

## ARTIGO DE REVISÃO

## GESTAÇÃO EM PACIENTES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME

## PREGNANCY IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA

Cairo Soares da Silva<sup>1</sup>, Verônica Andressa Ortega Coelho<sup>2</sup>.

## RESUMO

A anemia falciforme é a doença hereditária mais comum no Brasil, com estimativa de nascimento em torno de 3.500 crianças com doença falciforme (DF) e 200.000 com traço falciforme. A gestação na DF está associada a um aumento de complicações clínicas materno-fetais. A gravidez pode agravar a doença com piora da anemia e aumento da frequência e gravidade das crises algicas e infecções, além de interferir na evolução normal da gestação. Os riscos materno-fetais incluem: aumento das crises vaso-oclusivas no pré e pós-parto, infecções do trato urinário, complicações pulmonares, anemia, pré-eclâmpsia e até óbito. Por tudo isso, o acompanhamento do pré-natal deve ser diferenciado e iniciado o mais precocemente possível visando diminuir a incidência de complicações e tratá-las adequadamente. Além disso, a adoção de condutas adequadas se torna um ponto fundamental durante intercorrências típicas da gestação em DF. Em conjunto, todas essas medidas possibilitam a redução da morbidade e mortalidade materno-fetais nos casos de gestações em portadoras de anemia falciforme.

**Palavras-chave:** Falciforme; Gestação; Pré-natal; Anemia.

## ABSTRACT

Sickle cell anemia is the most common hereditary disease in Brazil, with estimated birth around 3,500 children with sickle cell disease (SCD) and 200,000 with sickle cell trait. The DF in pregnancy is associated with increased maternal fetal clinical complications. Pregnancy can worsen the disease with worsening anemia and increased frequency and severity of painful crises and infections, in addition to interfering in the normal course of pregnancy. The maternal fetal risks include: increased vaso-occlusive crises before and after childbirth, urinary tract infections, pulmonary complications, anemia, preeclampsia and even death. For all these reasons, monitoring of prenatal care should be differentiated and started as early as possible in order to decrease the incidence of complications and treat them appropriately. In addition, the adoption of appropriate behavior becomes a key point during typical complications of pregnancy in DF. Taken together, all these measures allow the reduction of morbidity and maternal-fetal mortality in cases of pregnancies in women with sickle cell anemia.

**Keywords:** Sickle Cell ; pregnancy ; prenatal; anemia.

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Silva CS, Coelho VAO (2018) Gestação em pacientes portadoras de anemia falciforme. Revista de Patologia do Tocantins, 5(4): 64-69.

**Instituição:** <sup>1</sup>Médica residente em ginecologia e obstetrícia, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; <sup>2</sup>Médica Ginecologista e Obstetra, Hospital e Maternidade Dona Regina Siqueira Campos, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Cairo S. da Silva; soarescairo@gmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 09 de dezembro de 2018.

**Direitos Autorais:** © 2018 Silva et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## INTRODUÇÃO

A hemoglobinopatia da anemia falciforme (AF) tem ampla distribuição através do globo, sendo a doença de herança monogênica mais comum no Brasil e no mundo.<sup>1</sup> A causa da doença é uma mutação no ponto da globina beta da hemoglobina, originando no lugar da hemoglobina A (HbA) uma hemoglobina mutante, denominada hemoglobina S (HbS). A denominação AF é reservada para a forma da doença que ocorre em homozigose (SS), ou seja, a criança recebe de cada um dos pais um gene para hemoglobina S. Quando recebe de um dos pais um gene para hemoglobina S e do outro um gene para hemoglobina A, ela é apenas portadora do traço falciforme, o que não acarreta nenhuma sintomatologia clínica e só tem importância para aconselhamento genético e em situações especiais, como na gravidez.<sup>2</sup>

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.<sup>1</sup> No Brasil, a distribuição da doença falciforme está dispersa na população de forma heterogênea, sendo os estados como Bahia, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Maranhão e Pernambuco os de maior prevalência da doença por terem uma população com maior concentração de afro descendentes.<sup>3</sup>

A gravidez é uma situação especial potencialmente grave para as pacientes com doença falciforme, visto que o surgimento de complicações clínicas relacionadas a doença ocorrem com maior frequência no estado gestacional.<sup>2</sup>

