 ¹	0,77	0,28; 2,13
Trabalho de parto pré-termo	03(5,2)	11(5,7)	1,000 ²	0,89	0,242; 3,33
Infecção urinária	18(30,0)	22(11,5)	0,001 ¹	3,31	1,63; 6,73
Infecção pós-parto e aborto	02 (3,3)	05 (2,6)	0,527 ²	1,29	0,24; 6,82
Óbito materno	02(3,3)	0(0,0)	0,056 ²	.	.

1 Qui quadrado de Pearson; 2 Teste exato de Fisher.

No grupo estudo, duas gestações eram gemelares e no grupo controle houve uma gestação gemelar. Dessa maneira, foi avaliado um total de 253 RN, sendo 60 no grupo estudo e 193 no grupo controle.

As gestações em pacientes com HbSS apresentaram RN de menor peso e menor idade gestacional ao nascimento quando comparadas ao grupo controle e ao subgrupo HbSC. O Apgar de quinto minuto foi semelhante em todos os grupos (TABELA 3).

TABELA 3
Caracterização dos RN em relação ao peso e à idade gestacional ao nascimento e ao índice de Apgar no quinto minuto de vida

*	HbSS	HbSC	Controle	Valor p ¹
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
Peso	2080 (1675,75-2402,50)	2737,5 (2262,5-2960,0)	3035(2730-3362,5)	< 0,001* < 0,001**
Idade gestacional	34 (32-37)	38 (37-38,5)	39,0 (38,0-40,0)	< 0,001* < 0,001**
Apgar de 5 ^o minuto	9,0 (8,0-9,0)	9,0 (8,0-9,0)	9,0 (9,0-9,0)	0,081* 0,809**

*Estudo x controle; **HbSS x HbSC; 1- Teste de Mann-Whitney.

No que diz respeito aos resultados perinatais avaliados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos estudo e controle em relação ao óbito fetal e neonatal. Entretanto, vale observar que as gestações complicadas pela DF apresentaram menor taxa de natimorto que o grupo controle (TABELA 4).

Já a prematuridade, a admissão em UNCP e a classificação de pequeno para a idade gestacional foram mais frequentes no grupo com DF. Essas gestantes apresentam quase cinco vezes mais chance de ter um filho prematuro e que necessitam de cuidados em UNCP do que aquelas que não têm DF. Em relação à

restrição ao crescimento intrauterino, representada pelos RN classificados como PIG, essa chance é de 2,7 vezes maior nas pacientes no grupo SS (TABELA 4).

TABELA 4
Resultados perinatais nas gestações acompanhadas com doença falciforme e no grupo controle

Resultados	Estudo N (%)	Controle N(%)	Valor p	OR	IC a 95%
Natimorto	1(1,7)	4(2,1)	1,000 ²	0,80	0,09; 7,30
Neomorto	2(3,4)	2(1,1)	0,241 ²	3,28	0,45; 23,815
PIG	11(18,3)	15(7,8)	0,019 ¹	2,66	1,15; 6,17
UNCP	17(29,3)	15(7,9)	0,000 ¹	4,89	2,26; 10,6
Pré-termo	26(44,8)	27(14,1)	0,000 ¹	4,96	2,57; 9,59

PIG=pequeno para idade gestacional; UNCP=Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos. 1 Qui quadrado de Pearson; 2 Teste exato de Fisher.

5.2 Grupo com doença falciforme

Entre as 60 gestações do grupo com DF, 15 apresentaram alguma complicação prévia à gravidez relacionada à DF, sendo, as mais frequentes, aloimunização, colelitíase, nefropatia, esplenomegalia e necrose avascular da cabeça do fêmur. A aloimunização prévia à gestação estudada esteve presente em 15 casos e foi mais prevalente no grupo HbSS (TABELA 5). Entre as 45 gestações em que não havia aloimunização prévia, oito resultaram em aloimunização.

Em relação aos dados hematológicos das gestações em pacientes com DF, houve diferença entre os grupos SS e SC. Para Hb basal e Hb média na gravidez, o grupo HbSC apresentou valores superiores a HbSS, enquanto que a concentração de

Hbfetal e a contagem de leucócitos e plaquetas foi inferior quando comparada ao subgrupo HbSS (TABELA 6).

A internação para tratamento de intercorrências clínicas ocorreu em 37 gestações (61,7%) do grupo estudo, sendo as complicações hematológicas o motivo mais frequente. Ao compararmos os subgrupos SS e SC, encontramos tendência de significância estatística (TABELA 7).

TABELA 5
Complicações maternas relacionadas à doença falciforme anteriores à gestação

Complicações	HbSS N(%)	HbSC N(%)	Valor p	OR	IC a 95%
Necrose avascular da cabeça do fêmur	5(16,7)	6(20)	0,739 ¹	0,8	0,22; 3,00
Trombose da artéria central da retina	1(3,3)	1(3,3)	1,000 ²	1,00	0,06; 16,67
Passado de AVEi	2(6,7)	0(0,0)	0,492 ²	.	.
Úlcera de MMII	1(3,3)	0(0,0)	1,000 ²	.	.
Colelitíase	8(26,7)	3(10,0)	0,095 ¹	3,27	0,77; 13,89
Esplenomegalia	1(3,3)	12(40,0)	0,001 ¹	0,052	0,01; 0,43
Nefropatia	8(26,7)	1(3,3)	0,026 ²	10,52	1,23; 90,9
Aloimunização	10(33,3)	5(16,7)	0,136 ¹	2,50	0,73; 8,47

1 Qui quadrado de Pearson; 2 Teste exato de Fisher.

TABELA 6
Dados hematológicos das gestações com doença falciforme

Dados hematológicos	HbSS	HbSC	Valor-p ¹
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
Hbfetal	9,00 (6,00 - 18,00)	3,00 (3,00 - 4,00)	< 0,001
Hbbasal	8,40 (7,55 - 9,05)	11,20 (10,9 - 11,5)	< 0,001
Hb média na gravidez	7,5 (7,08 - 8,15)	9,75 (9,12 - 10,22)	< 0,001
Leucócito basal	12300 (10450 - 14300)	8200 (6600 - 10800)	< 0,001
Plaqueta basal	398000 (363000 - 4755500)	249000 (155000 - 360000)	< 0,001

1 Teste de Mann-Whitney.

A crise álgica ocorreu em 43 casos durante a gestação (71,7%) e em 11 no pós-parto. As complicações pulmonares ocorreram em 11 gestações (18,3%) do grupo estudo, não apresentando diferença estatística significativa quando comparadas pelo genótipo (TABELA 7). No pós-parto, elas ocorreram em cinco gestações, sendo três no subgrupo HbSS e duas no HbSC.

