



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA MARTA FERNANDES LOTE**

***ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA GRAVIDEZ***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO  
DOUTORA CATARINA GERALDES**

**FEVEREIRO/2012**

---

# **[Alterações Hematológicas na Gravidez]**

Artigo de Revisão

Joana Marta Fernandes Lote

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de  
Medicina da Universidade de Coimbra

## Agradecimentos

*Embora uma tese seja, pela sua finalidade académica, um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que não podem e nem devem deixar de ser realçados. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:*

*À minha orientadora, Professora Doutora Ana Bela Sarmento, pela disponibilidade e generosidade reveladas, pela sabedoria e pelos ensinamentos constantes em todo o processo de orientação científica deste trabalho. Foi um privilégio ter sido sua orientanda.*

*À minha co-orientadora, Professora Catarina Geraldes, pelas críticas, correcções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.*

*À Vera Gomes, pelo seu generoso contributo na tradução de qualidade.*

*Ao meu Irmão, pela revisão ortográfica e pela presença constante e incomparável em todos os momentos.*

*Ao Bruno, que sempre me estimula a crescer científica e pessoalmente, pelas inúmeras trocas de impressões, correcções, formatação e comentários ao trabalho. Acima de tudo obrigada pela presença, compreensão e carinho sem reservas durante estes anos.*

*À minha família, especialmente aos meus pais, pela compreensão nos momentos de maior indisponibilidade minha, pelo apoio incondicional e insubstituível sem o qual esta luta não seria possível.*

*Aos amigos/as, que contribuíram para a concretização deste projecto, estimulando-me intelectual e emocionalmente.*

## Índice Geral

---

Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	ix
1. Introdução .....	11
2. Anemia – Classificação e etiologia .....	13
3. Anemia da Gravidez – Aspectos gerais.....	16
4. Tipos de anemia mais comuns na grávida .....	24
4.1. Anemia Fisiológica.....	24
4.2. Anemia Ferropriva e Gravidez.....	25
4.2.1. Conceitos gerais .....	25
4.2.2. Definição.....	29
4.2.3. Epidemiologia e etiologia .....	30
4.2.4. Clínica.....	32
4.2.5. Diagnóstico .....	33
4.2.6. Tratamento .....	35
4.2.7. Profilaxia.....	38
4.3. Anemia Megaloblástica na gravidez .....	41
4.3.1. Conceitos Gerais .....	41
4.3.2. Epidemiologia.....	48
4.3.3. Etiologia.....	49
4.3.4. Manifestações clínicas.....	50
4.3.5. Diagnóstico .....	52
4.3.6. Terapêutica.....	53
5. Trombocitopenia .....	55

5.1.	Trombocitopenia Gestacional .....	58
5.2.	Pré - Eclâmpsia .....	59
5.2.1.	Epidemiologia .....	59
5.2.2.	Fisiopatologia.....	61
5.2.3.	Apresentação Clínica.....	62
5.2.4.	Diagnóstico .....	62
5.2.5.	Terapêutica.....	63
5.2.6.	Prevenção.....	64
5.3.	Síndrome HELLP.....	65
5.3.1.	Epidemiologia .....	65
5.3.2.	Fisiopatologia.....	65
5.3.3.	Apresentação clínica.....	66
5.3.4.	Diagnóstico .....	66
5.3.5.	Terapêutica.....	67
5.4.	Púrpura Trombocitopénica Trombótica.....	68
5.5.	Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI).....	74
5.6.	Coagulação Intravascular Disseminada.....	77
6.	Tromboembolismo venoso .....	81
7.	Distúrbios Hemorrágicos .....	86
7.1.	Doença de Von Willebrand.....	86
7.2.	Hemofilias.....	91
8.	Conclusão.....	95
9.	Bibliografia .....	100

## Índice de Figuras

---

Figura 1 - Concentração da hemoglobina durante a gravidez.....	17
Figura 2 - Aspetos caraterísticos de glossite.....	20
Figura 3 - Algoritmo do seguimento da anemia na gravidez.....	22
Figura 4 - O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.....	28
Figura 5 – Estrutura da vitamina B <sub>12</sub> (A) e do ácido fólico (B).....	41
Figura 6 – Transporte e absorção da vitamina B <sub>12</sub> .....	43
Figura 7 – Absorção da vitamina B <sub>12</sub> no tubo digestivo.....	44
Figura 8- Vitamina B <sub>12</sub> e metabolismo.....	45
Figura 9 – Metabolismo do folato e da vitamina B <sub>12</sub> no organismo.....	46
Figura 10 – Macro-ovalocitose no sangue periférico de um doente com deficiência de vitamina B <sub>12</sub> .....	47
Figura 11 - Encefalocele.....	51
Figura 12 – Histograma comparativo da contagem de plaquetas nas mulheres grávidas e não grávidas.....	55
Figura 13 – Investigação em mulheres com níveis de plaquetas reduzidos durante a gravidez.....	57
Figura 14 – Patogenia da Púrpura Trombocitopénica Trombótica.....	70
Figura 15 – Patogénese da PTI.....	75
Figura 16 – Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada.....	78
Figura 17 – DVT.....	81

## Índice de Tabelas

---

Tabela 1 – Caraterização da anemia de acordo com o mecanismo .....	14
Tabela 2 – Classificação da anemia de acordo com o VGM .....	15
Tabela 3 – Caraterização da anemia quanto à sua natureza hereditária ou adquirida .....	15
Tabela 4 - Critérios para definir anemia .....	17
Tabela 5 - Classificação da gravidade da anemia (ICMR) .....	18
Tabela 6 - Prevalência da Anemia em Mulheres Grávidas em Países desenvolvidos e em desenvolvimento, e em várias regiões da Organização Mundial de Saúde (WHO) .....	19
Tabela 7- Prevalência da anemia em mulheres grávidas de acordo com a idade .....	19
Tabela 8 - Pontos importantes na elaboração da história clínica .....	21
Tabela 9 – Distribuição do ferro corporal.....	26
Tabela 10 - Necessidades de Ferro durante a gravidez .....	30
Tabela 11 - Diagnóstico Laboratorial da Anemia hipocrômica .....	35
Tabela 12 - Estratégias para o combate da anemia ferropriva em Países em desenvolvimento. ....	40
Tabela 13 – Causas de Anemia megaloblástica .....	42
Tabela 14 – Causas de anemia por deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico .....	49
Tabela 15 – Fatores de risco para Pré-eclâmpsia .....	60
Tabela 16 – Diagnóstico Laboratorial da síndrome HELLP .....	67
Tabela 17- Comparação das anomalias laboratoriais na síndrome HELLP e TTP.....	73
Tabela 18 – Classificação da doença de Von Willebrand .....	87

## Resumo

---

A gravidez normal está associada a ajustes fisiológicos e anatómicos que se refletem em mudanças no organismo materno, incluindo alterações no sistema hematológico. Provavelmente, em mais nenhuma outra fase do ciclo vital existe maior mudança no funcionamento do corpo humano em tão curto espaço de tempo e muitas destas mudanças iniciam-se desde o momento da nidação até ao término da lactação.

De entre as várias alterações que ocorrem durante a gravidez, são de destacar a anemia fisiológica, por deficiência de ferro e por deficiência de folato, a trombocitopenia e as alterações na coagulação, que tornam imperiosa a realização de estudos de revisão e aprofundamento que permitam estabelecer o perfil hematológico/hemostático das gestantes.

A anemia da gravidez é reconhecida como um dos maiores problemas de saúde, afetando aproximadamente metade das grávidas a nível mundial. De entre as causas de anemia a que mais afeta as mulheres grávidas é a anemia por deficiência de ferro (anemia ferropénica/ferropriva ou sideropénica), seguida da anemia por deficiência de folato.

Enquanto que a anemia fisiológica da gestação é habitualmente normocrômica e normocítica, não se acentua no 3º trimestre, e não requer investigação adicional, a anemia ferropriva (85% dos casos) é hipocrômica e microcítica ou normocítica e apresenta ferritina, ferro sérico e reticulócitos baixos. Por outro lado a anemia por deficiência de folato ou vitamina B12 é macrocítica.

Durante a gravidez normal surgem ainda alterações na coagulação do sangue e na fibrinólise, que incluem diminuição do número de plaquetas, aumento da concentração de vários factores de coagulação (ex. FVII, FVIII, F IX, FX, FXII e F Von Willebrand), diminuição dos níveis de proteína S e proteína C ativada e inibição da fibrinólise (diminuição do tPA), sendo mais comuns na gravidez a hemofilia e a deficiência do factor de Von



Willebrand. Além disso, com a evolução da gravidez, há alterações do endotélio vascular e do fluxo sanguíneo, gerando modificações que se iniciam a partir da 10ª semana de gestação. Todas estas alterações previnem episódios hemorrágicos durante o parto, mas criam um estado de hipercoaguabilidade que predispõem a fenômenos trombóticos e de coagulação intravascular disseminada, quer durante a gravidez quer no puerpério.

Neste artigo são revisados e discutidos numa perspectiva mais generalista, as principais alterações hematológicas na gravidez, os critérios de diagnóstico e conduta, que permitem a intervenção mais precoce, minimizando possíveis complicações durante o período gestacional. Por último, visa discutir a importância da terapêutica, em que situações é necessária, quais as opções disponíveis e os seus consequentes benefícios e riscos.

**Palavras chave:** Anemia fisiológica, Anemia ferropriva, Anemia megaloblástica, Trombocitopenia, Tromboembolismo venoso, Distúrbios Hemorrágicos, Gravidez.

## Abstract

---

Usual pregnancy is associated to physiological and anatomical adjustments; visible by the changes occurred in the motherly system, including modifications in the hematologic system.

Probably, in no other phase of the vital cycling exists bigger change on the human body's functioning, in such short amount of time. Most of these changes start from the implantation moment until the end of breastfeeding.

Among the several changes occurred during pregnancy, some that stands out are physiologic anemia caused by iron deficiency and folate deficiency, thrombocytopenia and changes on coagulation – turning urgent the execution of review studies that may allow the pregnant's hematologic/hemostatic profile, to be established.

Pregnancy anemia is considered to be one of the biggest health problems, affecting approximately half of pregnant women, worldwide. Among anemia causes, the one that affects most of pregnant women is iron deficiency anemia, followed by folate deficiency anemia.

As long as gestation physiological anemia is usually normochromic and normocytic, it does not stand out on the 3<sup>rd</sup> trimester and does not require additional investigation, the iron deficiency anemia (85% of the cases) is hypochromic and microcytic or normocytic and presents ferritin, serum iron and low reticulocyte. On the other hand, folate deficiency anemia or B12 vitamin is macrocytic.

During normal pregnancy, it appears changes on blood clotting and on fibrinolysis, including a decrease on the platelets number; raise on the concentration of several coagulation factors (ex. FVII, FVIII, FIX, FX, FXII and FV on Willebrand); decrease on activated S and protein C levels and fibrinolysis inhibitors (decrease of tPA), being more common on pregnancy the haemophilia and the Von Willebrand factor deficiency.

Besides this, with the pregnancy's evolution there are changes of the vascular endothelium and blood stream, originating modifications from the 10<sup>th</sup> week gestation. All these changes prevent hemorrhagic episodes during labor, yet creating a state of hypercoagulability that predispose to thrombotic and spread coagulation phenomena whether throughout pregnancy or puerperium.

In this article main hematologic changes during pregnancy, diagnosis and behavior criteria that allow an earlier intervention minimizing possible complications during the gestational age, are reviewed and discussed in a more generalist perspective.

## **Lista de Abreviaturas**

**5- MTHF** - 5 metil – tetrahydrofolato

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**Ado** – **B<sub>12</sub>** - Desoxiadenosil B<sub>12</sub>

**AFLP** - Esteatose hepática aguda

**aPTT** - Tempo de tromboplastina parcial ativada

**CDC** - Centro de Controle e Prevenção das Doenças dos Estados Unidos

**CHCM** - Concentração da hemoglobina corpuscular média

**CID** - Coagulação intravascular disseminada

**CoA** - Coenzima A

**CRH** - Hormona libertadora de Corticotrofina

**CUS** - Ecografia com compressão

**DMT-1** – Transportador divalente de metal 1

**DTN** - Defeitos no tubo neural

**DVT** - Trombose venosa profunda

**EP** - Embolia pulmonar

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FVIII** - Factor VIII

**Hb** – Hemoglobina

**HCM** - Hemoglobina corpuscular média

**HUS** - Síndrome hemolítica urémica

**IF** - Factor intrínseco

**LMWH**- Heparina de baixo peso molecular

**MO** – Medula Óssea

**NATA** - *The Network for Advancements for Transfusion Alternatives*

**PAI-1 e 2** - Inibidor do activador do plasminogénio tipo 1 e 2

**PCR** – Proteína C reativa

**PDF** – Produtos de degradação da fibrina

**PE** - Pré-eclâmpsia

**PT** – Tempo de protrombina

**PTI** - Púrpura trombocitopénica idiopática

**RBC** - Concentração de glóbulos vermelhos

**RDW** - Variação do tamanho dos glóbulos vermelhos

**RE** - Retículo endotelial

**sTfR** - Receptor da transferrina solúvel

**TC** – Transcobalamina

**TG** - Trombocitopenia gestacional ou incidental

**TGF** - Fator transformante do crescimento

**tHcy** - homocisteína

**THF**- Tetrahydrofolato

**TIBC** – Capacidade de ligação de ferro total

**t-PA** - Activador do plasminogénio tecidual

**TTP** - Púrpura trombocitopénica trombótica

**UHF**- Heparina não fracionada

**VCM** - Volume globular médio

**VEGF** – Fator de crescimento do endotélio vascular

**VTE** - Tromboembolismo venoso

**VWD**- Doença de Von Willebrand

**vWF** – Factor de von Willebrand

**WHO** - Organização Mundial de Saúde

**WVF: RCo** - Actividade do cofactor da ristocetina

# 1. Introdução

---

A gravidez está associada a uma reorientação das prioridades fisiológicas e anatómicas da gestante, que acarretam alterações nos elementos figurados e humorais sanguíneos.

Este estado provoca tensões extremas no sistema hematológico, e a compreensão das alterações fisiológicas resultantes é obrigatória para a interpretação da necessidade de qualquer intervenção terapêutica.

Deste modo, indicadores hematológicos, tais como contagem de eritrócitos, níveis de hemoglobina e hematócrito, que reduzem drasticamente a partir do segundo trimestre de gestação, não podem ser interpretados sem o prévio conhecimento de tais mudanças.

Associada à gestação, também se verifica uma supressão da função imunológica (humoral e celular), devido à necessidade do organismo materno acomodar um “corpo estranho”. Há evidências de que a função dos leucócitos polimorfonucleares começa a diminuir no segundo trimestre, continuando essa tendência durante toda a gestação. O número de leucócitos, especialmente de neutrófilos, aumenta consideravelmente, durante a gestação normal, de 5 a 7  $\times 10^9/L$  para um valor médio de 8  $\times 10^9/L$ , especialmente no segundo e terceiro trimestres, por razões pouco esclarecidas. Durante o parto e o puerpério imediato, estes valores podem atingir até 20 a 30  $\times 10^9/L$ , normalizando por volta do sexto dia de puerpério (Souza A.I. *et al*, 2002).

Com a evolução da gravidez também há modificações do endotélio vascular e do fluxo sanguíneo, dos fatores coagulantes e anticoagulantes e da fibrinólise. Estas modificações iniciam-se a partir da 10ª semana de gestação, coincidindo com a elevação do estrogênio e da progesterona, possíveis elementos causais. Tais alterações podem refletir mecanismos adaptativos, mas podem gerar um estado de hipercoaguabilidade, resultando no desenvolvimento de trombose (Souza A.I. *et al*, 2002).

Embora sejam descritos vários estudos de alterações da hemostase na gravidez, a maioria visa estabelecer mudanças na hemostase sob condições associadas a outros distúrbios patológicos e, raros são os estudos que avaliam a hemostase sob condições de gravidez normal.

Assim sendo, torna-se imprescindível a realização de estudos que permitam estabelecer o perfil da hemostase em gestantes, visando medidas preventivas que possam minimizar possíveis complicações nessa população durante o período gestacional.

## 2. Anemia – Classificação e etiologia

---

Anemia, a alteração hematológica mais comum, consiste numa redução da concentração dos eritrócitos ou da hemoglobina no sangue, relacionada com a idade e o sexo.

As anemias podem ser classificadas de acordo com o mecanismo causal (Tabela 1), a morfologia dos eritrócitos (Tabela 2), ou pelo fato de serem hereditárias ou adquiridas (Tabela 3). Consoante o mecanismo as anemias podem ser caracterizadas pela diminuição da produção de eritrócitos, aumento da sua destruição e por hemorragias (Tabela 3). A diminuição da produção pode resultar da deficiência de nutrientes, como ferro, vitamina B12 ou folato. Esta lacuna pode ser consequente à deficiência na alimentação, malabsorção ou hemorragias. Alterações na medula óssea, deficiências hormonais, doenças crónicas ou infeções também podem ser a causa da diminuição da produção. Anemias hemolíticas estão associadas ao aumento da destruição eritrócitária.