Esta revisão aborda os desafios na gestação em pacientes portadoras de AF com ênfase nos cuidados necessários para essas pacientes, objetivando explicar sobre a doença, apresentar o manejo correto no pré-natal dessas gestantes e discutir as principais condutas a serem tomadas frente a situações específicas de importante frequência: as crises vaso oclusivas e a hipertensão pulmonar, tendo em vista as grandes chances de agravamento das crises durante este período, que culminam tanto na evolução normal da gestação, quanto nas taxas de mortalidade perinatal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Levantamento bibliográfico sistematizado através da análise crítica de literaturas especializadas presentes em livros, guidelines, consensos e periódicos na língua inglesa e portuguesa publicados em base de dados Medline PubMed (US. National Library of Medicine National Institutes of Health, USA), SciELO Brazil (Scientific Eletronic Library Online) e BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Com isso, consolidou-se uma revisão bibliográfica e discussão acerca da temática da gestação em pacientes com anemia falciforme, apresentando conteúdo pertinente aos objetivos deste trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Anemia falciforme e repercussões clínicas

A anemia falciforme é a doença hereditária mais comum no Brasil. A causa da doença é uma mutação no ponto

da globina beta da hemoglobina, originando no lugar da hemoglobina A (HbA) uma hemoglobina mutante, denominada hemoglobina S (HbS). Em determinadas situações, estas moléculas alteradas podem sofrer polimerização com falcização (assumindo formato de foice, daí a origem do nome) das hemácias, ocasionando o encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômeno de vasooclusão, episódios de dor e lesão de órgãos.<sup>1</sup>

A denominação anemia falciforme é reservada para a forma da doença que ocorre em homozigose (SS), ou seja, a criança recebe de cada um dos pais um gene para hemoglobina S. Quando recebe de um dos pais, um gene para hemoglobina S e do outro, um gene para hemoglobina A, ela é apenas portadora do traço falciforme.<sup>1</sup>

A alteração fisiopatológica na AF é representada pela substituição de uma única base no códon 6 do gene globina beta, uma adenina (A) é substituída por uma timina (T). Esta substituição tem como consequência final a polimerização das moléculas dessa hemoglobina anormal (HbS) que determina forma peculiar à hemácia – “forma de foice”.<sup>4</sup>

O afoçamento de hemácias acontece de forma espontânea em graus variáveis, principalmente quando apresenta hipóxia, acidose ou desidratação celular. Na presença de acidose, a curva de saturação de hemoglobina vai ser deslocada causando diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (efeito Bohr). Já no caso de uma desidratação celular, o ambiente favorece a polimerização por aumentar a CHCM.<sup>6</sup>

O evento mais clássico da DF é o processo de vaso-oclusão da microcirculação capilar causando crises algicas e a disfunção orgânica lentamente progressiva. Isso ocorre devido a adesão de hemácias ao endotélio das vênulas pós-capilares, lentificando o fluxo sanguíneo local, e impactação/empilhamento de hemácias à montante, inicialmente com uma forma mais viscosa e menos deformáveis e posteriormente com hemácias não afoçadas. Esse fenômeno causa estase sanguínea e leva a hipóxia e acidose, o que leva ao afoçamento generalizado criando a obstrução microvascular que culmina em isquemia tecidual.<sup>4</sup>

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 citocinas.<sup>1</sup> A agudização do estado inflamatório crônico ativa células endoteliais aumentando transitoriamente a exposição de moléculas adesogênicas em sua interface com o sangue.<sup>5</sup>

A isquemia tecidual irá produzir focos de necrose nos órgãos envolvidos, como, medula óssea, medula renal, baço, pulmões, mucosa intestinal, pulmões e outros, causando uma disfunção orgânica com um curso crônico e progressivo.<sup>5</sup>

O diagnóstico, frequentemente, é realizado na infância. As crianças afetadas tornam-se sintomáticas após quatro meses de idade e por apresentar alta taxa de mortalidade, é menos comum na população adulta.<sup>2</sup>

A anemia hemolítica crônica é a principal característica da DF. A queda abrupta da Hemoglobina (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.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