As gestações em pacientes com HbSS necessitaram 11 vezes mais hemotransfusão do que as com HbSC, apresentando diferença estatística significativa quando comparadas entre si (TABELA 7).

Quando comparados os resultados perinatais nos subgrupos de DF de acordo com o genótipo, observou-se que apenas a prematuridade apresentou diferença significativa entre eles, sendo dez vezes maior a chance de ocorrer entre as mulheres com HbSS do que nas HbSC (TABELA 8).

Não houve óbito fetal e neonatal no subgrupo HbSC. Já entre as gestações HbSS ocorreu um óbito fetal e dois óbitos neonatais. Os últimos por prematuridade extrema, um caso após rotura prematura de membranas em gestante com 28 semanas de gestação, e a outra secundária a insuficiência placentária, CIUR grave e alteração de ducto venoso em gestante com 27 semanas (TABELA 8).

TABELA 7
Resultados maternos nas gestações acompanhadas com doença falciforme, segundo o genótipo

Resultados	HbSS N(%)	HbSC N(%)	Valor p	OR	IC a 95%
Tipo de parto					
Cesariano	22 (78,6)	18 (60,0)	0,127 ¹	2,44	0,76; 7,81
Vaginal	06 (21,4)	12 (40,0)			
Crise álgica	25(83,3)	18(60,0)	0,045 ¹	3,33	0,99; 11,11
Complicações pulmonares	05(16,7)	06(20,0)	0,739 ¹	0,80	0,22; 2,98
Trombose venosa profunda	04(13,3)	0(0,0)	0,112 ²	.	.
Infecção urinária	08(26,7)	10(33,3)	0,573 ¹	0,72	0,24; 2,21
Sepse	02(6,7)	02(6,7)	1,000 ²	1,00	0,13; 7,60
Internação clínica	22(73,3)	15(50,0)	0,063 ¹	2,75	0,93; 8,13
UTI	06(20,0)	05(16,7)	0,739 ¹	1,25	0,34; 4,65
Hemotransfusão	25(83,3)	09(30,0)	0,000 ¹	11,62	3,39; 40,0
Pré-eclampsia	02(7,1)	03(10,0)	1,000 ²	0,69	0,11; 4,48
Trabalho de parto pré-termo	02(7,1)	01(3,3)	0,605 ²	2,23	0,19; 26,31
Infecção pós-parto e aborto	01(3,3)	01(3,3)	1,00 ²	1,00	0,06; 17,86
Óbito materno	02(6,7)	00(0,0)	0,492	.	.

1 Qui quadrado de Pearson; 2 Teste exato de Fisher.

TABELA 8
Resultados perinatais nas gestações acompanhadas com doença falciforme, segundo o genótipo

Resultados	HbSS	HbSC	Valor p	OR	IC a 95%
	N(%)	N(%)			
Natimorto	1(3,6)	0(0,0)	0,467 ²	.	.
Neomorto	2(7,4)	0(0,0)	0,205 ²	.	.
PIG	6(21,4)	5(15,6)	0,562 ¹	1,47	0,40; 5,46
UNCP	11(42,3)	6(18,8)	0,05	3,17	0,97; 10,3
Pré-termo	20(71,4)	6(20,0)	0,000 ¹	10,0	2,97; 33,3

PIG=pequeno para idade gestacional; UNCP=Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos; 1 Qui quadrado de Pearson; 2 Teste exato de Fisher.

TABELA 9
Comparação das complicações hematológicas durante a gestação

STA	Crise Álgica			OR (IC a 95%)	Valor p ¹
	Sim	Não	Total		
Sim	10(100,0)	0(0,0)	10(100)	1,58 (1,27; 1,98)	0,023
Não	29(63,0)	17(37,0)	46(100)		
Total	39(69,6)	17(30,4)	56(100)		

1 Teste exato de Fisher.

5.3 Modelo de estudo de prematuridade entre as pacientes do grupo estudo

No grupo estudo, para analisar os fatores que se relacionavam a prematuridade, foi realizado uma análise univariada, excluindo as gestações gemelares. A TABELA 10 apresenta todas as variáveis analisadas.

Na análise multivariada, as variáveis que entraram no modelo foram genótipo, idade, leucócito basal, plaqueta basal, crise álgica, STA, infecção global, trabalho de parto pré-termo e pré-eclâmpsia.

A crise álgica e a STA mostraram forte correlação entre si, conforme TABELA 9..