As anemias também podem ser classificadas de acordo com o volume globular médio (VGM), em normocíticas, macrocíticas ou microcíticas (Tabela 2). Assim, as anemias macrocíticas estão associadas a um VGM superior a 100 fL, sendo a causa mais comum a deficiência de folato. As anemias microcíticas estão associadas a um VGM inferior a 80 fL e a sua causa mais frequente é a deficiência de ferro (Lambert J F *et al.*, 2009).



**Tabela 1 – Caracterização da anemia de acordo com o mecanismo**

<b>Diminuição da produção de eritrócitos</b>	<b>Aumento da destruição dos eritrócitos</b>
Anemia ferropriva	Anemias hemolíticas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Talassémia Major</li> <li>- Esferocitose hereditária</li> <li>- Anemia falciforme</li> </ul>
Anemia associada a deficiência de Vitamina B <sub>12</sub>	Anemias hemolíticas adquiridas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia hemolítica auto-imune</li> <li>- Anemia hemolítica associada a purpura trombocitopénica trombótica</li> <li>- Anemia hemolítica associada a síndrome hemolítico urémico</li> <li>- Anemia hemolítica associada à malária</li> </ul>
Anemia por deficiência de ácido fólico	Anemia associada a hemorragias
Anemia associada a alterações da MO	
Anemia associada a supressão da MO	
Anemia associada a baixos níveis de eritropoietina	
Anemia associada ao Hipotireoidismo	

(Adaptado de “The American College of Obstetricians and Gynecologists”, 2008)

**Tabela 2 – Classificação da anemia de acordo com o VGM**

<b>Microcítica (VGM &lt;80 fL)</b>	<b>Normocítica</b>	<b>Macrocítica (&gt;100 fL)</b>
Anemia ferropriva	Anemia hemorrágica	Anemia por deficiência de ácido fólico
Talassémias	Deficiência precoce de ferro	Anemia associada a deficiência de vitamina B <sub>12</sub>
Anemia das doenças crônicas	Anemia das doenças crônicas	Anemia hemolítica induzida por fármacos
Anemia sideroblástica	Anemia associada a IRA	Anemia associada a reticulocitose
	Anemia hemolítica auto-imune	Anemia associada a hepatopatia
	Anemia associada a hipotireoidismo ou hipopituitarismo	Anemia associada a abuso de álcool
	Esferocitose hereditária	Anemia associada à síndrome mielodisplásica aguda
	Anemia hemolítica associada a hemoglobinúria paroxística noturna	
	Anemia associada a supressão da MO	
	Anemia associada a disfunção endócrina	

(Adaptado de “The American College of Obstetricians and Gynecologists”, 2008)

**Tabela 3 – Caracterização da anemia quanto à sua natureza hereditária ou adquirida**

<b>Adquiridas</b>	<b>Hereditárias</b>
Anemia por deficiência (Ferro, Vitamina B <sub>12</sub> , folato)	Talassémias
Anemia hemorrágica	Anemia falciforme
Anemia das doenças crônicas	Hemoglobinopatias
Anemia hemolítica adquirida	Anemias hemolíticas hereditárias
Anemia aplástica	

(Adaptado de “The American College of Obstetricians and Gynecologists”, 2008)

### **3. Anemia da Gravidez – Aspectos gerais**

---

De entre as alterações que ocorrem durante o período em causa, a anemia é a mais frequentemente encontrada, afetando aproximadamente 50% das grávidas a nível mundial.

#### **3.1. Definição e etiologia**

A anemia é definida como uma condição em que ocorre diminuição dos valores normais de hemoglobina ou do hematócrito, sendo frequentemente diagnosticada em mulheres em idade reprodutiva particularmente em mulheres com baixa condição socioeconómica, grávidas, ou membros de uma etnia minoritária (Scholl T. *et al*, 2005).

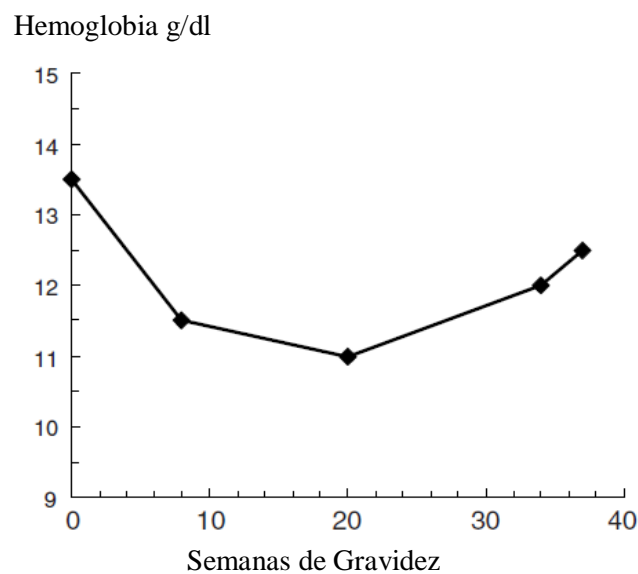
Atualmente há uma certa controvérsia quanto ao valor limite da concentração de hemoglobina abaixo do qual uma grávida é considerada anémica. Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (WHO) define anemia na gravidez, como um nível de hemoglobina inferior a 11g/dL, ou um hematócrito inferior a 33%, em qualquer momento da gravidez (Lee A. I. *et al*, 2011). Segundo o Centro de Controle e Prevenção das Doenças dos Estados Unidos (CDC) o valor limiar para a hemoglobina (Hb) numa mulher grávida é definido, como inferior a 110 g/L no primeiro e no último trimestres e inferior a 105 g/L no segundo trimestre. Alguns autores, consideram que um nível de Hb inferior a 105 g/L indica anemia em qualquer estágio durante a gravidez, necessitando de diagnóstico e de tratamento devido à sua associação com elevado risco de atraso de crescimento intrauterino e de parto prematuro (Tabela 4) (Breymann C. *et al*, 2010).

**Tabela 4 - Critérios para definir anemia**

	<b>Hemoglobina (g % ou g/dl)</b>
<b>Mulheres não grávidas</b>	Hb < 12 g/dL
<b>Mulheres grávidas (WHO)</b>	Hb < 11 g/dL ; Hematocrito < 33%
<b>Mulheres grávidas (CDO 1999)</b>	Hb < 11 g/dL (primeiro e terceiro trimestre) Hb < 10.5 g/dL (segundo trimestre)

(Adaptado de Puri M. *et al*, 2010)

No entanto, deve-se notar que os valores de hemoglobina diminuem durante a primeira metade da gravidez, mesmo nas grávidas bem nutridas e com reservas adequadas de ferro, como resultado da expansão do volume plasmático (Figura 1) (Lammi-Keefe C. J. *et al*, 2008).



**Figura 1 - Concentração da hemoglobina durante a gravidez.**

(Adaptado de Lammi-Keefe C. J. *et al*, 2008)

Após o diagnóstico de anemia, deve-se proceder à avaliação da sua gravidade com base na classificação apresentada na Tabela 5 (Okeke P. U. 2011).

**Tabela 5 - Classificação da gravidade da anemia (ICMR)**

Gravidade	Níveis de Hemoglobina (g/dl)
Ligeira	9 – 11
Moderada	7 – 9
Grave	4 – 7
Muito Grave	< 4

(Adaptado de Okeke P. U. 2011)

### **3.2. Epidemiologia**

A anemia é um dos maiores problemas de saúde sendo uma significativa causa de morbidade e de mortalidade. Segundo Ramsay M. (2010), a anemia afeta 20% das mulheres a nível mundial, e de acordo com Yakoob Y. M. *et al* (2011), esta patologia ocorre em 65 milhões de grávidas (41,8% do total).

Embora todas as grávidas tenham risco de desenvolver anemia, as que têm maior risco são as mães adolescentes, as multíparas e as mulheres com baixas condições sócio-económicas;

Na tabela 6 está representada a prevalência da anemia em mulheres grávidas em países desenvolvidos e em desenvolvimento e em várias regiões da WHO. Como podemos observar, nos países em desenvolvimento, é estimada uma prevalência de anemia durante a gravidez de 50 % comparada com 18% nos países desenvolvidos (Yakoob Y. M *et al*, 2011).

**Tabela 6 - Prevalência da Anemia em Mulheres Grávidas em Países desenvolvidos e em desenvolvimento, e em várias regiões da Organização Mundial de Saúde (WHO)**

	Grávidas (%)	Não Grávidas (%)
Países Industrializados	18	12
Países em desenvolvimento	56	44
Regiões WHO		
África	51	
Américas	35	
Sul do Este da Ásia	75	
Europa	25	
Mediterrâneo Oriental	55	
Pacífico Ocidental	43	

(Adaptado de Lammi-Keefe C. J., 2008)

Relativamente à faixa etária sobre a qual a incidência de anemia é maior, esta situa-se entre os 20 a 35 anos. (Tabela 7) (Okeke P.U., 2011).

**Tabela 7- Prevalência da anemia em mulheres grávidas de acordo com a idade**

Idade (anos)	Anemia (%)	Sem Anemia (%)	Total
15-19	16	21	37
20-35	41	68	109
>36	5	9	14

(Adaptado de Okeke P.U., 2011)

### **3.3 Diagnóstico clínico e laboratorial**

De acordo com Puri M. *et al* (2010), o espectro das características clínicas da anemia durante a gravidez pode ir de um quadro assintomático nas anemias moderadas, a um quadro com manifestações graves nas anemias mais marcadas.

A anemia moderada a grave cursa normalmente com palidez, taquicardia, taquipneia, hepatoesplenomegália, edema, crepitações nas bases pulmonares e aumento da pressão venosa

jugular. A anemia grave manifesta-se habitualmente por palidez, astenia, cansaço fácil, dispneia, palpitações e edemas. Além do referido, podem estar presentes várias deficiências nutricionais que clinicamente se manifestam com glossite (Figura 2), queilose ou estomatite.



**Figura 2 - Aspectos característicos de glossite.**  
(Adaptado de Hoffbrand 2008)

Uma história e um exame objetivo meticuloso são importantes para apurar a causa da anemia e a sua gravidade. O início dos sintomas pode ser agudo ou insidioso e a sua duração deve ser questionada, sendo os pontos fulcrais para a elaboração de uma história clínica completa no sentido de concluir qual a possível causa para a anemia apresentados na tabela 8.

**Tabela 8 - Pontos importantes na elaboração da história clínica**

<b>Causa Provável</b>	<b>Pontos chave da história</b>
Infecção (Malária, UTI, TB)	Febre recorrente, complicações urinárias e tosse
Perdas crônicas de sangue	Hemorragia gengival, hemorróidas
Malabsorção	Diarreia crônica, fezes volumosas
Hemorragia ou alterações da coagulação	Petéquias, equimoses, contusões
Hemoglobinopatias	Transfusões, hemorragias repetidas
Hemólise	Colúria, esclera descorada, ingestão de drogas
Dieta Inadequada	Detalhes da história dietética
História menstrual	Ciclos, duração, quantidade, coágulos
História obstétrica	Abortos, número de partos, complicações como APH, PPH, transfusões sanguíneas;
História dos contraceptivos	Uso de IUCD com merorragias

(Adaptado de Puri M. *et al*, 2010)

O estudo da anemia passa pela determinação da sua gravidade e da atividade da medula óssea (MO). Deste modo, para avaliar a gravidade, o nível de Hb pode ser determinado em três momentos: na primeira consulta, às 28 a 30 semanas e às 36 semanas de gestação.

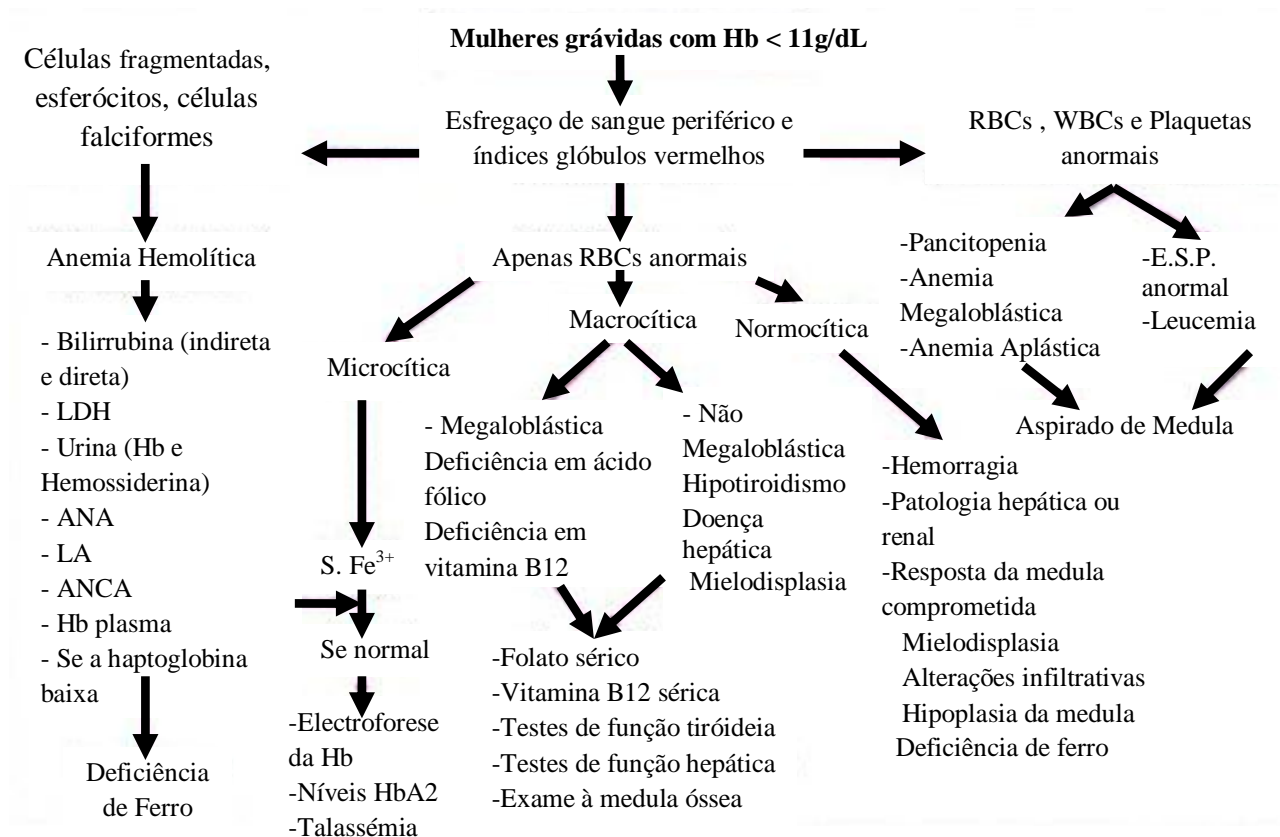
A atividade da MO pode ser determinada pela contagem de reticulócitos, estando o valor normal destas células entre 50 a 100x10<sup>9</sup>/L (0,2 a 2%) e o seu aumento associado ao aumento da atividade da MO. Assim, esta elevação é observada em casos como anemia hemolítica, perdas hemáticas e em mulheres em tratamento da anemia ferropriva.

Outro aspeto importante é a avaliação da causa da anemia para que se possa instituir um tratamento adequado. De entre os exames que devem ser pedidos encontram-se: Hemograma com leucograma, Doseamento da ferritina e ferro séricos, Bioquímica, Testes da



função hepática e renal, Proteinograma, Esfregaço sanguíneo, Electroforese das proteínas plasmáticas, Teste de coombs e Sumária da urina tipo II.

Todos estes exames devem ser requisitados de uma forma racional, tendo em conta a história clínica de cada doente. Na figura 3, está demonstrado um algoritmo do seguimento da anemia na gravidez:



**Figura 3 - Algoritmo do seguimento da anemia na gravidez**  
(Adaptado de Puri M. *et al*, 2010)

### 3.4. Complicações

Segundo Puri M. *et al* (2010), a presença de anemia na gravidez está associada ao aumento da incidência de complicações obstétricas, nomeadamente pré-eclâmpsia, parto pré-termo, infeção (ITU, sépsis), anóxia cerebral, tromboembolismo e insuficiência cardíaca congestiva.

A maioria dos casos de mortalidade observados quer durante a gravidez, quer durante o parto com anemia, estavam relacionados com as quatro últimas patologias anteriormente mencionadas.

Segundo Okeke P.U. (2011), a relação entre o parto pré-termo e a anemia, ocorre devido ao aumento do risco de infecção. A anemia ao provocar hipóxia induz a síntese de Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH), resultando numa situação de stresse que predispõe ao parto pré-termo e mesmo à hipertensão induzida pela gravidez. A CRH estimula a produção de cortisol no feto, que por sua vez inibe o seu crescimento longitudinal. Por outro lado, a anemia também pode estar relacionada com a mortalidade materna, em particular quando esta está associada a hemorragia. Assim, enquanto que uma gestante saudável pode tolerar perdas de sangue até 1 litro durante o parto, a perda de aproximadamente 150 ml numa grávida com anemia, pode ser fatal (Okeke P.U., 2011).