As crises aplásicas são caracterizadas por queda acentuada nos níveis de hemoglobina, acompanhada de níveis de reticulócitos extremamente reduzidos (inferiores a 50.000/mm<sup>3</sup>), caracterizando uma insuficiência transitória da eritropoiese. Em geral, este tipo de crise é desencadeada por infecção (parvovirus B-19). Esta complicação é autolimitada e no período de 5 a 10 dias a eritropoese volta ao normal.<sup>4,5</sup>

As crises por sequestro esplênico ocorre por acúmulo rápido de sangue no baço. Esta crise é definida pela queda nos níveis basais de hemoglobina de pelo menos 2g/dL, hiperplasia compensatória de medula óssea e aumento rápido do baço.<sup>5</sup>

### Crise algica

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 e o episódio vasclusivo, que leva à dor por isquemia tecidual, é a complicação mais comum da doença. Os pacientes experimentam dor somática, visceral, neuropática ou mesmo iatrogênica, embora quase sempre sejam espontâneas.<sup>1,4,5</sup> A liberação aumentada de proteínas de adesão e coagulação incluindo fator de Von Willebrand, fibrinogênio e fator VIII durante a gravidez pode exacerbar a adesão da hemácia falciforme. A circulação materna placentária é susceptível a vaso-oclusão. Podem ocorrer áreas de fibroses, necroses vilosas e infartos.<sup>1</sup>

Um dos avanços no tratamento da doença falciforme foi a descoberta sobre os benefícios da hidroxiuréia (HU) fazendo parte do arsenal terapêutico da doença, sendo este o único medicamento que, efetivamente, teve impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DF, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas, número de hospitalização, tempo de internação, ocorrência de STA, porém, por não ter estudos adequados em humanos e ao mesmo tempo ter sido evidenciado teratogenicidade em animais, é contra – indicado o seu uso durante a gravidez.<sup>6</sup>

O tratamento da crise vaso-oclusiva durante a gestação deverá seguir os mesmos princípios aplicáveis a pacientes não grávidas. A meta é reduzir a falcização, limitar a adesão das hemácias aos vasos e controlar a dor. Fluidos intravenosos e oxigenoterapia deverão ser usados para manter o volume intravascular normal e a oxigenação.<sup>1</sup>

### Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda é uma complicação pulmonar grave em gestantes com doença falciforme, cujas

manifestações clínicas mais comuns são dor torácica, febre, tosse e hiperventilação. Estertores pulmonares e macicez à percussão podem ser encontrados no exame físico, podendo progredir para falência respiratória.<sup>7</sup> Além de representar uma intercorrência grave com elevada mortalidade, sua frequência é importante durante a gravidez, com incidência em até 40% das gestantes portadoras da afecção.<sup>8</sup>

A STA é uma forma de doença pulmonar, potencialmente muito grave, que pode progredir para síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). O aparecimento de alterações radiológicas pode ser tardio, dificultando o diagnóstico da síndrome.<sup>8</sup> Ocorre 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 gordurosa.<sup>1</sup>

Em adultos, os sintomas predominantes são: dispneia e dor torácica, em geral, precedidos por crise algica, com acometimento radiológico preferencial em lobos inferiores, multilobar e ou derrame pleural. Quando o quadro clínico é mais grave, existe hipóxia acentuada e alta taxa de mortalidade, com evolução rápida nas primeiras 48 horas de hospitalização.<sup>4</sup> O tromboembolismo pulmonar faz diagnóstico diferencial com a STA em pacientes com DF por apresentar achados idênticos na tomografia computadorizada do pulmão e cintilografia, já que ambos apresentam-se como infarto pulmonar.<sup>1</sup>

A STA deverá ser tratada inicialmente como pneumonia com antibióticos apropriados de amplo espectro. É necessário a monitorização desses pacientes com oximetria de pulso e a introdução precoce de fisioterapia respiratória para ajudar no quadro.<sup>1</sup> Se houver evidência clínica de trombose venosa ou se novas áreas do pulmão forem afetadas, anticoagulação também deverá ser considerada. A heparina intravenosa ou subcutânea terapêutica tem sido administrada em casos de comprovação de trombose venosa profunda ou em casos graves, em que não se obteve melhora com o tratamento instituído.<sup>4</sup>

Altas doses de opióides e hidratação cuidadosa fazem controle adequado da dor. A HU também atua na terapêutica dessa dor, porém, as gestantes estão proibidas de usá-la, fato este que não as beneficia do efeito preventivo que a HU exerce sobre as recorrências de STA.<sup>1</sup>