TABELA 10
Análise univariada dos fatores relacionados à prematuridade no grupo estudo

Variáveis estudadas nas pacientes com DF	Valor p ¹
Morbidade pré-gestacional	1,000
Nefropatia	0,449
PIG	0,704
Crise álgica	0,011
Síndrome torácica aguda	0,043
Taxa de infecção global	0,070
Infecção urinária	0,470
Sepse	0,714
Trabalho de parto pré-termo	0,043
Trombose venosa profunda	0,864
Pré-eclâmpsia	0,000
Idade materna	0,171
Leucometria basal	0,019
Plaquetometria basal	0,000
Hbbasal	0,757
Hbmédia na gravidez	0,508
Hbfetal basal	0,214

PIG=pequeno pra idade gestacional; 1 Teste de Cochran

TABELA 11
Modelo final para prematuridade nas pacientes do grupo estudo

	Coeficiente	Risco de prematuridade	IC a 95%	Valor P
Genótipo (HbSS)	2,622	13,76	3,28; 57,64	<0,001
Crise álgica	2,137	8,48	1,39; 51,57	0,020
Constante	- 3,373	0,034	.	0,001

As pacientes com HbSS têm 13,8 vezes mais chance de ter RN pré-termo do que as de genótipo SC. Os limites de confiança vão de 3,3 vezes a 57,6 vezes. Ajustado para a variável do genótipo, a ocorrência de crise álgica, independente de ser SS ou SC, leva ao risco de 8,5 vezes maior (limites de confiança a 95% 1,4 a 51,6) do que pacientes que não têm crise álgica durante a gestação. Os limites de confiança são amplos, provavelmente porque a amostra é pequena. As demais variáveis não alcançaram significado estatístico, porque elas associam-se, verdadeiramente, com o fator principal SS *versus* SC.(TABELA 11).

6 DISCUSSÃO

Gestantes com DF têm aumento da mortalidade e morbidade materna e fetal. A DF, por ser doença multissistêmica, leva a alterações crônicas em vários sistemas que influenciam a evolução da gestação, como a disfunção renal, hipertensão pulmonar, colelitíase, necrose avascular do fêmur e úlcera de membros inferiores. A esplenectomia, que ocorre principalmente nas pacientes com HbSS, as tornam susceptível a infecções por germes encapsulados. O hiperesplenismo que ocorre nas formas heterozigotas é acompanhado de plaquetopenia, que deve ser monitorada durante a gestação.

Na DF, as formas mais estudadas são a homozigótica HbSS e a heterozigótica HbSC, uma vez que são as mais frequentes. São estudadas separadamente, porque a paciente com HbSS é mais sintomática, com complicações crônicas mais frequentes e com maior morbidade e mortalidade do que a paciente com HbSC. Existem poucos estudos na literatura que avaliam as pacientes com HbSC durante a gestação, a maioria deles realizados apenas com pacientes HbSS. Sun *et al.*, em 2001, publicaram um estudo com 127 gestantes com DF, sendo 58 pacientes com HbSC e 69 pacientes com HbSS, comparadas, separadamente, com um grupo controle formado por pacientes com HbAA. Eles encontraram que as pacientes com HbSS e HbSC, quando comparadas com o grupo controle, apresentaram mais risco de CIUR, internação hospitalar e infecção pós-parto. Os autores também mostraram que as pacientes com HbSS apresentam maior risco de RN com baixo peso, prematuridade, parto pré-termo e rotura prematura pré-termo de membranas quando comparadas com o grupo controle. Entre as pacientes com DF, HbSS e HbSC, ocorreu diferença significativa entre a porcentagem de transfusão e a frequência de crises algicas. Eles concluíram que, nas últimas décadas, ocorreu melhora nos cuidados das pacientes com DF, com diminuição significativa da mortalidade materna e perinatal, mas a gestação nesse grupo de pacientes mantém-se com risco de múltiplas complicações maternas e fetais, sendo necessário acompanhamento especializado de todas as pacientes com DF durante a gestação.

Os trabalhos de DF durante a gestação mostram resultados conflitantes em relação às complicações obstétricas, como trabalho de parto pré-termo, pré-eclampsia,

descolamento prematuro de placenta e placenta prévia, mas, em relação aos resultados fetais, como prematuridade, baixo peso ao nascer, mortalidade fetal e neonatal e admissão em unidade de cuidados neonatais, os achados são concordantes em que são mais frequentes nesse grupo de pacientes.

Também em nosso estudo não ocorreu diferença entre os grupos em relação às complicações obstétricas, mas encontramos maior taxa de prematuridade (44,8%), baixo peso ao nascer (18,3%) e admissão na UNCP (29,3%) entre as mulheres com DF, sendo esses achados mais frequentes nas pacientes com HbSS.

As complicações hematológicas maternas, como a piora da anemia, STA e as crises álgicas, tornam-se mais frequentes, decorrente das alterações fisiológicas da gravidez, aumentando a mortalidade. Em nosso estudo, os eventos vasoclusivos, como STA (18,3%) e crise álgica (71,7%), foram frequentes. A queda da Hb, que ocorreu durante a gestação, não justificou hemotransfusão. Nas pacientes com HbSS, essa queda foi inferior a 1g/dL quando avaliamos as medianas das Hb médias durante a gestação e a Hb basal prévia à gestação. Nas pacientes com HbSC, a queda da Hb foi de aproximadamente 1,4 g/dL. Esses resultados podem ser justificados pelo acompanhamento de pré-natal, com avaliação do nível de ferritina, com o objetivo de prevenir associação com anemia ferropriva, bem como pelo diagnóstico e tratamento precoce dos eventos vasoclusivos.

A STA, que é caracterizada por novo infiltrado pulmonar no raio x de tórax associado à febre, tosse e hipoxemia, é evento agudo de alta mortalidade materna. É difícil distinguir da pneumonia, que pode coexistir com a STA. As complicações pulmonares ocorreram em 18,3% das pacientes no nosso estudo. Esses resultados confirmam os achados da literatura, que mostram uma taxa que varia de 11% a 20% (AL JAMA *et al.*, 2009; SERJEANT *et al.*, 2004). Entre as pacientes com HbSC de nosso estudo, algumas apresentaram seu primeiro episódio de dor e STA durante a gestação. Não ocorreu diferença significativa em relação à STA entre os dois grupos HbSS e HbSC. Esses resultados justificam o acompanhamento das pacientes com HbSC em serviços de profissionais especializados em gestação de alto risco feito para as pacientes com anemia falciforme (HbSS).