Tem havido um grande progresso na compreensão das possíveis consequências da anemia ferropriva e uma série de estratégias está disponível para abordar este complexo problema, no entanto, há algumas questões que permanecem por responder, havendo ainda uma grande necessidade de mobilizar as populações e formular políticas para lidar com este problema em muitos países em desenvolvimento.

## **4. Tipos de anemia mais comuns na grávida**

---

### **4.1. Anemia Fisiológica**

---

Segundo Lee A. I. *et al* (2011), as alterações hemodinâmicas na grávida foram inicialmente propostas por físicos alemães e franceses em 1830 e formalmente demonstradas em 1934 por Dieckman e Wegner. Estes autores mediram o volume de plasma, de glóbulos vermelhos e os níveis de hemoglobina em todas as grávidas, observando que todos estes parâmetros aumentavam durante a gestação sendo no entanto, o volume de plasma o parâmetro que mais apresentava alteração.

Assim, como na gestação a expansão do volume plasmático é maior do que a expansão da massa eritrocitária, a despeito do aumento da eritropoiese, as concentrações da hemoglobina e do hematócrito diminuem com conseqüente diminuição da viscosidade sanguínea. Esta hemodiluição denomina-se então anemia fisiológica (Souza A. I. *et al*, 2002).

Segundo Lee A. I. *et al* (2011), durante a gravidez, ocorrem as seguintes alterações hemodinâmicas:

- O volume de plasma diminui nas primeiras 6 semanas de gestação, aumentando até às 34 a 36 semanas, alcançando níveis 50% acima dos valores normais.
- A contagem de glóbulos vermelhos diminui nas primeiras 12 semanas, aumentando posteriormente a partir deste período até ao terceiro trimestre, atingindo níveis de 20% a 30% acima dos valores normais.
- Ambos os parâmetros (volume de plasma e massa de células vermelhas) diminuem no último mês de gestação, retomando para valores observados antes da gravidez pelas 6 a 8 semanas pós parto.

A expansão do volume plasmático suporta a produção do fluído amniótico fetal, hemorragias que possam ocorrer, aumenta a capacidade total de fixação do oxigénio, e facilita a entrega do oxigénio aos tecidos, assumindo portanto particular importância em situações de hipovolémia como a redução da filtração glomerular e o desenvolvimento de oligohidrâmnios.

## **4.2. Anemia Ferropriva e Gravidez**

---

### **4.2.1. Conceitos gerais**

Uma das principais causas de anemia não fisiológica na grávida é a deficiência de ferro. O ferro é um mineral essencial para o homem e um importante componente das metaloproteínas envolvidas no transporte de oxigénio (hemoglobina e mioglobina) e no metabolismo (Milman N. M. D., 2010), servindo de mediador enzimático, nomeadamente como constituinte dos citocromos, peroxidases, redutases dos ribonucleótidos e catalases (Laubach J. *et al*, 2009).

Num indivíduo bem nutrido, o corpo contém aproximadamente 3 a 4 g de ferro (Milman N. M.D., 2010), que se encontra distribuído em vários compartimentos como representado na Tabela 9.

**Tabela 9 – Distribuição do ferro corporal.**

	Conteúdo de ferro, mg	
	Homem adulto, 80 Kg	Mulher adulta, 60 kg
<b>Hemoglobina</b>	2.500	1.700
<b>Mioglobina/enzimas</b>	500	300
<b>Ferro da transferrina</b>	3	3
<b>Reservas de ferro</b>	600 a 1000	0 a 300

(Adaptado de Adamson J. W., 2008)

Um homem adulto absorve aproximadamente 0.5 a 1 mg de ferro por dia. Esta quantidade duplica nas mulheres em período menstrual, e quadruplica aproximadamente durante a gravidez, para equilibrar o teor de ferro que é cedido ao bebê (Muñoz M. *et al*, 2009).

Parte do ferro orgânico da dieta é absorvido como heme e parte é transformada em ferro inorgânico no intestino.

O heme é absorvido através de um receptor específico, a proteína transportadora do heme (HCP-1), exposto na membrana apical do enterócito duodenal e é então digerido para libertar ferro. A absorção do ferro inorgânico é favorecida por fatores como ácidos e agentes redutores que mantêm o ferro no intestino na forma  $Fe^{2+}$  em vez de  $Fe^{3+}$ . A proteína DMT-1 (transportador divalente de metal 1) é envolvida na transferência de ferro do intestino através das microvilosidades dos enterócitos Figura 4.

Uma vez no interior da célula intestinal, o ferro pode ser armazenado na forma de ferritina ou transportado através da superfície basolateral para a transferrina plasmática através do exportador de ferro incorporado na membrana, a ferroportina. A função da ferroportina é negativamente regulada pela hepcidina, a principal hormona reguladora do ferro Figura 4. Esta, é sintetizada principalmente a nível hepático em resposta a baixos níveis de ferro, à inflamação, hipóxia e anemia. Uma vez na circulação, a hepcidina liga a ferroportina aos enterócitos e macrófagos, desencadeando a degradação lisossomal (Muñoz M. *et al*, 2009).

Assim na deficiência de ferro, menos ferro é entregue pela transferrina, que está com um baixo nível de saturação, às células da criptas, o que resulta num aumento da expressão de DMT-1.

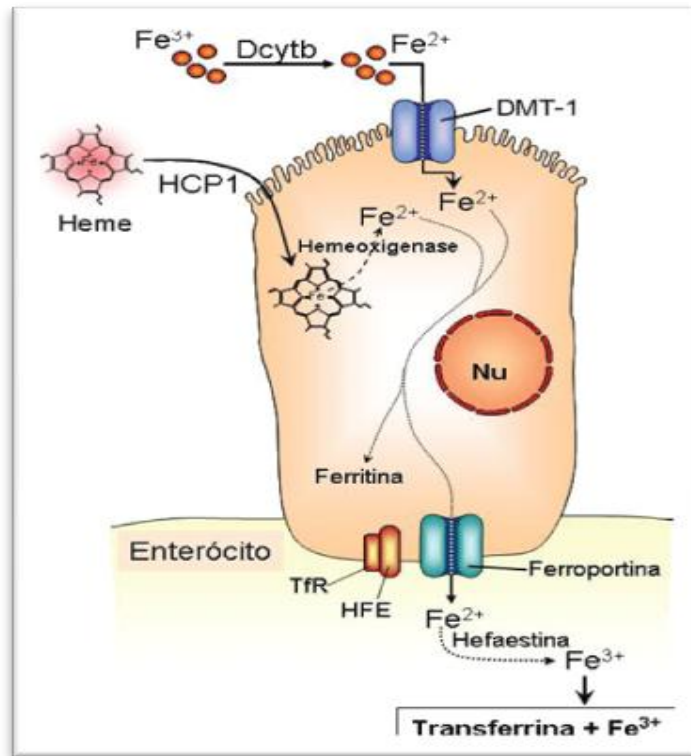
No processo de libertação, na superfície basal o ferro interage com outra ferroxidase, a hefestina, que oxida o ferro na forma férrica para ligação à transferrina (Adamson J. W., 2008).

O transporte e armazenamento do ferro são mediados por três proteínas: a transferrina, o TfR1 (receptor 1 da transferrina) e a ferritina (Hoffbrand *et al*, 2008). A transferrina, ferritina e hepcidina são produzidas pelo fígado, sendo as duas últimas proteínas inflamatórias de fase aguda, daí que os seus níveis possam estar aumentados durante uma infeção, inflamação ou stress (Lee I. A. *et al*, 2011).

A transferrina liberta o ferro para os tecidos que têm receptores de transferrina, especialmente os eritroblastos na medula óssea, que incorporam o ferro na hemoglobina, sendo posteriormente reutilizada. Além disso, os eritrócitos “envelhecidos” são destruídos nos macrófagos do sistema reticuloendotelial e o ferro é libertado da hemoglobina, entra no plasma e repõe a maioria do ferro da transferrina. Algum ferro é armazenado nas células reticuloendoteliais, como ferritina e hemossiderina, em quantidades muito variáveis consoante o *status* do ferro no organismo (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008).

Uma vez no interior do sistema reticuloendotelial, a hemoglobina é degradada e a globina e outras proteínas retornam ao reservatório de aminoácidos, enquanto o ferro é transportado de volta à superfície da célula do retículo endotelial (RE), onde é apresentado à transferrina circulante. A reciclagem eficiente e altamente conservadora do ferro dos eritrócitos senescentes é que mantém a eritropoiese no estado de equilíbrio dinâmico (Adamson J. W., 2008).

Os níveis de ferritina e TfR1 estão ligados ao *status* do ferro, de modo a que na sobrecarga de ferro haja um aumento na ferritina tecidual e redução no TfR1, enquanto na deficiência de ferro a ferritina é baixa e o TfR1 aumentado.



**Figura 4 - O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.**  
(Adaptado de Helena Z. Grotto, 2008)

Não existe propriamente um mecanismo de excreção do ferro, sendo a perda sanguínea, por hemorragia digestiva, menstruação ou outras formas de sangramento, e a perda de células epiteliais da pele, do intestino e do trato genitourinário, os mecanismos por meio dos quais o ferro pode ser eliminado. A perda de sangue, ou a hemólise, impõe um suprimento de ferro, já condições como a inflamação interferem na liberação das suas reservas e podem resultar numa rápida diminuição de ferro sérico (Adamson J. W., 2008).

Quando o ferro plasmático está aumentado e a transferrina saturada, aumenta a quantidade de ferro transferida às células parenquimatosas do fígado, dos órgãos endócrinos, do pâncreas e do coração, ocorrendo alterações patológicas por sobrecarga de ferro (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008).

#### **4.2.2. Definição**

Desde 1950 que foi demonstrado que a deficiência de ferro é uma das principais causas de anemia pela frequência de hipocromia, microcitose e anisocitose encontrada no esfregaço sanguíneo de mulheres com esta patologia, representando cerca de 75 a 80% do total das anemias. Tipicamente, a anemia é microcítica e hipocrômica, ou seja o volume de glóbulos vermelhos (VCM) a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) são inferiores a 80 fl, 27pg e 30g/dl, respetivamente (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008; Milman N., 2010).

A anemia na gravidez manifesta-se principalmente no terceiro trimestre, quando o ferro é mais necessário para a eritropoiese num feto em crescimento (Lee A. I. *et al*, 2011). De fato, são necessários cerca de 1190 mg de ferro para sustentar a gravidez desde a concepção até ao parto (Tabela 10) e as necessidades acrescidas deste elemento durante a gravidez resultam do aumento da expansão de glóbulos vermelhos e da eritropoiese fetal bem como das perdas sanguíneas que ocorrem durante o parto (Daily J. P. *et al*, 2008). Assim segundo Ramakrishnan U. *et al* (2008) uma mulher grávida necessita de 6 mg de ferro por dia, comparado com 1.3mg de ferro por dia nas mulheres não grávidas, enquanto que para Gautman C.S. *et al* (2008) a necessidade de ferro aumenta de 0.8 mg/dia no primeiro trimestre para 6 a 7 mg/dia na segunda metade da gravidez, ou seja, genericamente as grávidas precisam de cerca de 2 a 4.8 mg de ferro/dia.



**Tabela 10 - Necessidades de Ferro durante a gravidez**

Feto, Placenta e cordão umbilical	360 mg
Perdas de sangue maternas	159 mg
Perdas basais	230 mg
Expansão de células vermelhas	450 mg
Total	1.190 mg

(Adaptado de Lammi-Keefe C. J. *et al*, 2008)

Mas a maioria das mulheres consome aproximadamente 20 a 48 mg de ferro da dieta para absorver essa quantidade de ferro diariamente, sendo que uma dieta vegetariana não fornece mais do que 10 a 15 mg de ferro diariamente. Desta forma, a quantidade de ferro absorvida, associada a deficiente mobilização de ferro das reservas corporais, é usualmente insuficiente para suportar as necessidades impostas pela gravidez o que frequentemente resulta na necessidade de suplementação de ferro neste período (Gautman C.S. *et al.*, 2008).

#### **4.2.3. Epidemiologia e etiologia**

Como já foi referido, segundo Ramsay M. (2010) dos casos de anemia diagnosticados na gravidez, 75% são devidos a deficiência de ferro.

Numa perspetiva mundial, a deficiência de ferro reflete uma dieta pobre neste elemento resultado de uma privação económica e social generalizada, assim a anemia na gravidez afeta principalmente mulheres com um nível socioeconómico baixo.

Como já mencionado, aproximadamente 50% das grávidas têm anemia e os riscos da anemia durante a gravidez aumentam com a sua evolução. Segundo os critérios da WHO, a anemia

ferropriva afeta 52% das mulheres em países em desenvolvimento e 20% das mulheres em países industrializados (Milman N. M.D., 2010).

Algumas mulheres têm níveis de ferro normais antes da concepção no entanto, devido ao aumento das necessidades durante a gestação, estas tornam-se insuficientes e as mulheres tornam-se anêmicas. Assim, e segundo Allen L. H. (1998), muitas das mulheres já tinham anemia no momento da concepção, com uma prevalência estimada de 43% em mulheres não grávidas em países em desenvolvimento e de 12% em países desenvolvidos.

Durante a gravidez e segundo os critérios do CDC, entre as grávidas nos Estados Unidos, 8%, tinham anemia no primeiro trimestre, 12% tinham anemia no segundo trimestre e 34% apresentavam anemia no terceiro trimestre. Por outro lado, a taxa de deficiência de ferro aumenta em cada trimestre, começando por 9% no primeiro trimestre 14% no segundo trimestre e 37% no terceiro trimestre (Ramsay M., 2010).

No entanto, a deficiência de ferro não significa necessariamente anemia, sendo a prevalência da deficiência de ferro maior do que a anemia por deficiência de ferro (baixo nível de ferritina e baixo nível ou mesmo ausência de ferro na medula óssea), a qual se desenvolve frequentemente em estádios avançados da gravidez, em mulheres com níveis de ferro relativamente adequados previamente à gravidez (Allen H. L., 1998). A maior prevalência ocorre em mulheres da Índia (88%), seguida de África (50%), América Latina (40%) e Caraíbas (30%) (Lee I. A. *et al*, 2011).

Os principais fatores de risco que predispõem uma mulher ao aparecimento de deficiência de ferro são:

- A menstruação, em particular 10% das que têm perdas superiores a 80 mL/mês;
- O uso de contraceptivos, em particular do dispositivo intra-uterino que aumenta as perdas menstruais em 30% - 50%, enquanto que os contraceptivos orais têm efeito oposto;

- A gravidez, durante a qual ocorre aumento significativo das necessidades de ferro para aumentar a massa de glóbulos vermelhos, expandir o volume de plasma e permitir o crescimento da placenta, como já foi mencionado.

- A cirurgia bariátrica, a toma de antiácidos e a deficiência de micronutrientes, tais como vitaminas A e C, zinco e cobre (Lee I. A. *et al*, 2011).

- A dieta, uma vez que frequentemente, as mulheres em idade reprodutiva fazem uma dieta com níveis de ferro abaixo dos necessários para compensar tanto as perdas que ocorrem durante a menstruação como as exigências para a reprodução (Scholl T., 2005). É de notar que são necessários dois anos de dieta com adequada quantidade de ferro para repor os níveis perdidos em cada gravidez.

#### **4.2.4. Clínica**

De acordo com Lee A. I. *et al* (2011) as manifestações clínicas da anemia ferropriva na gravidez ou no pós-parto incluem: fadiga, palidez, tonturas, taquicardia, dispneia, diminuição da tolerância ao exercício físico, depressão pós parto, pobre interação ambiental mãe/filho e comprometimento da lactação. Além disso, pode ocorrer atraso de crescimento intra-uterino, parto prematuro, baixo peso à nascença e aumento da mortalidade fetal e neonatal.

Embora o suplemento de ferro melhore as anomalias hematológicas devido à deficiência de ferro na gravidez, os benefícios da terapêutica na mortalidade neonatal, na morbidade infantil e no desenvolvimento da criança são incertos.

#### **4.2.5. Diagnóstico**

Através da avaliação da concentração de hemoglobina o diagnóstico de anemia é simples e objetivo, no entanto a confirmação da causa de deficiência de ferro nem sempre é fácil.

Assim, os testes a serem efetuados para confirmação da deficiência deste elemento são: contagem de glóbulos vermelhos, níveis de ferritina sérica, níveis ferro sérico, níveis do recetor da transferrina, níveis de ferro na medula óssea e capacidade de ligação de ferro total (TIBC).

Por vezes, a contagem e análise da morfologia dos glóbulos vermelhos dá-nos a natureza da anemia, e como já anteriormente mencionado o padrão típico é uma microcitose e hipocromia existindo aumento da variação do tamanho dos glóbulos vermelhos (RDW). No entanto, mais de 40% das anemias ferroprivas “puras” são normocíticas. Portanto o próximo passo, no diagnóstico será a avaliação do metabolismo do ferro (Gisbert J. P. *et al*, 2009).