### Infecções

Os pacientes com doença falciforme são mais susceptíveis a infecções. Muitos têm disfunção esplênica causada por infartos repetidos, hemólises e estases no sistema reticuloendotelial, deficiência da fagocitose, inibição da migração neutrofílica, diminuição dos níveis de IgM e diminuição da atividade de opsonização. Pneumonia, osteomielite e infecções do trato urinário são comuns.<sup>5</sup>

Pneumococo, salmonella e micoplasma são mais frequentes em crianças. Bacteremia em adultos é devida a *E. coli* e outros germes gram negativos. As infecções podem precipitar as crises vaso-oclusivas e as viroses são capazes de

regular a adesão e propriedades das células endoteliais mediadas por citocinas e fatores de necrose tumoral.<sup>1</sup>

Um aspecto central dos cuidados com pacientes afetados pela doença falciforme é a prevenção de infecção. Recomenda-se vacina anti-pneumocócica polivalente para os afetados pela DF. Em adição, vacinação contra *H. influenzae* tipo B e meningocócica conjugada tipo C são recomendadas também. Deve-se verificar o status vacinal para hepatite B, além de outras vacinas do calendário oficial de imunizações. Em gestantes, as vacinas com vírus vivos estão contraindicadas, devendo ser recomendadas as vacinas antiinfluenza e H1N1 (“gripe suína”) e verificar se recebeu o reforço da antipneumocócica.<sup>1</sup>

### **Alterações fisiopatológicas na gestação de pacientes com anemia falciforme**

A gravidez é uma situação potencialmente grave para as gestantes com doença falciforme. A condição de saúde materna já pode estar comprometida antes mesmo da gravidez e ela pode agravar-se, porque a microcirculação placentária é um ambiente com alto grau de desoxigenação da hemoglobina, o que facilita a falcização, estase e infartos placentários, com consequências para a mãe e para o feto.<sup>5</sup>

A placenta da gestante falciforme pode ter seu volume reduzido em virtude da redução do fluxo sanguíneo decorrente da vaso-oclusão. Isso acarreta menor aporte de nutrientes ao feto e anormalidades na integridade da membrana placentária, causando prejuízos tanto ao feto como à gestante. A placenta de pacientes com anemia falciforme é diferenciada em tamanho, localização, aderência à parede uterina e histologia. O tamanho pode estar diminuído devido à redução do fluxo sanguíneo causado pela vaso-oclusão. As causas da maior incidência de placenta prévia e de descolamento prematuro de placenta, que ocorrem em todos os genotipos de doença falciforme, são poucos evidentes. As alterações histopatológicas da placenta incluem: fibrose das vilosidades, infartos e calcificações. A maior incidência de aborto, retardo de crescimento intra-uterino, parto prematuro e mortalidade perinatal pode ser explicada pela própria fisiopatologia da doença falciforme.<sup>3</sup>

Há uma piora da anemia pela soma da hemodiluição própria da gravidez com a hemólise das hemácias anômalas. A reposição de folato durante toda a gestação pode auxiliar no controle dessa anemia.<sup>3</sup>

Há uma maior incidência de placenta prévia e de descolamento prematuro de placenta na doença falciforme, cujas causas são ainda pouco conhecidas. O estudo histopatológico das placentas de pacientes com doença falciforme revela maior incidência de fibrose das vilosidades, infartos e calcificações.<sup>1,4</sup> A microvasculatura placentária é lesada pelas hemácias falcizadas, podendo ser uma das causas da maior incidência de aborto e de retardo de crescimento intra-uterino.<sup>1</sup>

A idade gestacional média dos fetos nascidos de mães com doença falciforme é menor. Os motivos exatos não estão bem elucidados, mas vários eventos associados já citados, tais como, anemia, restrição do crescimento intrauterino, placenta prévia e descolamento prematuro de placenta contribuem para essa maior incidência de parto pré-termo. A pré-

eclâmpsia na gestante drepanocítica é cerca de cinco vezes mais frequente e pode contribuir para o parto pré-termo.<sup>9</sup>

É importante lembrar que outros fatores independentes, como gestação múltipla, consumo de álcool e drogas, tabagismo, estado nutricional deficiente e ganho de peso materno, infecção urinária e corioamnionite, também contribuem para a ocorrência das complicações já citadas na gestante falciforme.<sup>10</sup>