As crises álgicas foram a principal causa de internação entre as pacientes estudadas, com uma frequência de 71,7%, sendo 25 gestações em pacientes com HbSS e 18 gestações em paciente com HbSC ($p = 0,045$), com diferença significativa entre os grupos. A literatura mostra uma taxa que varia de 25,3% a 47% em estudos retrospectivos. As pacientes, geralmente durante a gestação, experimentam piora das crises álgicas, devido ao aumento da demanda metabólica, do estresse, da atividade das moléculas de adesão e do estado pró-coagulante. Em nosso estudo, 41 pacientes (66,1%) relatavam crises álgicas no ano anterior, o que pode justificar a nossa alta taxa de crise álgica durante a gestação. Outro fato que pode ter contribuído para esse achado é o acompanhamento em nosso estudo ter sido prospectivo, realizado em centros de referência, favorecendo, portanto a identificação do episódio em tempo real, evitando, com isso, um viés de memória que pode estar presente durante coleta de dados de forma retrospectiva.

Na população estudada, 56,7% das pacientes necessitaram de transfusão de sangue por indicação hematológica e/ou obstétrica. Quando esse dado é comparado aos dados da literatura, observa-se que as taxas encontradas foram superiores. Elas variam de 32% (YU *et al.*, 2009) a 48,9% (RAJAB *et al.*, 2006)⁸². É importante destacar que, no presente estudo, a terapia transfusional foi realizada apenas por indicação obstétrica e hematológica, seguindo as orientações do estudo publicado, em 1988, por Koshy *et al.* Nesse estudo, os autores, entre janeiro de 1979 a março de 1986, acompanharam 72 pacientes com anemia falciforme, que foram randomizadas em dois grupos: o primeiro recebeu transfusão profilática e o segundo recebeu transfusão somente por indicação obstétrica ou hematológica. Não existiu diferença significativa nos resultados obstétricos entre as mães que receberam transfusão profilática e as que não receberam, assim como para o resultado perinatal entre os dois grupos. Em relação às complicações relacionadas à DF, só foi significativo o número de pacientes com crise álgica. Os autores concluíram que o aumento do custo, o número de hospitalizações e o risco de aloimunização são desvantagens para o uso profilático de transfusão durante a gestação e que a mesma não está indicada durante a gravidez. No nosso estudo, o esquema de hipertransfusão foi mantido quando esse era indicado previamente à gestação, como para prevenção secundária do AVEi que ocorreu em duas pacientes com HbSS. No presente estudo, a elevada taxa de cesariana pode justificar a taxa de

hemotransfusão, uma vez que ela é indicada antes da realização do parto, com o objetivo de prevenir eventos vasoclusivos, devido à maior perda de sangue que ocorre no parto transabdominal.

A taxa de cesariana foi de 69,0%, sendo superior à relatada em outros estudos, como os de Rajab *et al.* (2006), em torno de 19%, e 43% no estudo de Yu *et al.* (2009). Serjeant *et al.* (2004) não encontraram diferença estatística significativa entre as taxas de cesariana e parto vaginal, quando comparadas às pacientes com HbAA. No nosso estudo, as intercorrências fetais devido a complicações maternas constituíram o principal grupo de indicações de interrupção da gestação, contribuindo para o aumento da taxa de cesariana. Outro fator a ser lembrado é que em todas as pacientes com necrose avascular da cabeça do fêmur, 11 pacientes, (19%) foi realizada cesariana eletiva, seguindo orientação de serviço de hematologia.

A taxa de internação materna em UTI foi de 18,3%, refletindo a vigilância realizada no acompanhamento prospectivo rigoroso dessas pacientes. A maioria das indicações foi por complicações hematológicas, sendo STA a mais frequente, o que confirma dados da literatura, como mostrado no estudo de Al Jama *et al.* (2009), que teve uma taxa de 17,3%.

Entre as comorbidades avaliadas, nove pacientes apresentaram macroalbuminúria (>300mg) em urina de 24 horas, anterior à 20ª semana de gestação e na ausência de crise algica. Nas pacientes com DF, existe uma dificuldade de realizar diagnóstico de pré-eclampsia, pois, durante um evento vasoclusivo agudo ocorre aumento de PA e alteração de enzimas hepáticas, simulando um quadro de pré-eclampsia grave ou síndrome HELLP. Logo, o diagnóstico de pré-eclampsia deve ser feito com cautela e na ausência de um evento agudo de vasoclusão da DF. Na população estudada, foi identificada a presença de macroalbuminúria em 15% das gestações, antes da 20ª semana, o que justifica avaliar a função renal dessas pacientes no início do pré-natal, através da realização da proteinúria de 24 horas, já que, além da identificação do comprometimento renal, o conhecimento dos níveis de proteinúria prévia evita diagnóstico equivocado de pré-eclampsia na gestação mais avançada.

Outro fato a ser lembrado é que as pacientes com lesão renal prévia à gestação apresentam fator de risco para pré-eclampsia com isso, a detecção quantitativa da proteinúria facilita sobremaneira o diagnóstico da pré-eclampsia nos casos de elevação brusca da proteinúria na segunda metade da gestação, quando há ausência de crise vasclusiva. Consideramos também que a proteinúria pode ser um marcador utilizado para selecionar gestantes que possam se beneficiar com o uso profilático de baixas doses de aspirina e/ou suplementação de cálcio, medidas sabidamente eficientes na redução da ocorrência de pré-eclampsia em gestações de alto risco. No nosso estudo não utilizamos baixas doses de aspirina e/ou suplementação de cálcio com o objetivo de prevenir pré- eclampsia.