Determinar o nível de ferritina sérica juntamente com a determinação do nível da hemoglobina parece ser uma boa estratégia.

O nível de ferritina sérica é suficiente para o diagnóstico de anemia por deficiência de ferro: um valor inferior a 15 ng/L fornece informações evidentes de anemia ferropriva. Contudo, no terceiro trimestre de gravidez o diagnóstico é mais complexo devido à elevação dos níveis de ferritina, quando a deficiência de ferro é mais provável de estar presente.

Assim, se os níveis de ferritina estiverem elevados ou normais e existir hipocromia, microcitose ou redução do VCM, poderemos estar na presença de deficiência de ferro (Lee I. A. *et al*, 2011). No entanto, nesta condição outras causas têm de ser investigadas, tais como, hemoglobinopatias, anemia por infeção entre outras.

Um valor da ferritina inferior a 30 µg/L está associado a uma probabilidade de 90% dos níveis de ferro estarem diminuídos, mesmo se ainda não há manifestação de anemia,

estando nestes casos a suplementação de ferro oral durante a gravidez indicada. Uma vez que a ferritina é uma proteína inflamatória de fase aguda, uma das situações que devemos prestar atenção é quando existe uma resposta inflamatória concomitante em que os seus níveis podem estar falsamente aumentados ou falsamente normais. Por esta razão, está indicada a determinação simultânea quer dos níveis de ferritina sérica quer da proteína C reativa (PCR), que em situações inflamatórias se encontra igualmente aumentada (Breymann C. *et al*, 2010).

Contrariamente os níveis do recetor da transferrina (sTfR) estão inversamente relacionados com o conteúdo corporal total de ferro, apresentando alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de deficiência de ferro durante a gravidez. De fato, e uma vez que o sTfR não é uma proteína de fase aguda, não aumenta com a inflamação, embora possa ser influenciado pela massa de glóbulos vermelhos ou pela eritropoiese, é frequentemente baixo no início da gravidez, quando a eritropoiese é reduzida ( Lee I. A. *et al*, 2011).

Para além destes doseamentos, e para fazer o diagnóstico diferencial, também se pode avaliar a concentração de hemoglobina nos reticulócitos, a percentagem de células hipocrómicas, a concentração da eritropoietina e até mesmo a determinação da hepcidina. Se todos estes parâmetros estiverem normais é muito improvável que estejamos na presença de anemia por deficiência de ferro (Tabela 11) (Gisbert J. P. *et al*, 2009).

**Tabela 11 - Diagnóstico Laboratorial da Anemia hipocrômica**

	<b>Deficiência de ferro</b>	<b>Inflamação crônica ou maligna</b>	<b>Traço talassêmico (<math>\alpha</math> ou <math>\beta</math>)</b>	<b>Anemia sideroblástica</b>
<b>VCM</b> <b>HCM</b>	Reduzido em relação com a gravidade da anemia	Normal ou moderadamente reduzido	Reduzido ou muito diminuído para o grau de anemia	Normalmente diminuído na forma adquirida mas frequentemente aumentado na forma hereditária
<b>Ferro sérico</b>	Reduzido	Reduzido	Normal	Aumentado
<b>TIBC</b>	Aumentado	Reduzido	Normal	Normal
<b>Receptor da transferrina sérico</b>	Aumentado	Normal /Diminuído	Variável	Normal
<b>Ferritina sérica</b>	Reduzido	Normal/Aumentado	Normal	Aumentado
<b>Reservas de ferro na MO</b>	Ausente	Presente	Presente	Presente
<b>Ferro no eritroblasto</b>	Ausente	Ausente	Presente	Forma em anel
<b>Electroforese da hemoglobina</b>	Normal	Normal	Hb A <sub>2</sub> aumentado na forma $\beta$	Normal
VCM (volume corpuscular médio); HCM ( Hemoglobina corpuscular média); TIBC (capacidade de ligação do ferro)				

(Adaptado de Hofbrand 2011)

#### **4.2.6. Tratamento**

A suplementação de ferro é a estratégia mais comum nos países em desenvolvimento para repor a anemia ferropriva (Gautam S. C. *et al*, 2008).

Segundo Milman N. M. D. (2010), as *guidelines* da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia recomendam que se a concentração de hemoglobina for inferior a 105 g/L, o

tratamento de primeira linha seja uma dose de ferro de aproximadamente 200 mg/dia. Posteriormente, a concentração de hemoglobina deve ser re-avaliada 2 semanas após o início do suplemento e se houver um aumento de 10 g/L ou mais, o suplemento de ferro oral deve mantido até o término da gravidez. Se após 2 semanas a mulher não responde ao ferro oral, isto é os níveis de concentração da hemoglobina não aumentam, deve ser considerado o tratamento com ferro intravenoso (iv).

A terapêutica com ferro oral é normalmente adequada a muitas grávidas, sendo eficiente, bem tolerada e com uma boa relação custo-benefício como forma de repor os défices de ferro. Existem quatro preparações de ferro: Sulfato ferroso, Gluconato ferroso e Fumarato ferroso. Destes, o mais utilizado é o sulfato ferroso porque é o melhor absorvido pelo tracto gastrointestinal e tem poucos efeitos adversos (náusea, diarreia, obstipação e dor abdominal). Quando complexado ou em formas queladas, os efeitos secundários são mínimos (Clark F. S., 2009). O suplemento de ferro deverá ser tomado até pelo menos 6 meses após a normalização dos níveis de hemoglobina com o objectivo de repor as reservas corporais.

O ferro parenteral pode ser administrado no segundo ou terceiro trimestre às grávidas que têm anemia grave (Hb inferior a 9 g/dl), intolerância ao ferro, falência na resposta à terapêutica com ferro oral ou são portadoras de doença inflamatória intestinal ou foram submetidas a transplante autólogo (Bayoumeu F. *et al*, 2002):

O ferro intravenoso pode ser administrado em dose única em infusão, o que é conveniente para a grávida e tem menor custo para o sistema de cuidados de saúde (Milman N. M. D., 2010).

Segundo Clark S. F. (2009) e Breymann C. *et al* (2010) existem quatro preparações de ferro parenteral disponíveis: Complexo de hidróxido férrico com dextrano de baixo peso molecular (50 mg/ml de ferro), complexo hidróxido férrico com sacarose (20 mg/ml de ferro) (Venofer),

gluconato de ferro sódico (Ferrlecit), complexo de carboximaltose férrica (50 mg/ml de ferro) (Ferinject).

Segundo um estudo realizado em 2002, que comparava o suplemento intravenoso de sacarose de ferro e o suplemento oral de sulfato de ferro durante 6 meses de gravidez, a sacarose de ferro iv não parece ser mais eficiente na elevação da hemoglobina durante esse período do que a administração oral, mas demonstrou ser mais eficaz na restauração das reservas de ferro, sem grandes efeitos adversos (Bayoumeu F., 2002). No entanto, a terapêutica com ferro parenteral deve ser utilizada com precaução, uma vez que tem potencial anafilático principalmente com o ferro dextrano (Clark F. S., 2009). Portanto, se houver necessidade de administrar ferro dextrano (>100 mg), a preparação de ferro deverá ser diluída em soro glicosilado a 5% ou em solução de NaCl a 0,9%. Se no início da infusão, houver dor torácica, sibilos, queda da pressão arterial ou outros sintomas sistêmicos, dever-se-á interromper imediatamente a infusão de ferro (Adamson J. W., 2008).

Entre as mulheres grávidas que receberam ferro parenteral, 15% a 20% desenvolveram trombose, embora a relação entre estes fatores não esteja ainda definida. A administração de eritropoietina recombinante humana, em combinação com o ferro parenteral, pode ser uma terapêutica alternativa para as mulheres grávidas com anemia, que são refratárias ao ferro oral. Deste modo, a Darbopoietina tem sido usada em grávidas que tem patologia hepática crónica no entanto, são necessários mais estudos para confirmar a adequação, a segurança e a viabilidade da eritropoietina na anemia da gravidez (Lee I. A. *et al*, 2011).

Em suma, segundo Milman N. M. D. (2010) para o tratamento da anemia por deficiência de ferro na gravidez, as recomendações da NATA (*The Network for Advancements for Transfusion Alternatives*) são as seguintes:



- No primeiro e segundo trimestres administrar 100 a 200 mg de ferro oral/ dia e, se não se observar aumento dos níveis de hemoglobina após 2 semanas, considerar terapêutica intravenosa.
- No terceiro trimestre, o suplemento intravenoso de ferro é defendido como tratamento de primeira linha, uma vez que o suplemento oral mesmo em altas doses, tem um curto intervalo de tempo para corrigir a anemia antes do parto.

#### **4.2.7. Profilaxia**

Segundo Lokeshwar M. R. *et al* (2011) e Lammi-Keefe C. J. *et al* (2008), a deficiência de ferro e a anemia devido a deficiências nutricionais são um fator que revela o crescimento da pobreza. No entanto, as reservas de ferro podem ser melhoradas através de estratégias baseadas ou não na alimentação.

No primeiro caso é importante a fortificação de alimentos básicos e a existência de dieta variada (Tabela 12). Mas, embora as estratégias baseadas na alimentação sejam importantes para aumentar as reservas de ferro em toda a população, não são suficientes para a maioria das mulheres com deficiência de ferro que engravidam ou para situações em que seja necessária uma rápida elevação dos níveis de ferro (Lokeshwar M. R. *et al*, 2011). Nas estratégias não baseadas na alimentação os suplementos de ferro e as medidas de saúde pública como controlo e prevenção de doenças parasitárias são fundamentais.

Deste modo, a WHO, a CDC e a FDA (*Food and Drug Administration*) recomendam que todas as mulheres grávidas recebam suplemento oral de ferro no início da gestação até aos 3 meses após o parto, nas doses de 27 mg/d (FDA), 30 mg/d (CDC) ou 60 mg/d (WHO), embora doses mais baixas como 20 mg/d possam ser eficientes. O maior efeito colateral do suplemento de ferro inclui sintomas gastrointestinais, que ocorrem numa dose-dependente, principalmente quando esta é superior ou igual a 200 mg/d (Lee I. A. *et al*, 2011).

Na Dinamarca e nos EUA, é recomendado o suplemento de ferro oral (40 mg e 30 mg respectivamente) a todas as grávidas desde a primeira consulta (às 10 semanas de gestação) até à última semana antes do parto.

Atualmente, com o objetivo de estabelecer reservas adequadas durante a gravidez e no pós-parto, alguns estudos sugerem que a suplementação de ferro se deve iniciar quando a mulher decide engravidar principalmente nos países onde a prevalência da anemia ferropriva é mais elevada, como no sul da Ásia e em África (Tabela 12) sendo que as doses nestas regiões deverão ser superiores às instituídas nos países ocidentais (aproximadamente 100 mg de ferro/dia) (Milman N. M. D., 2010).

As infeções por parasitas como a malária ou a schistosomose são comuns nos países em desenvolvimento e podem causar ou exacerbar a anemia, especialmente quando a infecção é moderada a grave e quando a mulher está co-infectada com múltiplos parasitas. Esforços no sentido de controlar e prevenir este tipo de infeções como, utilizar mosquiteiros, efetuar a desparasitação e melhorar o saneamento básico, são importantes na prevenção da anemia (Tabela 12). Especificamente nas regiões endémicas as grávidas devem ser desparasitadas no final do primeiro trimestre (Lammi-Keef C. J. *et al*, 2008).

**Tabela 12 - Estratégias para o combate da anemia ferropriva em Países em desenvolvimento.**

<b>Estratégia</b>	<b>Grupos alvo</b>	<b>Intervenção</b>
Suplemento	Grávidas, Mulheres em idade fértil, e crianças em risco de deficiência de ferro	Diariamente ou semanalmente suplemento de ferro oral em conjugação com educação para melhorar o cumprimento. Sistema de cuidados de saúde eficazes.
Fortificação da dieta	Populações em risco de baixa ingestão de ferro	Fortificação apropriada com alimentos como farinha de trigo e arroz. Garantir no controlo, monitorização e avaliação do programa de fortificação.
Dieta modificada e diversificada	Grupos de risco de baixa ingestão de ferro, ou quem consome dietas com pouca biodisponibilidade de ferro (grupos vulneráveis)	Educação sobre como reduzir os fitatos na alimentação à base de plantas. Plantar em casa alimentos com elevado teor em ferro e evitar ingerir na mesma refeição inibidores da absorção de ferro.
Controle das Infecções Parasitárias	Grupos de risco de infecção parasitária como malária ou infecção por helmintas (áreas geográficas com taxas endémicas de infecções parasitárias.	Tratamento e prevenção das infecções parasitárias (educação da saúde, saneamento, mosquiteiros)

(Adaptado de Lammi-Keef C. J. et al, 2008)

### 4.3. Anemia Megaloblástica na gravidez

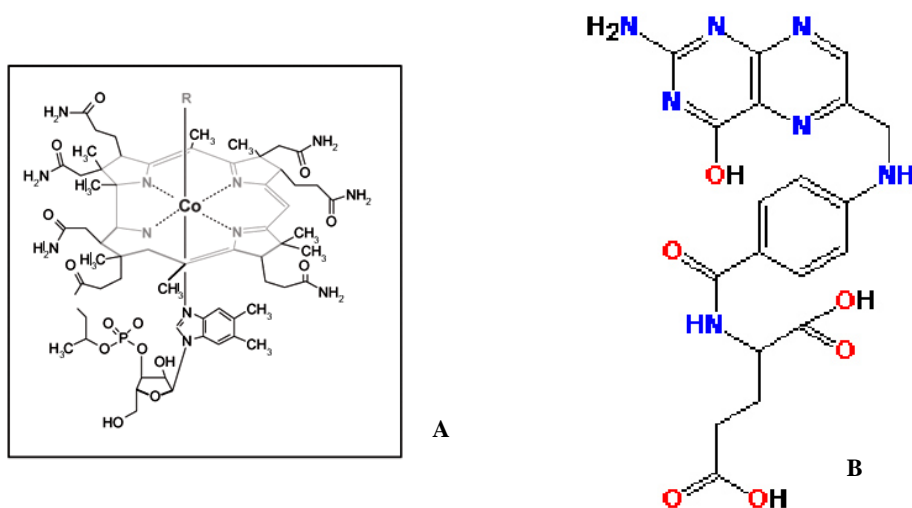
---

#### 4.3.1. Conceitos Gerais

As anemias megaloblásticas são um grupo de distúrbios que se caracterizam pela presença de aspectos morfológicos distintos dos eritrócitos em desenvolvimento na medula óssea.

É um tipo de anemia macrocítica e uma das causas mais importantes do seu aparecimento na gravidez é a deficiência de folato (Figura 5 – B) e, em menor proporção, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> (Figura 5 – A) (Tabela 13), mas a anemia megaloblástica também pode surgir de anomalias genéticas ou adquiridas que afetam o metabolismo dessas vitaminas ou por defeitos na síntese do ADN sem relação com elas (Tabela 13) (Hoffbrand A. V., 2008).

Este tipo de anemia, foi identificado pela primeira vez em 1930 pela Dra. Lucy Wills, uma física Britânica que verificou que a maior parte das trabalhadoras pobres que trabalhavam numa fábrica, e que tinham níveis de hemoglobina perto do normal, tinham desenvolvido anemia no segundo e especialmente no terceiro trimestre de gravidez.



**Figura 5 – Estrutura da vitamina B<sub>12</sub> (A) e do ácido fólico (B)**

(Adaptado de Paniz C. *et al*, 2005)

Esta anemia era macrocítica e muitas vezes acompanhada pela presença de células com um grande núcleo a que chamou de megaloblastos. Estas células típicas já tinham sido vistas em doentes com deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e por isso, a estas grávidas foi atribuído diagnóstico de anemia megaloblástica (Scott J., 2011).