### **Acompanhamento de pré-natal nas gestantes com anemia falciforme**

A gravidez em falcêmicas acarreta riscos tanto maternos quanto fetais, porém, o risco não é tão alto a ponto de proibir a gestação, exceto em casos extremos como a existência de hipertensão pulmonar, por exemplo.<sup>1</sup> A maioria das pacientes conhece seu diagnóstico antes da gestação, mas a confirmação é necessária através da eletroforese de hemoglobina, devendo o teste de solubilidade ser evitado, por ser incapaz de diferenciar os diferentes genótipos.<sup>1</sup>

As alterações fisiológicas da gravidez podem influenciar significativamente as condições clínicas da mãe e aumentar o risco de complicações obstétricas e hematológicas.<sup>1</sup> O hematócrito em muitas pacientes com doença falciforme se apresentam entre 15 e 25%, isso pode aumentar o risco de abortamento, parto prematuro, crescimento intra uterino restrito (CIUR) e natimortos, além de ter uma susceptibilidade aumentada às infecções de ferida e puerperal.<sup>9</sup> Em 30% a 50% das gestações, o parto acontece antes de 36 semanas, sendo a média de idade gestacional de 34 semanas.<sup>1</sup>

Durante a gravidez, as crises dolorosas podem se tornar mais freqüentes. A anemia pode piorar devido às perdas de sangue, hemodiluição, depressão da medula óssea, infecção ou inflamação, deficiência de folatos ou ferro e crises aplásticas.<sup>10</sup> 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 neonatal.<sup>1</sup>

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-eclâmpsia. A gestante deve ser orientada a ter nutrição adequada, com hidratação frequente e evitar fatores desencadeantes de crise vasclusiva como frio e altitudes elevadas.<sup>1</sup> É importante lembrar que em face do estado de hipercoagulabilidade e da estase nos membros inferiores, as crises falciformes são mais comuns na gravidez.<sup>9</sup>

A freqüência de consultas de pré-natal é maior do que na população em geral e deverá ser individualizada.<sup>1</sup> Os exames que devem ser feitos nesta primeira consulta incluem: hemograma completo com contagem de reticulócitos; eletroforese de hemoglobina; exames para detectar lesão renal e acometimento hepático; determinação dos estoques de ferro; glicemia; ácido úrico; sorologia para hepatite A, B e C; HIV I e II; HTLV I e II; rubéola e sífilis; toxoplasmose; citomegalovírus; listeriose; exame de urina com urocultura; MIF e teste para detecção de anticorpos contra eritrócitos. O estoque de unidades de concentrado de hemácias fenotipadas

compatíveis com a paciente é recomendado. A ultrasonografia para avaliação da idade gestacional de gravidez múltipla também deve ser realizada na primeira consulta.<sup>10</sup>

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.<sup>10</sup>

No primeiro trimestre, a prevenção da desidratação e controle dos vômitos pode reduzir o risco de episódios de crise algica. 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 algica, com hidratação oral e analgésicos no domicílio. Em cada visita, deverá ser solicitado hemograma completo, com contagem de reticulócitos. Pacientes em uso crônico de opióides para controle de dor devem ser desencorajadas a suspender o uso subitamente, pois pode ser desencadeado um quadro de abstinência materna e prejudicar o feto.<sup>1</sup>

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 respiratória.<sup>1, 10</sup> 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.<sup>1, 4</sup>

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/βthal) têm Hb basal mais elevada, em torno de 9 a 12 g/dL.<sup>1</sup>

A taxa de hemólise é avaliada pela dosagem de bilirrubina, lactato desidrogenase e contagem de leucócitos. A alteração da função hepática reflete hepatite crônica, colestase, colecistite aguda ou outras causas de toxicidade hepática.<sup>4</sup>

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 paciente. 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.<sup>10</sup>

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.<sup>10</sup>

Bacteriúria assintomática deverá ser pesquisada e, se presente, tratada agressivamente, para evitar pielonefrite. As gestantes deverão ser orientadas a evitar contato com pessoas doentes e assegurar que sua imunização esteja em dia. 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.<sup>4</sup>

### 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 pneumonia. 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-eclampsia. 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-eclampsia.<sup>1</sup>