Na revisão bibliográfica, não foram identificados estudos que realizaram a avaliação da proteinúria em gestantes antes da 20ª semana de gestação. Entretanto, em 2006, Guasch *et al.* estudaram 300 pacientes, mulheres e homens, sendo 184 com HbSS e 116 com HbSC, HbSD e HbS , com o objetivo de avaliar a lesão glomerular através da proteinúria de 24 das pacientes com DF. Os autores encontraram que, entre as pacientes com HbSS e idade superior a 20 anos, 26% apresentaram macroalbuminúria. Já entre as outras formas de DF, as pacientes apresentaram microalbuminúria em 10% dos casos.

A realização do exame de proteinúria de 24 horas em todas as pacientes antes da 20ª semana de gestação neste estudo pode justificar a baixa taxa de pré-eclampsia em nossa população, uma vez que permitiu o diagnóstico mais preciso da patologia, realizado na ausência de evento vasclusivo, com o surgimento ou piora da proteinúria, associados à PA \geq 140X90 mmHg. A taxa de pré-eclampsia (8,6%) não apresentou diferença significativa quando comparada com as pacientes sem DF (10,9%), confirmando achados de Sun *et al.* (2001) e Serjeant *et al.* (2004).

A taxa de infecção urinária no grupo estudo foi de 30%. Essa intercorrência foi mais prevalente no grupo de gestantes com HbSC, apresentando diferença estatística significativa quando comparadas com as pacientes do grupo controle ($p < 0,001$). O rastreamento universal para ITU, realizado através da urocultura, que é orientado a todas as gestantes, deve ser feito sempre nas pacientes com DF. Alguns autores indicam que, neste grupo de pacientes, seja realizado o exame mensalmente, com o

objetivo de diagnosticar e tratar a bacteriúria assintomática, evitando sepse de foco urinário. No nosso protocolo, a urocultura é realizada mensalmente. Nos estudos publicados, a taxa de infecção urinária foi menor, variando de 12,9%⁸² (RAJAB *et al.*, 2006) a 19% (YU *et al.*, 2009), entretanto, esses autores consideram apenas infecção urinária sintomáticas na análise de seus dados.

A infecção puerperal ocorreu em duas gestantes (3,3%), ambos os casos após cesariana. A baixa frequência de infecção puerperal, quando comparada à literatura que mostra uma taxa em torno de 17,6%(AL JAMA *et al.*, 2009), é, provavelmente, secundária à assistência do pré-natal, com o tratamento da infecção urinária e das vias aéreas superiores quando presentes, assim como, a assistência ao parto, com equipe diferenciada, tempo cirúrgico reduzido e técnica apurada que são, sabidamente, fatores capazes de reduzir as infecções puerperais. Nenhuma paciente apresentou infecção de parede, mesmo considerando nossas altas taxas de cesariana.

O trabalho de parto pré-termo ocorreu em três gestações (duas no grupo HbSS e uma no grupo HbSC), não apresentando diferença significativa quando comparada ao grupo controle, mesmo com a presença de ITU. Esses resultados, provavelmente, devem-se ao encaminhamento precoce das pacientes com DF, através de um trabalho em conjunto com o serviço de hematologia, propiciando início precoce da assistência pré-natal e ao rigoroso acompanhamento dessas gestantes. Essas pacientes foram acompanhadas prospectivamente, seguindo um protocolo de assistência a pacientes com DF, que foi elaborado em meados de 2009, em conjunto com o Hemominas.

A trombose venosa profunda, confirmada por duplex scan, ocorreu em quatro gestações (6,7%) de pacientes com HbSS e nenhum caso ocorreu nas pacientes com HbSC. Rajab *et al.*, em 2006, ao estudarem pacientes com HbSS durante a gestação, encontraram uma taxa de 1,2%⁸². Com o objetivo de justificar nossos achados, outros fatores de risco para TVP, como as trombofilias hereditárias poderiam ser pesquisadas.

Trabalhos publicados na literatura mostram aumento na taxa de descolamento prematuro de placenta (DPP) e placenta prévia (PP) em pacientes com DF, em relação às pacientes sem DF, o que não foi confirmado em nosso estudo, já que não ocorreu nenhum caso de DPP ou PP. Uma das hipóteses que pode justificar nossos achados é o pequeno tamanho da nossa amostra. Rajab *et al.* (2006) encontraram uma taxa de DPP de 2,2% em um grupo estudo formado por 351 gestantes com anemia falciforme⁸².

Um trabalho publicado em 2011, na Jamaica, realizado no período de 1998 a 2007, mostrou que as pacientes com DF apresentam 7 a 11 vezes mais chance de morrer do que as pacientes sem DF⁸³. No presente estudo, ocorreram dois óbitos maternos por complicações hematológicas, sendo ambos secundários à STA, confirmando a alta taxa de mortalidade materna descrita na literatura. A taxa de mortalidade materna foi muito superior a encontrada nas pacientes sem DF. Estes dados sugerem que estas pacientes devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar com experiência em acompanhamento de gestantes com DF com o objetivo de diagnosticar precocemente as complicações hematológicas, clínicas e obstétricas tentando diminuir as taxas de mortalidade nesse grupo de pacientes .

A prematuridade, definida com idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas, ocorreu em 44,8% das gestações, sendo 71,4% delas em pacientes com HbSS, 20,0% em pacientes com HbSC, 14,1% do grupo controle, com diferença significativa entre os grupos, confirmando os achados dos trabalhos anteriores. Serjeant *et al.*, em 2004, mostraram uma taxa de prematuridade de 44% em estudo prospectivo com pacientes com HbSS. No nosso estudo, a média de idade gestacional no grupo de HbSS foi de 34 semanas e, no grupo de HbSC, de 38 semanas. Sun *et al.*, em 2001, encontraram uma idade gestacional média de 34 semanas nas pacientes com HbSS. Serjeant *et al.* (2004) encontraram uma idade gestacional média de 37semanas. No nosso estudo, 51 partos ocorreram após 34 semanas de gestação, o que provavelmente reflete a assistência pré-natal intensiva, permitindo diagnóstico precoce de complicações fetais, nitidamente secundárias à patologia materna. Esse cuidado especializado, precoce e prospectivo, pode alterar o padrão de abortamentos e natimortalidade para prematuridade tardia, sem aumentar a taxa de mortalidade neonatal.