**Tabela 13 – Causas de Anemia megaloblástica**

---

Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>

---

Deficiência de folato

Alterações no metabolismo da vitamina B<sub>12</sub>  
ou do folato

- Deficiência de transcobalamina,  
óxido nítrico, fármacos anti-folato

---

Outros defeitos na síntese de DNA

- Deficiência congénita de enzimas  
  
- Deficiência adquirida de enzimas  
(álcool, terapêutica com  
hidroxiureia,)

---

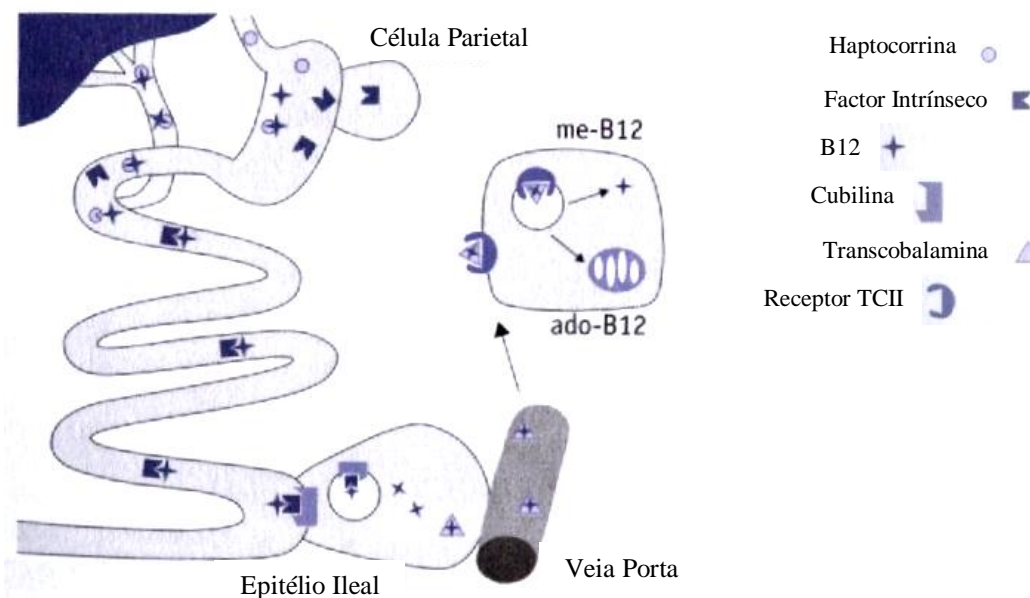
(Adaptado de Hofbrand 2011)

O crescimento fetal depende das duas vitaminas já referidas (cobalamina e ácido fólico), porque ambas estão envolvidas na síntese de tetrahydrofolato, um componente fundamental para a síntese do ADN e para a maturação do núcleo (Lee I. A. *et al*, 2011).

A vitamina B<sub>12</sub>, também denominada de cobalamina, é sintetizada na natureza por microorganismos. Os animais adquirem-na ingerindo certos alimentos, pela produção interna de bactérias intestinais (não em humanos), ou pela ingestão de alimentos contaminados com bactérias. A vitamina consiste num pequeno grupo de cobalaminas, que têm a mesma estrutura básica, com um átomo de cobalto no centro de um anel de corrina ligado a uma porção nucleotídica (Figura 5- A). A vitamina é encontrada em alimentos de origem animal,

como fígado, carne, peixe e laticínios, mas não ocorre em frutas, cereais e verduras (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008).

Absorvida pela dieta, a cobalamina combina-se com uma glicoproteína, o factor intrínseco (IF), sintetizada pelas células parietais gástricas. O complexo IF-B<sub>12</sub> pode então, ligar-se a um recetor de superfície específico para IF, a cubilina, que se liga a seguir com uma segunda proteína, a *amnionless*, que promove a endocitose do complexo cubilina/IF-B<sub>12</sub> no íleo distal, no qual a vitamina B<sub>12</sub> é absorvida e o IF é destruído (Figura 6).

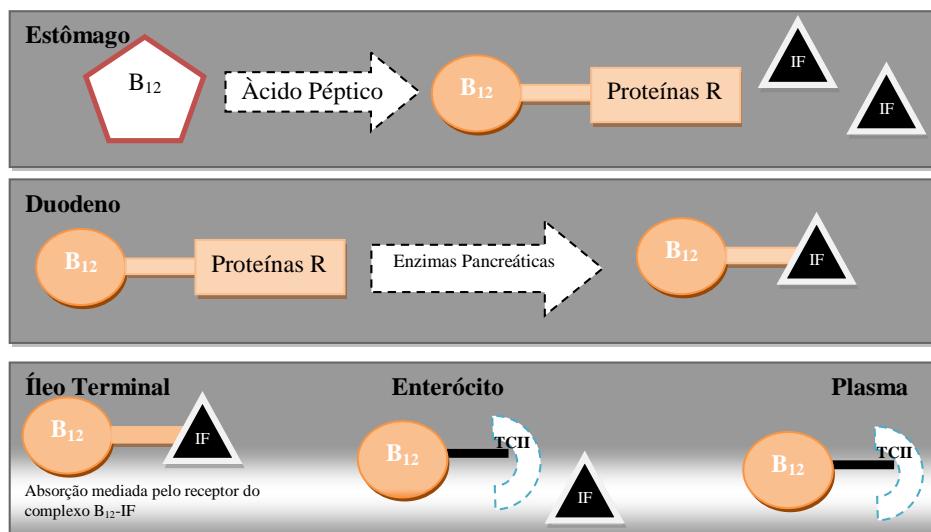


**Figura 6 – Transporte e absorção da vitamina B12.**

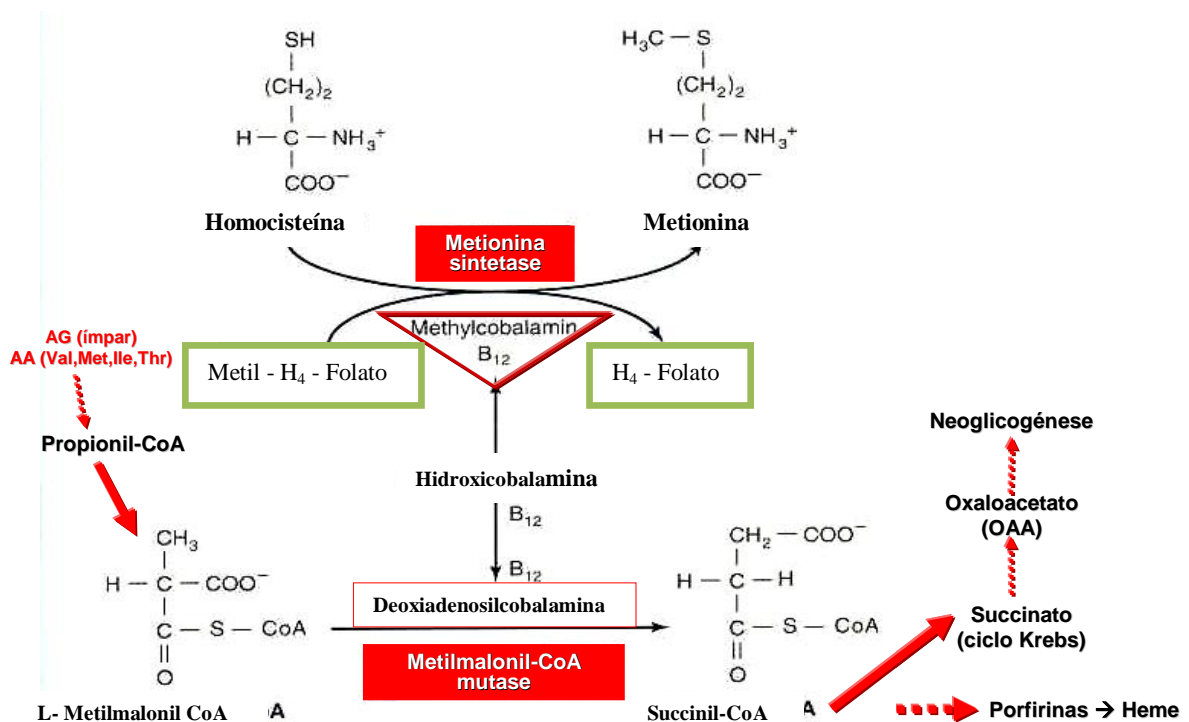
(Adaptado de Lambert J F *et al.*, 2009)

A cobalamina é absorvida para a circulação portal, onde se liga à proteína plasmática transcobalamina (TC), que a transporta para a medula óssea e outros tecidos. Deste modo, a deficiência de TC pode causar anemia megaloblástica, mas o nível sérico de vitamina B<sub>12</sub> na deficiência de TC é normal. Tal fato, deve-se a que a maioria da vitamina B<sub>12</sub> no plasma estar ligada a outra proteína de transporte, a haptocorrina, uma glicoproteína amplamente sintetizada por granulócitos e macrófagos (Hoffbrand A. V. *et al*, 2008).

A vitamina B<sub>12</sub>, na forma de metil-B<sub>12</sub>, funciona como coenzima da metionina sintetase, uma enzima responsável pela metilação da homocisteína em metionina, que utiliza metil-THF como dador de grupos metilo. Na forma de desoxiadenosil B<sub>12</sub> (ado-B<sub>12</sub>), a vitamina B<sub>12</sub> auxilia na conversão de metilmalonil-coenzima A (CoA) a succinil-CoA (Figura 7). Deste modo, o doseamento de homocisteína no plasma e de ácido metilmalónico na urina podem ser usados como teste para avaliação da deficiência de B<sub>12</sub> (Hoffbrand V.A. *et al*, 2008).



**Figura 7 – Absorção da vitamina B<sub>12</sub> no tubo digestivo**  
(Adaptado de Lee A. I. *et al*, 2011)



**Figura 8-** Vitamina B<sub>12</sub> e metabolismo.

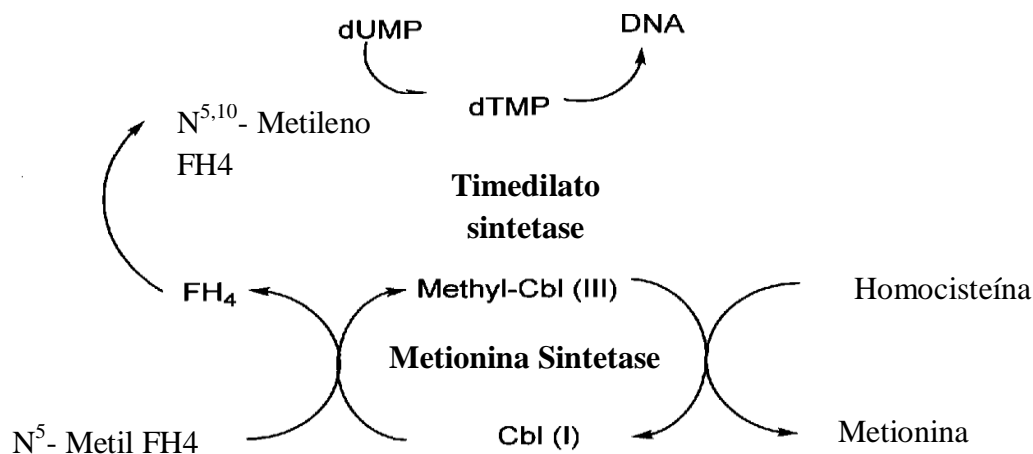
A elevação dos ácidos metilmalónico e da homocisteína acompanham muitos dos casos de deficiência de vitamina B<sub>12</sub> na gravidez, mas aproximadamente de 20% das grávidas têm diminuição “fisiológica” da vitamina B<sub>12</sub>, em que os níveis de homocisteína e de ácido metilmalónico permanecem inalterados (Lee I. A. *et al*, 2011).

O folato não é sintetizado pelo organismo, encontrando-se numa variedade de alimentos, incluindo vegetais, fígado, frutos, nozes e pão, podendo desaparecer quando os alimentos são cozinhados. É absorvido maioritariamente a nível do jejuno e captado pelo fígado (Pavord Sue *et al*, 2010).

O folato proveniente da dieta é convertido em metil-THF durante a sua absorção no intestino delgado proximal (Figura 9), e uma vez dentro da célula, é convertido em poliglutamatos de folato. Existem proteínas presentes na superfície das células incluindo o enterócito, que ligam o folato e facilitam a sua entrada nas células. Os folatos são necessários em várias reações



bioquímicas envolvendo transferência de unidades de carbono, como na interconversão de aminoácidos, como na conversão de homocisteína em metionina (Figura 10) e na de serina em glicina, bem como na síntese de precursores purínicos de ADN (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008). O folato e a vitamina B<sub>12</sub> estão relacionados na medida em que a isomerização da metilmalonil CoA requer cobalamina e a metilação da homocisteína em metionina requer metilcobalamina e 5-metil-THF, como representado nas Figura 8 e 9. Esta é a primeira etapa na via pela qual o 5 metil-tetrahydrofolato (5- MTHF), que entra na medula óssea e outras células a partir do plasma, é convertido noutras formas de folatos intracelulares (Adamson J. W., 2008).

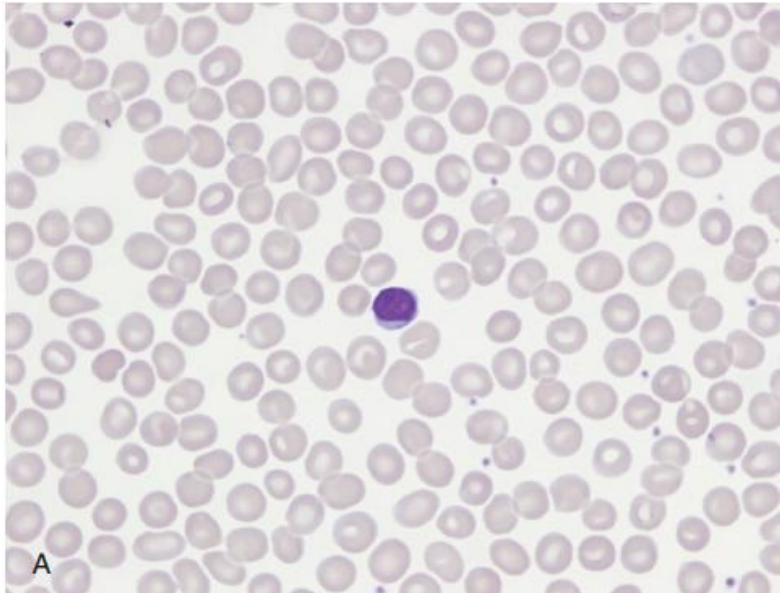


**Figura 9 – Metabolismo do folato e da vitamina B<sub>12</sub> no organismo.**

(Adaptado de Lee I. A. *et al*, 2011)

Como mencionado a deficiência em vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico origina macrocitose, ou seja glóbulos vermelhos maiores que o normal (Figura 10) (Aslinia F. *et al*, 2006), o que se reflecte num VCM superior a 95 fL (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008). Por outro lado, as anemias macrocíticas podem ser subdivididas em megaloblásticas e não megaloblásticas, com base no aspeto dos eritroblastos em desenvolvimento na medula óssea (Hoffbrand V. A. *et al*, 2008).

As causas mais comuns de anemia macrocítica incluem deficiências nutricionais (ex: deficiência da vitamina B<sub>12</sub>, folato), fármacos, distúrbios primários da medula óssea (ex: mielodisplasia e leucemia), e outras patologias crônicas (Aslinia F. *et al*, 2006).



**Figura 10 – Macro-ovalocitose no sangue periférico de um doente com deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.**

O VCM é de 134fL.

(Adaptado de Aslinia F. *et al*, 2006)

A macrocitose devido à deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e de folato reflete-se na maturação anómala das células hematopoiéticas devido à falha na síntese de ADN. No sistema hematopoiético, isto resulta no atraso na maturação do núcleo relativamente ao citoplasma, apoptose, eritropoiese ineficaz, hemólise intramedular, pancitopenia e alterações morfológicas típicas no sangue e nas células da medula (Khanduri U. *et al*, 2007).

A medula óssea torna-se então, hiper celular com todas as células da linha mielóide aumentadas e com dominância dos elementos eritróides no esfregaço do aspirado da medula óssea. Os eritrócitos apresentam-se grandes, ovais e contêm núcleos com características

Outras causas como por exemplo a mielodisplasia e as leucemias também podem dar origem a estas anomalias megaloblastóides não associadas à deficiência das vitaminas citadas anteriormente, o que requer um cuidadoso exame da medula óssea para se estabelecer o diagnóstico diferencial (Aslinia F. *et al*, 2006).

Quanto à macrocitose não megaloblástica, uma das principais causas está em relação com o alcoolismo associado ou não a patologia hepática (Aslinia F. *et al*, 2006).

De salientar que muitas das mulheres com deficiência em folato e vitamina B<sub>12</sub> não exibem eritrócitos macrocíticos, embora 2% a 5% das mulheres grávidas com anemia normocrômica apresentem discretas alterações megaloblásticas na medula óssea, que resolvem com a administração de suplemento de ácido fólico (Lee I. A. *et al*, 2011).

#### **4.3.2. Epidemiologia**

A deficiência de folato é historicamente vista como a segunda causa mais comum de anemia na gravidez representando cerca de 95 % das anemias megaloblásticas neste estado (Laubach J. *et al*, 2009).

Estudos efetuados na Índia, Turquia, África e Venezuela, mostram que 10% das mulheres grávidas têm deficiência de folato (definido como um nível sérico inferior 2.5-3.0 ng/mL), enquanto 30% tem deficiência de vitamina B<sub>12</sub> (definido como nível inferior 160-200 pg/mL).

A prevalência da deficiência de folato e de vitamina B<sub>12</sub> aumenta com a gestação (Lee A. I. *et al*, 2011), nas gestantes adolescentes, nas mulheres com baixo nível socioeconômico e nas mulheres multíparas (Laubach J. *et al*, 2009).

A deficiência em vitamina B<sub>12</sub>, condição rara, está normalmente associada a infertilidade uma vez que as mulheres com este déficit não ovulam, ou o ovo fertilizado pode não se desenvolver resultando em aborto espontâneo.

Quanto à deficiência de folato, a sua prevalência é de menos de 5% em países desenvolvidos e de 25 a 72% em mulheres em idade reprodutiva nos países em desenvolvimento (Milman M. D. N., 2010).