Dados retrospectivos sugerem que a taxa de mortalidade está aumentada na paciente com DF em comparação à população em geral. 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 controle. 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. Algumas observações sugerem que pacientes que necessitam de transfusão por complicações da DF podem ter mais risco de parto pré-termo e pré-eclampsia.<sup>4</sup>

A taxa de abortamentos espontâneos em mulheres com doença falciforme não é consensual. Estudo de coorte realizado por Serjeant, 95 de 94 gestações em 52 mulheres da Jamaica com anemia falciforme (HbSS) encontrou uma taxa de aborto de 35% comparada com 10,4% no grupo controle. O estudo Cooperativo Americano da Doença Falciforme90 relatou uma taxa de abortos de 6,5% em mulheres com anemia falciforme HbSS. Outros estudos, relataram incidência de 11 a 32% de abortamento.<sup>11</sup>

### Transfusões sanguíneas

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 Sβthal, 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 algica, 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 algica.<sup>1</sup>

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 e até mesmo em gestação gemelar.<sup>4</sup> É importante lembrar que o nível de Hb materna não se correlaciona com as complicações maternas e fetais 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 gravidez.<sup>4</sup> A fim de evitar a isoimunização, o sangue deverá ser sempre fenotipado, deleucotizado e testado para HbS. Após cada transfusão, deverá ser solicitado a pesquisa de anticorpos irregulares e a fenotipagem eritrocitária.<sup>9</sup>

## CONCLUSÕES

A doença falciforme é uma das doenças genéticas mais comuns no mundo, apresentando no Brasil incidência importante, principalmente entre os afrodescendentes. Melhorias para instituição de um diagnóstico precoce desde o nascimento e avanços no acompanhamento hematológico têm surtido efeito na sobrevivência dos pacientes portadores da doença, estando assim o número de adultos, e em consequência, de gestantes falcêmicos em ascensão.

O conhecimento das alterações fisiopatológicas no organismo da paciente com anemia falciforme que está gestante tem valor para o correto manejo da gestação objetivando prever as possíveis complicações e intervenções a serem tomadas no pré-natal, o qual é considerado de alto risco e deve ser feito de forma singular para que as intercorrências sejam minimizadas ou até mesmo evitadas.

Por fim, podemos realizar uma boa condução de uma gestação particularizada como as das pacientes falcêmicas melhorando os resultados materno-fetais e diminuindo cada vez mais os malefícios a este binômio.

## REFERÊNCIAS

1. COSTA, Vanessa Maria Fenelon Da. Gravidez na paciente com doença falciforme: resultados maternos e perinatais. 92f. (Dissertação de mestrado em ginecologia e obstetrícia). Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
2. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
3. RIBEIRO, Cláudia Maria Franco et al. Gravidez na paciente com doença falciforme - Projeto Aninha: estudo retrospectivo de resultados maternos e perinatais. In: V Simpósio Brasileiro de Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Belo Horizonte, NUPAD/UFMG, 2009, p.31-34.
4. CARDOSO, Patrícia Santos Resende. Estudo das complicações e fatores determinantes de óbito materno e near miss em gestantes com doença falciforme. 135f. (Dissertação de mestrado em saúde da mulher). Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
5. ZAGO, Marco Antônio et al. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Ribeirão Preto, v.29, n.3, 2007, p. 207-214.
6. CANÇADO, Rodolfo D. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, 2009.
7. NOMURA, Roseli Mieko Yamamoto et al. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. Revista Brasileira de Ginecologia e obstetrícia, São Paulo, v. 32, n. 8, p. 405-41, agosto 2010.
8. PARENT F. et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. The New England Journal of Medicine, Massachusetts, v. 365, n.1, 2011, p. 44-53
9. REZENDE, Jorge; MONTENEGRO, Carlos A. Barbosa. Obstetrícia fundamental. 12 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p 347-453.
10. COSTA, Vanessa Maria Fenelon da. Gravidez na paciente com doença falciforme: resultados maternos e perinatais. Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em: <[http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/disserta\\_ao\\_de\\_mestrado\\_em\\_pdf\\_ufmg.pdf](http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/disserta_ao_de_mestrado_em_pdf_ufmg.pdf)> acesso em 18 de jul 2018.
11. ZANETTE, Angela Maria D. Gravidez e contracepção na doença falciforme. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Salvador, v. 29, n. 3, 2007, p 309-312.