Na UNCP, foram admitidos 17 (29,3%) RN, sendo 15 prematuros e dois a termo. O primeiro RN a termo foi admitido por restrição do crescimento fetal e hipoglicemia, e o segundo, por sofrimento fetal agudo pós-cesárea de urgência, em paciente que apresentava quadro grave de vaso oclusão e lesão hepática. Yu *et al.* (2009) encontraram uma taxa de admissão na UNCP de 15% (11 pacientes), sendo a principal indicação a prematuridade(oito pacientes), e não encontraram diferença em relação à admissão na UNCP quando as pacientes com HbSS (18%) e HbSC (13%) foram comparadas entre si. Em nosso estudo, também não ocorreu diferença estatística significativa quando os grupos de pacientes com HbSS e HbSC foram comparados, mas sim tendência a significância ($p=0,05$) com uma chance 3,17 vezes maior nas pacientes com HbSS. Nossa principal indicação de admissão na UNCP foi por prematuridade, em concordância com a literatura revisada.

Os fetos pequenos para idade gestacional ocorreram em 18,3% das pacientes do grupo estudo. Esses achados confirmam os dados da literatura que mostram uma taxa que varia de 18,1% (YU *et al.*, 2009) a 30,7% (Sun *et al.*, 2001). No nosso estudo, não ocorreu diferença significativa entre os grupos de pacientes com HbSS e HbSC, confirmando os achados de Yu *et al.* (2009).

Na literatura, a taxa de natimortalidade varia de 4,9% (AL JAMA *et al.*, 2009) a 7,1% (SERJEANT *et al.*, 2004), entretanto, o último estudo inclui os casos de abortamento no cálculo da taxa de natimortalidade. Se excluídos esses casos (30 no total), a taxa passa a ser de 11,1%. A taxa de mortalidade perinatal varia de 7,8% (AL JAMA *et al.*, 2009) a 18,7% (AFOLABI *et al.*, 2009)⁸⁴. No nosso estudo, encontramos uma taxa de natimortalidade de 1,7% (um caso), neomortalidade de 3,4% (dois casos) e a taxa de mortalidade perinatal foi de 5%. A menor taxa de mortalidade perinatal no nosso estudo é, possivelmente, consequência da vigilância intensiva do crescimento e bem-estar fetal, determinando a interrupção da gestação em momento oportuno. Isso é corroborado em nosso estudo com os resultados que mostram aumento da taxa de prematuridade, sem aumentar a neomortalidade.

A prematuridade é ainda, em nosso meio, a principal causa de mortalidade neonatal, além de ser considerada a principal determinante de déficit neurocognitivo na

infância. Em nosso estudo, foi um importante achado, dado a sua frequência. Isso justificou, na nossa visão, uma análise mais apurada dessa variável, com o objetivo de identificar os fatores a ela relacionados. Para tanto, realizamos análise uni e multivariada, buscando um modelo estatístico que explicasse esse achado.

O modelo foi realizado apenas com as pacientes com DF, para avaliação da prematuridade. As variáveis que apresentaram resultado estatisticamente significativo após regressão logística multivariada foram: genótipo e crise álgica. As pacientes com HbSS apresentaram chance 13 vezes maior de parto pré-termo, mas, quando elas apresentam crise álgica, esse risco aumenta para 22 vezes, uma vez que as pacientes com DF, independente do genótipo, quando evoluem com crise álgica durante a gestação, apresentam oito vezes maior chance de parto pré-termo. A STA, no nosso estudo, mostrou forte associação com a crise álgica, uma vez que todas as pacientes com STA apresentaram crise álgica em algum momento da gestação, perdendo sua força de associação na análise multivariada. As variáveis leucometria e plaquetometria basal apresentam associação com o genótipo, sendo as plaquetas e os leucócitos mais elevados nas pacientes com HbSS. Serjeant *et al.* (2004), ao avaliarem os fatores que relacionavam peso ao nascimento, encontraram associação com a ocorrência de crise álgica e de ITU. Nesse estudo, o número de eventos apresentou relação direta com a diminuição do peso ao nascimento. Esses resultados sugerem que o tratamento da crise álgica deve ser iniciado precocemente, de maneira efetiva e segura, com o objetivo de diminuir os efeitos deletérios para o feto em relação ao baixo peso e à prematuridade.

Durante os eventos vasoclusivos, ocorre hipoxemia materna de forma aguda que pode causar alteração na vitalidade fetal e parto prematuro. A prematuridade foi tardia, porque esses eventos são mais frequentes no terceiro trimestre da gestação. Porém, para confirmar nossos achados, mais estudos da vitalidade fetal deverão ser realizados durante os eventos vasoclusivos. Nossos achados sugerem que, durante um evento vaso oclusivo, a vigilância do bem-estar fetal deve ser intensificada, com realização de perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria fetal.

Os RN que apresentaram alteração no crescimento, denominados de PIG, no grupo de pacientes com DF, não apresentaram relação com a prematuridade ($p=0,693$).

Esse achado sugere que a alteração de crescimento não interfere na frequência de prematuros no nosso estudo. Concluímos que os fetos que apresentaram restrição do crescimento preservaram a vitalidade fetal, o que permitiu que eles atingissem o termo para interrupção da gestação.

7 CONCLUSÃO

Comparando a evolução clínica da gestação em mulheres com DF e em um grupo controle sem doença, observamos aumento da morbimortalidade naquele grupo de gestantes. Destaca-se que, em relação aos resultados maternos, a trombose venosa profunda e o óbito ocorreram apenas nas mulheres do grupo estudo, havendo tendência à significância para a mortalidade materna. Evidenciou-se também que as gestantes com DF apresentaram maior chance de parto cesariana.