Segundo um estudo realizado por Khanduri U. *et al* (2007), o pico da incidência da anemia megaloblástica foi observado no grupo etário entre os 10 e os 30 anos de idade (48% dos doentes) e no sexo feminino (71%). É portanto possível que, o aumento das necessidades destas vitaminas durante estádios como o crescimento a puberdade ou a gravidez, precipitem o aparecimento de anemia.

### **4.3.3. Etiologia**

Segundo Pavord Sue *et al* (2010) e Lee I. A. *et al* (2011) respetivamente as causas de anemia por deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e de ácido fólico estão representadas na seguinte tabela 14:

**Tabela 14 – Causas de anemia por deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico**

<b>Deficiência de Vitamina B<sub>12</sub></b>	<b>Deficiência de ácido fólico</b>
Anemia Perniciosa (rara em mulheres em idade fértil, sendo mais comum após os 40 anos de idade)	Nutrição inadequada
Resseção ileal	Malabsorção intestinal
Resseção parcial gástrica	Excesso de Utilização: Gravidez, Lactação, Prematuridade, Doenças Mieloproliferativas, Neoplasias, doenças inflamatórias.
Doença de Crohn	Hemólise
Inibidores da bomba de protões	Fármacos (anticonvulsivantes)
Antihistamínicos	Perda urinária em excesso: Hepatopatia ativa, insuficiência cardíaca congestiva.
Atrofia gástrica	
Malabsorção	
Parasitas intestinais	

Enquanto que nos países em desenvolvimento, as causas mais comuns são as deficiências nutricionais, a anemia perniciosa, a malabsorção e os erros no metabolismo, nos países desenvolvidos, os casos de anemia megaloblástica mais comuns são reportados em crianças, cujas mães são vegetarianas (Chandra J., 2010).

No que diz respeito às reservas de vitamina B<sub>12</sub> são cerca de 3 mg, as necessidades diárias são de aproximadamente 3 µg/dia e o feto em desenvolvimento requer cerca de 50 µg/dia, sendo precisos cinco anos para a anemia por deficiência de cobalamina se manifestar clinicamente (Molloy M. A. *et al*, 2008).

Relativamente ao folato, as necessidades de uma mulher não grávida são de 50 a 100 µg por dia, aumentando para 150 µg durante a gravidez devido ao aumento do número de glóbulos vermelhos maternos e da proliferação celular. Este aumento das necessidades, coincide com o aumento do catabolismo do folato no feto em crescimento (equivale a um *turnover* de 400 µg por dia no terceiro trimestre) podendo resultar num equilíbrio negativo na mulher que não fez suplementos durante a gravidez, o que pode contribuir substancialmente para a manifestação clínica da deficiência desta vitamina (Molloy M. A. *et al*, 2008).

#### **4.3.4. Manifestações clínicas**

Muitas gestantes são assintomáticas, sendo a anemia descoberta num hemograma de rotina. Para além dos sintomas clássicos de anemia, a deficiência de cobalamina e de folato pode manifestar-se por queilose, glossite, febre baixa nos doentes com anemia mais grave, icterícia e hiperpigmentação cutânea. Podem ainda apresentar equimoses devido a trombocitopenia, o que pode ser agravado por deficiência de vitamina C ou álcool em praturientes subnutridas. (Hoffbrand A. V., 2008).

Durante uma gestação normal os níveis de circulação plasmáticos de homocisteína (tHcy) estão reduzidos em aproximadamente 36% dos níveis das mulheres não grávidas, regressando

aos níveis normais no final do último trimestre de gravidez, na ausência de suplemento de ácido fólico. O hematócrito pode estar elevado durante a gravidez, o que estará associado a complicações como a pre-eclâmpsia e a rutura da placenta (Moreiras – Varela G. *et al* , 2009). Desde 1960 que vários estudos têm demonstrado uma relação marcada entre a anemia megaloblástica e a rutura da placenta em que a concentração plasmática total de homocisteína, um marcador sensível dos níveis de folato, tem sido considerada um importante factor de risco. No entanto, a rutura da placenta também está associada a polimorfismos genéticos em genes relacionados com o metabolismo dos folatos, mas esta associação ainda não está totalmente esclarecida (Molloy M. A. *et al*, 2008). Para além das complicações mencionadas anteriormente a anemia megaloblástica por deficiência de folato também está relacionada com defeitos do tubo neural (DTN) (Figura 11) e cardíacos congénitos, síndrome de Down, parto pré-termo, baixo peso à nascença e atraso do crescimento intra-uterino (Molloy M. A. *et al*, 2008).



**Figura 11 – DTN**  
(Adaptado de <http://medipptx.blogspot.pt>)

#### **4.3.5. Diagnóstico**

O diagnóstico de anemia megaloblástica por deficiência de folato não deve ser estabelecido com base nos níveis de folato séricos, uma vez que estes podem ser afetados pela deficiência nutricional, ingestão de álcool ou hemólise. Contrariamente ao folato, o doseamento da vitamina B<sub>12</sub> tem valor clínico e o fato de estar diminuído durante a gravidez pode ser suspeito de deficiência. O diagnóstico é, portanto, estabelecido pelo esfregaço de sangue periférico e pelos índices hematimétricos. Os níveis de Hb são normalmente inferiores a 10g/dL e o esfregaço de sangue periférico revela pancitopenia, macrocitose, anisocitose, neutrófilos hipersegmentados (mais do que 5 segmentos), neutropenia e trombocitopenia. No entanto, o que se utiliza mais é a quantificação dos níveis de folato nos 1 a 3 meses prévios, visto que os glóbulos vermelhos sobrevivem cerca de 120 dias.

Os níveis de homocisteína sérica e de LDH estão aumentados tanto na deficiência de ácido fólico como na deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. As células vermelhas apresentam um VCM superior a 100 fL, HCM aumentado e CHCM de 31 a 37 g/dL e a contagem de reticulócitos é baixa.

A diferenciação entre a deficiência de cobalamina e de ácido fólico pode ser feita clinicamente pelos sintomas neurológicos no caso da deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, secundária à degeneração das colunas lateral e posterior da espinal medula e à irreversibilidade dos sintomas, se a terapêutica não for estabelecida de imediato (Trivedi S.S. et al, 2010).

O doseamento dos níveis de homocisteínas e de ácido metilmalônico também são utilizados no diagnóstico. Assim, um nível de homocisteína elevado associado a um valor de ácido metilmalônico normal tem 99% de sensibilidade e de especificidade para diagnóstico de deficiência de folato. Por outro lado, a elevação tanto de homocisteína como de ácido metilmalônico confirma o diagnóstico de deficiência de cobalamina (Laubach J. et al, 2009).

#### **4.3.6. Terapêutica**

O ácido fólico é uma forma sintética do folato usado nos suplementos, porque é mais estável e melhor absorvido que o folato natural. Posteriormente, o ácido fólico é convertido *in vivo* para uma forma ativa de folato, o tetrahidrofolato.

Segundo o *Medical Research Council*, o suplemento com 4 mg de ácido fólico por dia reduziu em aproximadamente 72% o risco da existência de defeitos no tubo neural. (Obican G. S. *et al.*, 2010). O grande problema que se mantém é o fato do encerramento das placas neurais ocorrer entre os 21 e 28 dias pós-concepção, altura em que muitas mães ainda não perceberam que estavam grávidas, pelo que deve ser administrado antes, durante e após a concepção (Scott J., 2011).

Assim, devem tomar este suplemento todas as mulheres que planeiam engravidar e que têm uma concentração de glóbulos vermelhos (RBC) inferior a 906 nmo/L (Mastroiacovo P. *et al.*, 2011).

Estudos publicados por Obican G. S. *et al.* (2010), referem que se a mãe já teve um filho com defeitos no tubo neural, as doses indicadas são na ordem dos 5 mg/dia. Pelo contrário, Toriello H. V. *et al.* (2011), sugerem que as grávidas nestas condições ou sendo elas próprias afetadas por DTN, ou mesmo Diabetes Mellitus tipo 1 devem tomar 4 mg/dia de ácido fólico, mas devem iniciar a terapêutica três meses antes da concepção continuando durante o primeiro trimestre.

Desde 1998 que nos Estados Unidos têm sido feitos esforços no sentido de educar as mulheres em idade reprodutiva, para a fortificação da sua alimentação com produtos ricos em ácido fólico, como a farinha. Tais medidas têm coincidido com a diminuição da prevalência dos defeitos do tubo neural em 19%, da espinha bífida em 32% e da anencefalia em 16% (Obican G. S. *et al.*, 2010).

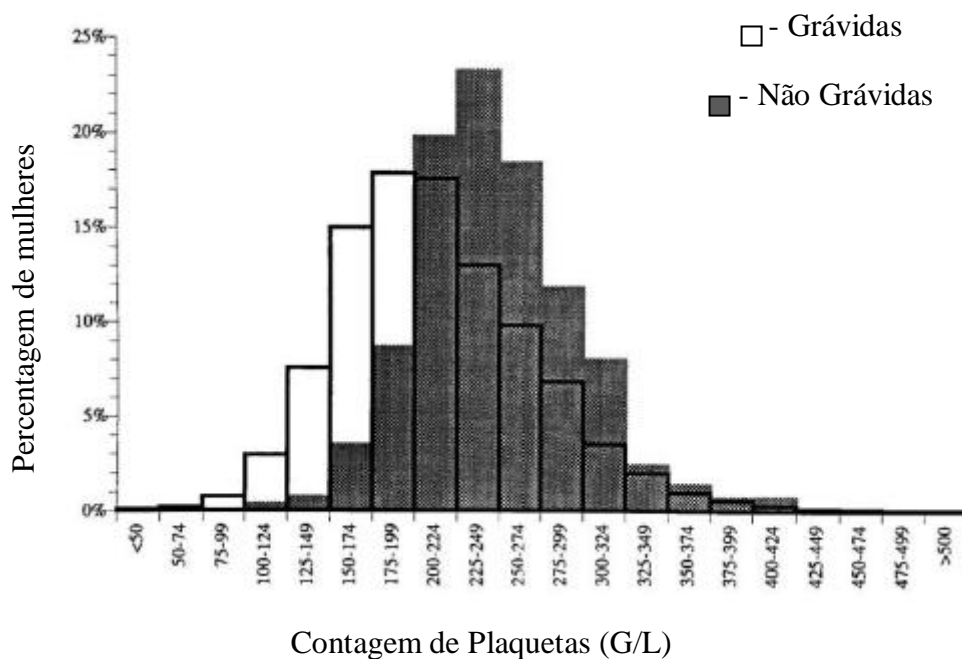


Segundo Martinussem P. M. *et al.* (2001) e Withrow M. J. *et al.* (2010), na maioria dos países desenvolvidos a suplementação de folato um mês antes da concepção ou durante o primeiro trimestre, está relacionada com uma excelente redução da ocorrência de DTN no recém-nascido e é apresentada como um dos maiores avanços na medicina neonatal. No entanto, pensava-se que este suplemento, durante principalmente o primeiro trimestre da gravidez, provocava aumento de doenças alérgicas do tracto respiratório superior (asma) na infância, mas um estudo prospectivo verificou a inexistência desta associação. Em 2010, Withrow M. J. *et al.* concluíram que os benefícios da toma de ácido fólico no período periconcepcional ou precocemente durante a gravidez superam os riscos do desenvolvimento de asma.

De acordo com Scott J. (2011) e Goh Y. I. *et al* (2008), para além dos benefícios na prevenção de defeitos do tubo neural, recentes estudos também confirmam a eficácia da terapêutica com multivitaminas na prevenção de atrasos no desenvolvimento cerebral das crianças de mães com baixos níveis de folato, redução da incidência de patologia cardíaca, defeitos nos membros e onfalocelo. Quando este tipo de suplemento é tomado no terceiro trimestre de gravidez, estudos caso/controlo sugerem que diminui significativamente o risco de parto pré-termo.

## 5. Trombocitopenia

Trombocitopenia é uma das alterações hemostáticas mais comuns e pode complicar cerca de 10% de todas as gestações. A contagem normal de plaquetas está entre os 150 a 400 x 10<sup>9</sup>/L, e a trombocitopenia é definida como uma contagem inferior a 150 x 10<sup>9</sup>/L. Numa gravidez normal, o número de plaquetas pode diminuir em aproximadamente 10%, especialmente durante o terceiro trimestre. Para além disso, a contagem de plaquetas pode ser aparentemente mais baixa nas mulheres múltíparas (Figura 12) (Bockenstedt P. L., 2011).



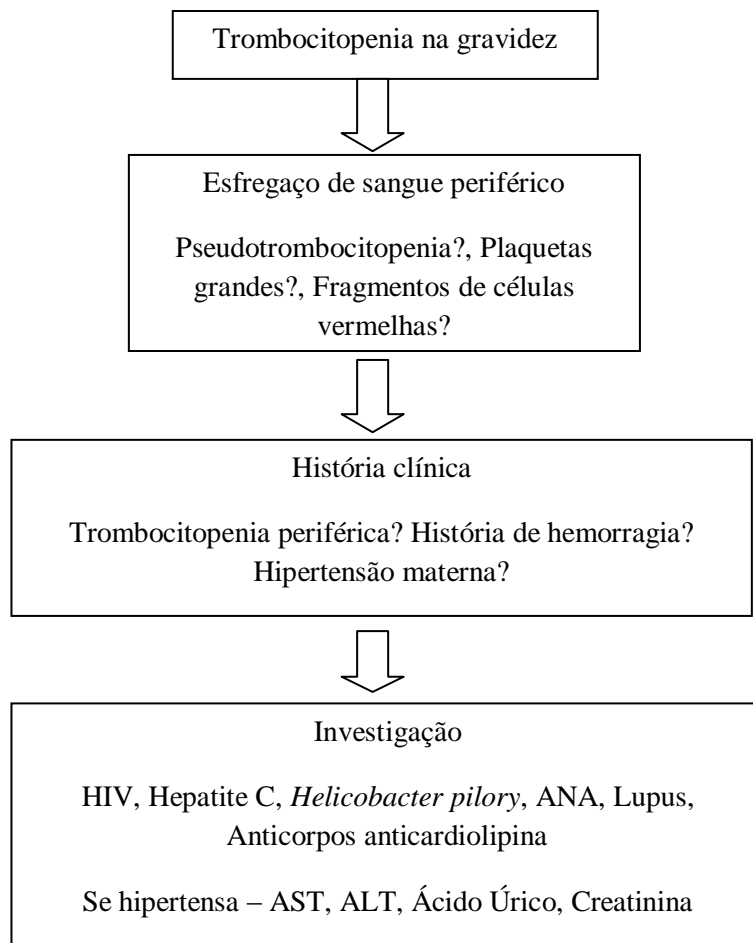
**Figura 12 – Histograma comparativo da contagem de plaquetas nas mulheres grávidas e não grávidas.**  
(Adaptado de McCrae, 2010)

As hemorragias espontâneas são pouco comuns, a menos que a contagem das plaquetas atinja níveis inferiores a 30 x 10<sup>9</sup>/L, mas as hemorragias decorrentes de uma cirurgia ou no pós-parto podem ocorrer como consequência da contagem de plaquetas inferior a 50 x 10<sup>9</sup>/L (Ganchev R. V: *et al*, 2004).

Assim, durante uma gravidez normal ocorrem alterações da função e da reatividade plaquetária, que predispõem ao aparecimento das alterações dos níveis plaquetários, mas o mecanismo pelo qual ocorrem estas alterações ainda é pouco conhecido. Alguns estudos têm demonstrado que durante a gravidez há mudanças nos marcadores de ativação plaquetária com detecção de uma hiperagregabilidade e reatividade plaquetária, não havendo alteração na função ou qualquer outra mudança nas plaquetas. Estas discrepâncias podem ser devidas à utilização de técnicas diferentes ou diferenças na população assim como, à diferença nas idades gestacionais (Kadir R. A. *et al*, 2011).

A idade gestacional em que estas mudanças são detetadas e as manifestações clínicas que muitas vezes se sobrepõem, fazem com que a identificação das causas individuais de trombocitopenia seja problemática.

Durante a gestação, existem várias causas pré-existentes que poderão predispor ao aparecimento desta entidade nosológica como por exemplo, a trombocitopenia gestacional, a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP, a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e a coagulação intravascular disseminada (CID) (McCrae, 2010). Antes de realizarmos uma investigação e tratamentos extensivos, é também importante que seja considerada como uma possível causa para a diminuição plaquetária devido à possibilidade de existir uma falsa trombocitopenia. Este é um artefato laboratorial devido ao EDTA, uma vez que induz a agregação das plaquetas *in vitro* e pode ser diagnosticado pela observação do esfregaço sanguíneo (Ganchev R. V: *et al.*, 2004). É ainda fundamental excluir, nas mulheres com níveis de plaquetas diminuídos, outras causas de trombocitopenia como o HIV, a hepatite C e a infeção por *Helicobacter pilory* (Figura 13).