Em relação aos resultados perinatais, a prematuridade foi mais frequente nas mulheres com DF, sendo mais prevalente no subgrupo de HbSS. A média de peso ao nascimento, a ocorrência de PIG e a admissão do RN em UNCP foi menor entre os RN do grupo com DF. Entretanto, a mortalidade perinatal foi semelhante nos dois grupos.

Entre as gestantes com DF, registraram-se as seguintes complicações hematológicas, infecciosas e obstétricas, por ordem de frequência:

- infecção pós-parto e pós-aborto 3,3%
- trabalho de parto pré-termo 5,2%
- sepse 6,7%
- pré-eclampsia 8,6%
- STA 18,3%
- infecção urinária 30,0%
- hemotransfusão 56,7%
- crise álgica 71,7%

Observou-se que as crises álgicas foram mais frequentes entre as pacientes do subgrupo HbSS, assim como a necessidade de hemotransfusão.

As variáveis, genótipo e crise álgica apresentaram relação com a prematuridade no nosso estudo.

REFERÊNCIAS

- 1 Rappaport VJ; Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2004; 31(2): 287. 317
- 2 Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T. Sickle cell anemia in the female patient. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(5), 343-352
3. Rogers DT, Molokie R. Sickle cell disease in pregnancy. *Obstetrics Gynecology Clinics of North America* 2010; 37(2): 223. 237
- 4 ACOG practice Bulletin. Hemoglobinopatias in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109(1).
- 5 Naoum.P. C. Histórica dos cem anos da descoberta da anemia falciforme. Disponível em: <[http://: www.ciencianews.com.br](http://www.ciencianews.com.br)> Acesso em: nov. 2011
- 6 Wilson M. Hemoglobinopathy and sickle cell disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2010; 10(1): 24-28
- 7 MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Coordenação de hemoderivados*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/doenca_falciforme_Novais_pop_negra.pdf> Acesso em: nov. 2011.
- 8 Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: mutação genética a insuficiência de múltiplos órgãos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2007; 29(3): 207-214
- 9 Telen MJ. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology*. 2007; 84-90,
- 10 Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789) 373. 376
- 11 De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr et al. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation. Nitric oxide

selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *The Journal of Clinical Investigation*. Jul. 1995; 96(1): p. 60-68

12 Doherty DH, Doyle MP, Curry SR, Vali RJ, Fattor TJ, Olson JS et al. Rate of reaction with nitric oxide determines the hypertensive effect of cell-free hemoglobin. *Nature Biotechnology* 1998; 16(7): 672-676

13 Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine and new research directions. *American Journal of Hematology* 2009; 84(9): 618-625

14 Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nature Medicine* 2002; 8(12): 1383-1389

15 Gladwin MT, Vichinsky E. Mechanisms of disease pulmonary complications of sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(21): 2254-2265

16 Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, Soper DE. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006; 194(5): 1366-1370

17 Tita AT, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ.. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110(5): 1113-1119

18 Litos M, Sarris I, Bewley S, Seed P, Okpala I, Oteng-Ntim E. White blood cell count as a predictor of severity of sickle cell disease during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 133(2): 169-172

19 Goldman L, Ausiello D. *Cecil: tratado de medicina interna*. ed. 22. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

20 Santiago E , Erichsen LG, Faria RMD, Santos SME. *Medicina laboratorial para o clínico*. Belo Horizonte: Coopmed, 2009.

- 21 Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al .Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *American Journal of Hematology* 2010; 85(1); 6-13
- 22 Bhalla M, Abboud MR, McCloud TC, Shepard JA, Munden MM, Jackson SM,et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: CT evidence of microvascular occlusion. *Radiology* 1993; 187(1): 45-49
- 23 Lisbona R, Derbekyan V, Novales-diaz JA. Scintigraphic evidence of pulmonary vascular occlusion in sickle cell disease. *Journal of Nuclear Medicin* 1997; 38(7): 1151. 1153
- 24 Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clinical of Gastroenterology Hepatology* 2010; 8 (6): 483-489
- 25 Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, et al . The radiology manifestations of sickle cell disease. *Clinical radiology* 2007; 62(6): 528-538
- 26 Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2005; 19(5):957-973
- 27 Naoman SG, Nouraie M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Annals of Hematology* 2010; 89: 61-66
- 28 Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17(8): 2228. 2235
- 29 Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G, et al . Guidelines for diagnosis and treatment of secondary iron overload in patients with congenital anemia. *Klinische Pädiatrie* 2010; 222(6) 399-406
- 30 Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion* 2001; 41(3): 323-328
- 31 Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997; 37(4): 382-392

- 32 Kobak AJ, Stein PJ, Daro AF, Sickle cell anemia in pregnancy: a review of literature and six report cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* .1941; 41: 811-823
- 33 Ricks PJr. Further experience with exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968; 100(8): 1087-1091
- 34 Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease: a randomized cooperative study. *The New England Journal of Medicine* 1988; 319(22): 1447-1452
35. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and hematology clinic. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 29(6):512-516
- 36 Goldberg CA. The ferrohemoglobin solubility test: its accuracy and precision together with values found in the presence of some abnormal hemoglobins. *Clinical Chemistry* 1958; 4(2): 145-149
- 37 Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 184(6) 1127. 1130
- 38 Rahimy MC, Gangbo A, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, Alihonou E.. Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in an African setting. *Blood* 2000; 96(5): 1685. 1689
- 39 Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in University Hospital, Eastern Saudi Arabia. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009; 280(5): 794-797
- 40 Hassel, K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematology/Oncology Clinics of North Americ* 2005; 19(5): 903-916
- 41 Cines DB, Pollak ES, Buck C.A, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91(10): 3527-3561.

42 Wang X, Seaman C, Paik M, Chen T, Bank A, Piomelli S. Experience with 500 prenatal diagnoses of sickle cell diseases: the effect of gestational age on affected pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis* 1994; 14(9): p851. 857

43 Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M.. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(6): p1278-1285

44 Seoud MA, Cantwell C, Nobles G, Levy DL. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle C hemoglobinopathies. *American Journal of Perinatology*. 1994; 11(3): p187. 191

45 Simms-Stewart D, Thame M, Hemans-Keen A, Hambleton I, Serjeant GR. Retained placenta in homozygous sickle cell disease. *Obstetrics and Gynecology* May. 1994; 114(4): p825-828

46 Koshy M, Chisum D, Burd L, Orlina A, How H. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *Journal of Clinical Apheresis*. 1991; 6(4): p230-233

47 Brown AK, Sleeper LA, Pegelow CH, Miller ST, Gill FM, Waclawiw MA. The influence of infant and maternal sickle cell disease on birth outcome and neonatal course. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 1994; 148(11); 1156. 1162

48 Thame M, Lewis J, Trotman H, Hambleton I, Serjeant G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics*. Sep. 2007; 120(3): p686-693

49 Anyaegbunam A, Gauthier MM, Merkatz I. Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Oct. 1991; 165(1): p1081. 1083

50 Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Blood transfusion in pregnancies complicated by maternal sickle cell disease: effects on blood rheology and uteroplacental Doppler velocimetry. *Clinical and Laboratory Hematology*. Sep. 1994; 16(3): p253. 259

51 MANAGEMENT of sickle cell disease in pregnancy. *RCOG Green-top, Guideline*, London, n. 61, Jul. 2011

52 Wethers DL. Sick cell disease in childhood: part I - laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *American Family Physician* 2000; 62(5): 1013. 1028

53 Yaster M, Kost-byerly S, Maxwell LG. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America*, Baltimore 2000; 47, (3): 699. 710,

54 GUIDELINES for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2000; 120(5): 744. 752

55 UPDATE on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *ACOG Committee Opinion on Obstetric Practice Corporate* 2009; 114(2) 398-400

56 Kaltenbach K, Berghell AV, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy: effects and management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1998; 25 (1): 139. 151

57 Kempe A, Rösing B, Berg C, Kamil D, Heep A, Gembruch U, et al. First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; 29(2): 226. 228

58 Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus b19 infection. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109(1): 42-47

59 Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *American Journal of Hematology* 2010; 85(6): 403-408

60 Rogers ZR. Review: clinical transfusion management in sickle cell disease. *Immunohematology* 2006; 22(3): 126-131

61 KHOURY R, ABOUD MR. Stem-cell transplantation in children and adults with sickle cell disease: an update. *Expert Review of Hematology* 2011; 4 (3): 343-351

62 Trampont P, Roudier M, Andrea AM, Nomal N, Mignot TM, Leborgne-Samuel Y, et al. The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying in vivo functional adjustments to hypoxia in humans. *Human Pathology* 2004; 35(11): 1353-1359

63 Shaamash AH, Elsonosy ED, Zakhari MM, Radwan SH, El-Dien HM. Placental nitric oxide synthase (NOS) activity and nitric oxide (NO) production in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001; 72(2): 127. 133

64 Billett HH, Langer O, Regan OT, Merkatz I, Anyaegbunam A. Doppler velocimetry in pregnant patients with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology* 1993; 42(3): 305. 308

65 Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008 ; 199(2): 125 e 1-125 e 5

66 Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *Journal of National Medical Association* 2009; 101(10): 1046-1051

67 Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365(1): 44-53

68 Constance FMD The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Therapeutic Apheresis* 2002. 6(1): 24-31

69 Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *The New England Journal of Medicine* 1991; 325(1): 11-6

70 Ballas, S. K. Sickle cell anemia with few painful crises is characterized by decrease red cell deformability and increase number of dense cells. *American Journal of Hematology* 1991; 36(2); 122-30

71 MARTIN JJ, MOORE GP. Pearls, pitfalls and updates for pain management. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1997; 15(2): 399-415,

72 Embury SH, Garcia JF, Mohandas N, Pennathur-Das R, Clark MR. Effects of oxygen inhalation on endogenous erythropoietin kinetics, erythropoiesis and properties of blood cells in sickle cell anemia. *The New England Journal of Medicine* 1984; 311(5) 291-295

73 Faron G, Corbisier C, Tecco L, Vokaer A. First sickle cell crisis triggered by induction of labor in a primigravida. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 94(2): 304-306

74 Ladipo OA, Falusi AG, Feldblum PJ, Osotimehin BO, Otolorin EO, Ojengbede OA. O. Norplant use by women with sickle cell disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1993; 41(1): 85-87

75 Nascimento, ML, Ladipo AO, Coutinho E. Norethisterone acetate contraceptives implant use by women with sickle cell disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998; 64 (4): 433-438

76 Stephen G, Brechin S, Glasier A. Medical eligibility criteria for contraceptive use. *Contraception* 2008; 78(4): 300-308

77 Legardy JK, Curtis KM. Curtis progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 195-204

78 Howard R, Lillis C, Tuck SM. Contraceptives, counseling and pregnancy in women with sickle cell disease. *BMJ* 1993; 306(6894): 1735-1737

79 Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32; 793-800

80 Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al . A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108(2): 1-7

81 Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States. *Pediatrics* 2010; 125(2): 214-224

82 Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, Ajami AA. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93(2):171-5.

83 Asnani MR, McCaw-Binns AM, Reid ME. Excess risk of maternal death from sickle cell disease in Jamaica: 1998-2007. *PLoS One* 2011;6(10):e26281

84- Afolabi BB, Iwuala NC, Iwuala IC, Ogedengbe OK. Morbidity and mortality in sickle cell pregnancies in Lagos, Nigeria: a case control study. *J Obstet Gynaecol.* 2009; 29(2): 104-6.

ANEXOS