**Figura 13 – Investigação em mulheres com níveis de plaquetas reduzidos durante a gravidez**

(Adaptado de Kadir R. A. *et al*, 2011)

Assim, a gravidez está associada a alterações metabólicas, imunológicas e hemostáticas que necessitam de ser detetadas atempadamente para se definir qual a causa da trombocitopenia em cada indivíduo. Além disso, as intervenções terapêuticas utilizadas no tratamento da trombocitopenia durante a gravidez podem ser tóxicas e, por isso, a sua abordagem deve ser considerada com muito cuidado (McCrae, 2010).

Durante o parto, a separação da placenta ocorre quando o fluxo sanguíneo é de aproximadamente 700mL/min. Este fluxo é estabelecido pelas contrações uterinas principalmente pela contração extravascular placenta/miométrio e pela oclusão simultânea dos

vasos maternos abertos por trombose fisiológica. Qualquer defeito neste mecanismo pode provocar uma hemorragia potencialmente letal (Bockenstedt P. L., 2011).

## 5.1. Trombocitopenia Gestacional

---

A trombocitopenia gestacional ou incidental (TG) é uma das causas mais comuns de trombocitopenia na gravidez (aproximadamente 75%), afetando 5% de todas as mulheres grávidas.

Como mencionado, a gravidez normal está associada à diminuição do número de plaquetas, que é caracterizada por um desvio para a esquerda na distribuição da contagem destas (McCrae, 2010), no entanto a contagem de plaquetas nesta condição é superior  $70 \times 10^9/L$ .

A etiologia da TG ainda não está muito bem esclarecida, antes presumia-se que estaria relacionada com o efeito da diluição, diminuição da produção, ou aumento do *turnover* das plaquetas durante a gestação (McCrae, 2010). Atualmente pensa-se que está relacionada com o aumento da ativação e do consumo periférico das plaquetas mas, não é de excluir um mecanismo imunológico. A evidência para a destruição imune é a natureza reversível da trombocitopenia gestacional e a presença de anticorpos antiplaquetários, um achado inútil para distinguir a TG da PTI, não sendo fácil a diferenciação entre estas duas entidades, principalmente se a trombocitopenia for detetada no início da gravidez.

No entanto, a distinção entre estas duas entidades nosológicas é importante, porque segundo Kadir R. A. *et al.* (2011) contrariamente à TG, a PTI pode ser grave durante a gestação para a mãe e para o feto quer durante o tempo *in útero* quer no período neonatal, necessitando portanto de tratamento. Assim, recentes estudos sugerem que se a contagem de plaquetas for

inferior a  $80 \times 10^9/L$  pode ser excluído o diagnóstico de TG, mas se for superior a  $80 \times 10^9/L$  não poderá ser excluída a PTI.

Posto isto, é importante a monitorização da contagem plaquetária durante a gravidez, porque se esta reduzir para níveis inferiores a  $100 \times 10^9/L$ , o diagnóstico tem de ser revisto (Ganchev R. V. *et al*, 2004).

O diagnóstico de TG inclui uma trombocitopenia moderada ( $100$  a  $150 \times 10^9/L$ ), assintomática, que ocorre tipicamente no terceiro trimestre. Não há história de trombocitopenia antes da gravidez e esta resolver-se-á espontaneamente 7 dias após o parto. Cerca de 20% das mulheres com TG têm trombocitopenias recorrentes em gravidezes subsequentes (Bockenstedt P. L., 2011). Este tipo de trombocitopenia não origina efeitos adversos na mãe nem no filho e a incidência fetal ou neonatal não está relacionada com o facto de a mãe ter ou não esta alteração, e quando ocorre normalmente coincide com trombocitopenia aloimune (Adaptado de McCrae, 2010). No entanto, é recomendado que todos os recém nascidos de mães com trombocitopenia, sejam avaliados por um neonatologista (Bockenstedt P. L., 2011).

## **5.2. Pré - Eclâmpsia**

---

### **5.2.1. Epidemiologia**

A pré-Eclâmpsia (PE) é uma doença multisistémica, sendo a segunda causa mais frequente de trombocitopenia, ocorrendo em 21% dos casos. Esta alteração afecta 3% a 14% das gestações (Bockenstedt P. L., 2011), e constitui uma das maiores fontes de morbilidade e mortalidade das mulheres. Globalmente, 10 a 5% das mortes maternas estão diretamente associadas com PE e eclâmpsia (Uzan J. *et al*, 2011). Dependendo da etnia, a incidência nas nulíparas é de 3%

a 7% e 1% a 3%, nas multíparas (Uzan J. *et al*, 2011), sendo a recorrência de PE grave de aproximadamente de 25% a 65% e de PE moderada é de 5% a 7%, nas gestações subsequentes (Bockenstedt P. L., 2011). A gravidade é variável, mas a contagem de plaquetas raramente cai para menos de  $40 \times 10^9/L$  (Hoffbrand A. V.,2008). Os fatores de risco para pré-eclâmpsia estão representados na tabela seguinte, mencionados por ordem decrescente de importância:

**Tabela 15 – Fatores de risco para Pré-eclâmpsia**

<b>Fator de risco</b>
<b>Síndrome anticorpo antifosfolipídico</b>
<b>Patologia renal</b>
<b>Pré-eclâmpsia prévia</b>
<b>Lúpus eritematoso sistêmico</b>
<b>Nulíparas</b>
<b>Hipertensão crônica</b>
<b>Diabetes mellitus</b>
<b>Estatura alta</b>
<b>Multíparas</b>
<b>História de patologia cardiovascular</b>
<b>Obesidade</b>
<b>História familiar de 1º grau de pré-eclâmpsia</b>
<b>Idade materna avançada (&gt;40 anos)</b>

(Adaptado de Uzan J. *et al*, 2011)

### **5.2.2. Fisiopatologia**

Os fatores de risco para PE incluem, história de hipertensão crônica, diabetes, patologia hepática, obesidade, doenças reumáticas, trombofilia pré-existente, nascimento em África, idade superior a 35 anos e características da gestação como PE prévia e anomalias congênitas fetais. Alguns autores sugerem que o aumento da incidência de PE pode resultar da hipóxia placentária, do pequeno diâmetro da artéria uterina e do baixo fluxo sanguíneo na artéria uterina (Uzan J. *et al*, 2011).

Apesar do mecanismo fisiopatológico da PE ainda não estar totalmente esclarecido, especula-se que pode resultar de anomalias no processo de formação da placenta. Desta forma, as células do trofoblasto parecem mostrar alguns defeitos na expressão de moléculas de adesão, fatores de crescimento endotelial, e seus receptores. Altos níveis de P-selectina, CD63 e dos ligandos CD40 têm sido encontrados em gestações com PE. Desenvolve-se isquemia feto-placentária, levando à deficiência da síntese de prostaglandinas, o que contribui para o aparecimento de hipertensão, redução do fluxo placentário, danos vasculares e ativação plaquetária manifestada clinicamente por diminuição dos níveis de plaquetas e aumento da síntese de fibrina. Fatores angiogênicos, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de crescimento placentar (PIGF) e de tirosina – cinase 1 FMS-like solúvel (sFLT-1) estão elevados na PE, sendo frequentemente observados antes desta condição clínica (Bockenstedt P. L., 2011). Um estudo realizado em 2011 por Bánhidý F. *et al*, sugere outra hipótese para a fisiopatologia da PE, apontando a hiperhomocisteinémia como causa de insuficiência placentar por esta provocar vasculopatia.

A trombocitopenia nesta condição resulta provavelmente do aumento dos níveis de anticorpos antiplaquetários IgG e da activação do processo de coagulação com o subsequente consumo de plaquetas (Laubach J. *et al*, 2009).



### **5.2.3. Apresentação Clínica**

A PE é uma síndrome com início após as 20 semanas de gestação e sendo moderada é caracterizada por proteinúria (superior a 30 mg/dia) ou uma concentração de proteínas na urina superior a 30 mg no mínimo em duas medições colhidas pelo menos nas últimas 4 a 6 horas e tensão arterial sistólica ou diastólica superiores a 140 mmHg ou 90 mmHg, respetivamente, em duas medições consecutivas (Uzan J. *et al*, 2011).

Embora existam várias definições para pré-eclâmpsia grave os componentes usualmente aceites são: pressão arterial sistólica materna superior a 160 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg; alterações neurológicas maternas como cefaleias persistentes, acufenos, reflexos tendinosos hipercinéticos, eclâmpsia, edema agudo do pulmão, proteinúria superior a 5 mg/dia, oligúria inferior a 500 cc/dia, creatina superior a 120 µg/L, síndrome HELLP, trombocitopenia e critérios fetais especialmente atraso do crescimento intra-uterino, oligohidrâmnios ou morte fetal in útero.

A eclâmpsia é a maior complicação da PE e é definida por um episódio convulsivo ou qualquer outro sinal que reflita alteração do estado de consciência decorrente da PE, que não pode ser atribuído a uma condição neurológica pré-existente (Uzan J. *et al*, 2011).

### **5.2.4. Diagnóstico**

Suspeita-se de PE quando se está perante uma hipertensão de novo com tensão arterial sistólica superior a 140 mmHg e diastólica superior a 90 mmHg. Para diagnóstico de trombocitopenia na PE são utilizados estudos laboratoriais como, a contagem dos glóbulos vermelhos, o esfregaço de sangue periférico e a creatinina sérica. Os testes de coagulação são geralmente normais, e a coagulação intravascular disseminada está ausente a menos que a alteração seja grave (Bockenstedt P. L., 2011).

### **5.2.5. Terapêutica**

O parto é o único tratamento curativo para a PE. Os critérios para o parto são baseados em dois fatores interligados, isto é, a idade gestacional no momento do diagnóstico e a gravidade da doença. A PE grave necessita de tratamento com dois objetivos: prevenir os efeitos da elevada pressão sanguínea materna e prevenir a eclâmpsia.

Quando diagnosticada após as 36 a 37 semanas, independentemente da gravidade da PE, não há vantagens em continuar a gravidez. Também não se justifica uma conduta expectante para uma PE grave antes das 24 semanas, devido ao elevado risco de complicações maternas e devido ao pobre prognóstico neonatal. Prolongar a gravidez numa PE moderada é discutível. Das 34 a 37 semanas, a terapêutica depende da gravidade, enquanto que às 24 a 34 semanas, apesar do tratamento também depender da gravidade, existem alguns sinais que indicam necessidade de parto imediato como, hipertensão grave refractária à terapêutica, eclâmpsia, edema agudo do pulmão, ruptura da placenta, hematoma hepático subcapsular ou trombocitopenia inferior a  $50.000/\text{mm}^3$  (Uzan J. *et al.*, 2011).

Dependendo da idade gestacional, pode ser considerada a utilização de corticoesteróides para a maturação pulmonar. Betametasona é o *gold standard* na dose de 12 mg / dia em duas injeções. Este tratamento reduz o risco de doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular e mortalidade neonatal.

A terapêutica anti-hipertensiva é utilizada na PE grave, apenas com benefício comprovado nas complicações maternas como hemorragia cerebral, eclâmpsia ou edema agudo do pulmão. No entanto, ainda não há nenhum consenso relativamente à sua utilização. O sulfato de magnésio também pode ser utilizado como terapêutica para a PE grave, estando indicado no tratamento das convulsões eclâmpnicas tal como na prevenção secundária da eclâmpsia. É administrado na dose de 4 mg podendo nas convulsões ser administrado 2 mg e posteriormente, a dose de

manutenção de 1mg/hora por dia. Esta terapêutica deve ser monitorizada uma vez que pode causar falência orgânica.

Quando estamos perante uma situação de eclâmpsia é considerada a cesariana, mas os riscos das complicações persistem mesmo durante o parto. A PE está associada a um aumento da morbidade e mortalidade, daí que seja necessário monitorizar os parâmetros hemodinâmicos (pressão sanguínea e diurese), neurológicos (presença de cefaleias, acufenos e reflexos tendinosos exacerbados) e laboratoriais (contagem de glóbulos vermelhos, função hepática, e quantificação da LDH).

O risco relativo de desenvolver PE recorrente é de 15% se a pré-eclâmpsia ocorre entre as 20 a 33 semanas, 10% entre as 33 a 36 semanas e 8% após 37 semanas.

Posto isto, é fundamental a monitorização do sistema renal, cardiovascular, hemostático e metabólico (Uzan J. *et al.*, 2011).

### **5.2.6. Prevenção**

A prevenção primária desta entidade nosológica é baseada na vigilância dos fatores de risco, submetendo a mãe a vários exames no decorrer do seguimento da gestação. A prevenção secundária consiste na administração de antiagregantes plaquetários como a aspirina, que reduzem em 10% do risco de PE nas mulheres com pelo menos um fator de risco. A aspirina deve ser iniciada o mais cedo possível, isto é, antes das 12 a 14 semanas que corresponde ao início da primeira fase da invasão do trofoblasto. A heparina de baixo peso molecular está indicada em casos com trombofilia. Suplemento de cálcio também poderá ser ponderado quando os níveis de cálcio estão diminuídos na dose de 1.5g/dia desde as primeiras 15 semanas até ao término da gravidez (Uzan J. *et al.*, 2011).

### **5.3. Síndrome HELLP**

---

A síndrome HELLP é definida por anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas, e diminuição do número de plaquetas, sendo uma complicação obstétrica grave que ocorre geralmente durante as últimas semanas de gravidez. Se não estiverem presentes complicações adicionais, ocorre tipicamente um aumento da contagem das plaquetas e uma diminuição dos níveis de LDH e da aminotransferase 24 horas após o parto, seguida de uma normalização dos níveis plaquetários e da função hepática 4 a 5 dias após o parto (Yuan-hui J *et al.*, 2001).

#### **5.3.1. Epidemiologia**

A síndrome HELLP afeta 0,5% a 0,9% das grávidas e desenvolve-se em aproximadamente 10% das grávidas com PE. A maior parte dos casos ocorrem em caucasianos e ao contrário da PE é mais frequente em múltíparas. A média de idade é 25 anos e o momento em que surge na gravidez é por volta do segundo (15%) e terceiro (18%) trimestres. Esta síndrome pode representar um estágio avançado da PE, embora 15 a 20% das grávidas com síndrome HELLP não tenham antecedentes de hipertensão e de proteinúria que é exigida para o diagnóstico de PE. Tal como a PE, a HELLP ocorre em cerca de 30% das puérperas 48 horas pós-parto, mas pode surgir uma semana mais tarde (Laubach J. *et al.*, 2009).

#### **5.3.2. Fisiopatologia**

A disfunção endotelial é a responsável pelos sinais clínicos observáveis na parturiente.

O comprometimento do endotélio hepático contribui para o início da síndrome de HELLP (hemólise, aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) e o comprometimento do endotélio cerebral induz alterações neurológicas, ou mesmo eclâmpsia. Por outro lado, a

depleção do fator de crescimento do endotélio vascular nos podócitos provoca uma diminuição da filtração glomerular causando proteinúria. Assim, a disfunção endotelial provoca anemia hemolítica microangiopática e hiperpermeabilidade vascular associada à diminuição dos níveis de albumina sérica provocando edema, principalmente nos membros inferiores e a nível pulmonar (Uzan J. *et al*, 2011).

### **5.3.3. Apresentação clínica**

Os sintomas da síndrome de HELLP são inespecíficos e incluem dor no hipocôndrio direito, náuseas, vômito, cefaleias (30%), icterícia, hemorragia gastrointestinal alta, hematoquêzia, hematúria e alterações visuais (20%) (Yuan-hui J *et al.*, 2001). No momento do diagnóstico tal como o observado na PE, as grávidas apresentam-se com edema (30% dos casos), hipertensão (50% a 60% dos casos) e proteinúria (75% dos casos).

### **5.3.4. Diagnóstico**

Para além da histórica clínica que inclui os sinais e sintomas enunciados anteriormente na apresentação clínica há outras evidências laboratoriais que auxiliam no diagnóstico.

A trombocitopenia nesta síndrome é atribuída a ativação plaquetária e aos danos na aderência ao endotélio vascular resultando em alterações microangiopáticas. O diagnóstico laboratorial é caracterizado pelos parâmetros apresentados na tabela 16 (McCrae K. R., 2010):

**Tabela 16 – Diagnóstico Laboratorial da síndrome HELLP**

<b>Diagnóstico Laboratorial da síndrome HELLP</b>
Anemia hemolítica
LDH superior a 600 U/dL
Aumento da aspartato aminotransferase (AST) superior a 40-70 U7mL
Bilirrubina total superior a 1.2 mg/dL, com predominância da bilirrubina indirecta e haptoglobina sérica baixa
Trombocitopenia com uma contagem de plaquetas inferior a 100.000/ $\mu$ L
Aumento do PT e aPTT e diminuição dos factores V, VII e fibrinogénio, o que permite distinguir as alterações microangiopáticas da púrpura trombocitopenica trombótica/síndrome hemolítica urémica

(Adaptado de McCrae K. R., 2010)

Aproximadamente 20% das mulheres com síndrome HELLP desenvolvem coagulação intravascular disseminada. Outras morbidades incluem hematoma hepático subcapsular (1%), com 1% a 2% de risco de ruptura hepática, descolamento da retina, edema pulmonar (6%), insuficiência renal (8%) e rutura da placenta (16%) (Ganchev R. V. *et al*, 2004).

### **5.3.5. Terapêutica**

O tratamento central da síndrome HELLP é o parto, geralmente antes das 34 semanas se há sinais de stress fetal ou se há alterações multiorgânicas incluindo coagulação intravascular disseminada (CID), hemorragia capsular, falência renal ou rutura da placenta. Mais de metade das mulheres necessitam de transfusão quando ocorre hemorragia ou quando os níveis das plaquetas são muito baixos (corrigir para valores superiores a  $20 \times 10^9/L$ ). O número de plaquetas deve ser mantido entre 40 a  $50 \times 10^9/L$  se for necessária cesariana.

Para grávidas com menos de 34 semanas de gestação em que o estado tanto da mãe como do feto é estável, os glicocorticóides estão recomendados para acelerar a maturação pulmonar seguido da indução do parto nas 48 horas seguintes. Contudo, o efeito não é mensurável na morbidade ou na necessidade de transfusão. A atitude expectante sem plano de indução do parto não é geralmente recomendada porque a síndrome HELLP raramente reverte antes do parto (Bockenstedt P. L., 2011).

#### **5.4. Púrpura Trombocitopénica Trombótica**

---

Segundo Ganchev R. V. *et al.* (2004) e Tamizi-Far B. *et al.*, (2010) a púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) é caracterizada por uma pentade de sintomas que inclui anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas, febre e disfunção renal (mais grave nos pacientes com HUS – síndrome hemolítica urémica), no entanto estas manifestações só estão presentes no momento do diagnóstico em 40 % das grávidas.

Tanto a TTP como a HUS não são específicas da gravidez, embora a sua frequência aumente com este estado. Estudos sugerem que 20% ou mais das grávidas durante a gestação ou após o parto desenvolveram TTP-HUS (McCrae K. R., 2010). A TTP pode ocorrer de novo durante a gravidez, ou ser precipitada por esta circunstância quando a grávida tem história prévia de TTP (Ganesan C. *et al.*, 2011).

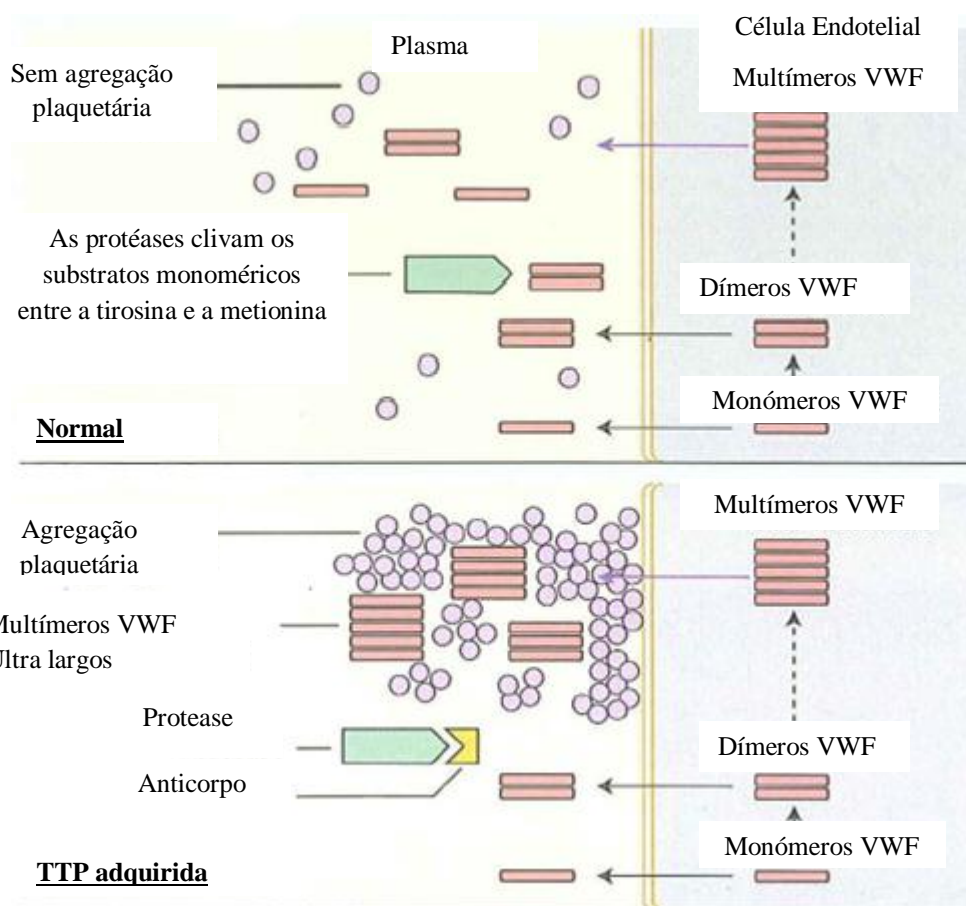
Devido ao facto de partilharem muitas características em comum, a TTP e a HUS são frequentemente categorizadas como uma entidade singular, TTP-HUS.

A existência de condições subjacentes como fármacos, patologia auto-imune, infecções, transplantação pós stem-células ou gravidez pode precipitar estas duas entidades. A incidência

da TTP associada à gravidez é aproximadamente de uma em 25.000 grávidas, ocorrendo mais frequentemente no segundo trimestre (55.5%), contudo 12.7% ocorre no pós-parto (Watanabe R.*et al*, 2010). Além disso, mulheres com TTP associada à gravidez têm maior probabilidade de desenvolverem TTP em gestações subsequentes (Laubach J. *et al*, 2009).

Apesar da TTP e da HUS serem caracterizadas como uma entidade clínica singular, a patofisiologia destas duas condições são distintas. A TTP está fortemente associada a uma grave deficiência da ADAMTS-13, uma metaloprotease de tromboplastina tipo 1, que cliva os multímeros de alto peso molecular do factor de von Willebrand (vWF), promovendo a agregação plaquetária na microcirculação (Figura 14). Posteriormente ocorre trombocitopenia grave como resultado do consumo de plaquetas. A deficiência de ADAMTS 13, é uma consequência da formação de autoanticorpos resultantes de várias mutações, sendo detetados inibidores de ADAMTS 13 em aproximadamente 31% a 38% das gestantes com diagnóstico de TTP.





**Figura 14 – Patogenia da Púrpura Trombocitopénica Trombótica**  
(Adaptado de Hoffbrand, 2008)

A relação causal desta entidade nosológica com a gravidez ainda não está completamente esclarecida, apenas se sabe, como já referi anteriormente, que a prevalência de TTP aumenta neste estado (Pels G. S. *et al*, 2011). No entanto, é do conhecimento médico que a gestação é um estado pró-trombótico que aumenta os níveis de fibrinogénio, vWF e fator VIII, havendo também uma diminuição dos níveis de ADAMTS 13 para 94% durante o primeiro trimestre e 64% no segundo em relação ao considerado normal (Ganesan C. *et al*, 2011).

Contrariamente à TTP, a HUS parece estar associada a anomalias do sistema do complemento, resultando no desenvolvimento de microtrombos, principalmente no parênquima renal e, conseqüentemente, insuficiência renal aguda (Pels G. S. *et al*, 2011). Têm sido identificadas mutações nas proteínas reguladoras do complemento, tal como o fator H, o

fator I, o cofator da proteína da membrana e a trombomodulina, bem como mutações ativadoras dos fatores B e C3 do complemento (McCrae K. R., 2010).

A avaliação das grávidas com TTP é particularmente difícil porque os sinais clínicos desta entidade podem ocorrer na PE grave e na síndrome HELLP. Assim, a TTP durante a gravidez reflete-se num aumento da agregação/adesão plaquetária, isquémia, trombocitopenia grave e fragmentação dos eritrócitos. Os glóbulos vermelhos fragmentados ocorrem em áreas de fluxo turbulento da microcirculação, principalmente ocluídas por aglomerados de plaquetas. Os níveis de LDH estão muito aumentados devido à hemólise e à isquémia. É necessário a realização de um teste de Coombs para excluir a causa autoimune da anemia hemolítica. Quanto à sintomatologia, esta é inespecífica e inclui: fadiga, náuseas, vômitos e dor abdominal. Os sintomas neurológicos vão desde sintomas leves como letargia, confusão e cefaleias a sérias manifestações como défices focais flutuantes e convulsões (Ganesan C. *et al.*, 2011).

Na TTP, os níveis de ADAMTS 13, como já foi referido estão mais baixos do que numa gravidez normal (Bockenstedt P. L., 2011), contudo na HUS não estão geralmente tão reduzidos o que poderá permitir a distinção entre estas duas condições (McCrae K. R., 2010).

O tratamento da TTP-HUS envolve uma plasmaferese urgente nas primeiras 24h a 48h após o diagnóstico. A taxa de resposta das grávidas à plasmaferese é de 75%, sendo a resposta a esta terapêutica mais pobre quando na presença da HUS (McCrae K. R., 2010). As sequelas a longo prazo incluem insuficiência renal crónica, hipertensão e TTP-HUS recidivante, que é observada em aproximadamente 50% das grávidas. A infusão de plasma congelado é uma alternativa à plasmaferese, sendo a taxa de resposta a este tratamento cerca de 64%. A utilização de corticosteróides (prednisolona 200 mg IV por dia) tem uma taxa de sucesso de 26% e muitas vezes são instituídos antes da plasmaferese. A utilização de agentes

antiplaquetários como a aspirina não tem valor terapêutico na gravidez associada a TTP-HUS (Laubach J. *et al*, 2009).

A melhor forma de orientar a terapêutica é a quantificação dos níveis de ADAMTS 13 e do seu inibidor (Watanabe R.*et al*, 2010). Segundo Raman R *et al*. (2011), uma grave deficiência de ADAMTS 13 durante a gravidez prediz um elevado risco de recaída e identifica grávidas em que a relação risco/benefício justifica a terapêutica profilática (Raman R. *et al*, 2011).

Devido à evolução na área terapêutica com a introdução da plasmaferese e infusão de plasma congelado em associação aos corticosteróides, a mortalidade maternal tem vindo a diminuir de um pico de 80% antes de 1980 para os 9% atualmente (Bockenstedt P. L., 2011).

Agentes quimioterapêuticos, anticoagulantes e imunomoduladores como a vincristina, dipiramidol, ciclosporina, rituximab e imunoglobulinas intravenosas têm sido usadas para praturientes refratárias às outras terapêuticas tendo uma taxa de sucesso variável (Pels G. S. *et al*, 2011).

Não há evidência clara de tratamento profilático da TTP na gravidez. A experiência mostra que a associação de rituximab e plasmaferese ainda é limitada mas promissora, contudo têm sido relatados efeitos adversos neonatais incluindo citopenias, infecções perinatais e aborto, mas até à atualidade nenhum fármaco evidenciou efeitos teratogênicos (Raman R. *et al*., 2011).

Existe uma sobreposição entre clínica e fisiopatologia da TTP e da PE/síndrome HELLP, na medida em que ambas são caracterizadas por uma anemia hemolítica microangiopática. De fato, aproximadamente 20% das grávidas com TTP associada são clinicamente diagnosticadas com PE/síndrome HELLP concomitante (Tabela 17). Esta ambiguidade pode apresentar um desafio na terapêutica, porque a PE/síndrome HELLP é geralmente indicação para parto

urgente, enquanto a TTP responde normalmente à plasmaferese, com continuação da gestação por semanas ou meses.

A ausência de anomalias da coagulação, como elevação dos níveis de antitrombina, D-dímeros e fibrinogénio (comuns na síndrome HELLP) pode sugerir um quadro de TTP. Segundo Ganesan C. *et al.* (2011), embora em alguns casos de TTP sejam detetados níveis ausentes/diminuídos de ADAMTS 13, clinicamente este teste não é útil para decisões terapêuticas, uma vez que os níveis podem estar normais na TTP e diminuídos na síndrome HELPP sem evidência de TTP (Ganesan C. *et al.*, 2011).

**Tabela 17- Comparação das anomalias laboratoriais na síndrome HELLP e TTP**

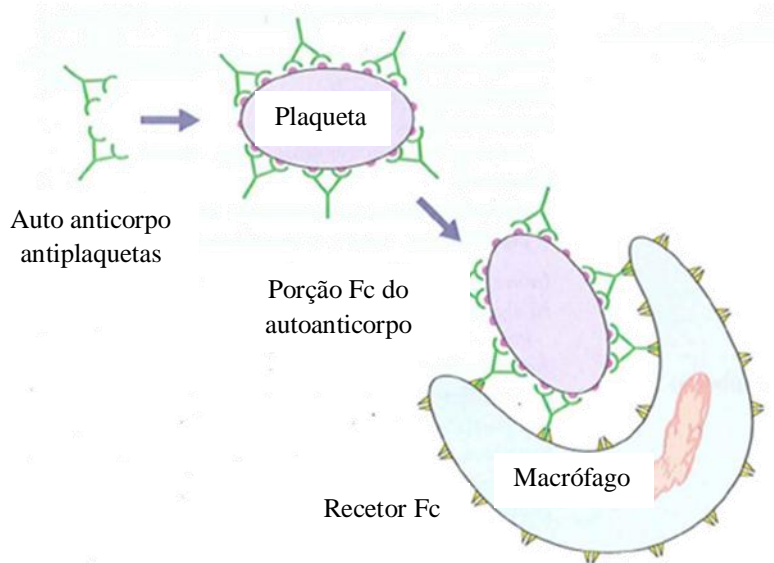
<b>Achados Laboratoriais</b>	<b>HELLP</b>	<b>TTP</b>
<b>Transaminases (AST/ALT)</b>	++	-/+
<b>Anemia Hemolítica</b>	+/+++	++/+++
<b>Trombocitopenia</b>	++	++/+++
<b>Deficiência de anti-trombina</b>	++	-
<b>DIC</b>	Variável	Ausente
<b>Hipoglicémia</b>	Ausente	Ausente
<b>Insuficiência Renal</b>	3-15%	30-80%

(Adaptado de Ganesan C. *et al.*, 2011)

## 5.5. Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)

---

A púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) é uma causa pouco comum de trombocitopenia na gravidez (5% na gravidez associada a trombocitopenia), ocorrendo desde uma proporção de 1 em 1000 para 1 em cada 10.000 mulheres grávidas (McCrae K. R., 2010), mas é a causa mais comum de trombocitopenia no primeiro trimestre de gravidez, não sendo esta patologia exacerbada por este estado. É um distúrbio que provoca a destruição imune das plaquetas e possivelmente inibição da sua libertação pelos megacariócitos (Konkle B., 2008) e a sua fisiopatologia é baseada no aumento da clearance das plaquetas revestidas por auto anticorpos IgG anti-plaquetas. Estes anticorpos reconhecem os epitopos específicos para as glicoproteínas IIb/IIIa ou, menos comum, para as glicoproteínas Ib/IX. Os anticorpos revestem as plaquetas que são posteriormente removidas pelos macrófagos, por interação com os seus receptores Fc $\gamma$ , principalmente a nível esplénico, embora alguns anticorpos anti-plaquetas possam ativar diretamente o sistema do complemento (Figura 15). Contudo, recentes estudos sugerem que outros mecanismos contribuem para a fisiopatologia da PTI, incluindo a produção diminuída das plaquetas, causada pelo menos em parte pelos anticorpos que reagem com os megacariócitos, e alterações de subconjuntos de células T, em particular, perda de células T reguladoras (Stravou E. *et al.*, 2010).



**Figura 15 – Patogénese da PTI**  
(Adaptado de Hofbrand *et al*, 2011)

A PTI pode ser idiopática ou secundária a fármacos, linfomas malignos, processos virais, tal como HIV e hepatite C, ou doenças autoimunes como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia e tiroidite autoimune (Bockenstedt P. L., 2011).

A apresentação clínica nas grávidas é semelhante à das mulheres não grávidas e inclui: hematomas, hemorragias da mucosa, epistaxis, petéquias e menorragia antes da gravidez (McCrae K. R., 2010).

Tal como nas mulheres não grávidas, a PTI é um diagnóstico de exclusão. O esfregaço de sangue periférico mostra trombocitopenia com aumento do volume plaquetário e uma normal morfologia dos glóbulos vermelhos. O TP, aPTT, testes de função hepática e sumária da urina tipo II encontram-se normais. Testes para detecção de HIV e hepatite C também podem ser considerados para diagnóstico. A aspiração da medula óssea não está indicada, a menos que haja alterações noutras linhas celulares. Testes de anticorpos contra plaquetas não são recomendados como procedimento de rotina, uma vez que têm pouca especificidade e sensibilidade, e um baixo valor preditivo positivo dos resultados. Também podem ser

efetuados testes serológicos para LES, electroforese das proteínas séricas e dosagens das imunoglobulinas para detetar possíveis casos de hipogamaglobulinémia, deficiência de IgA ou gamopatias monoclonais e se houver anemia, teste de Coombs para excluir anemia hemolítica auto-imune combinada com PTI (síndrome de Evans) (Konkle B., 2008). A avaliação mais cuidadosa deve ser feita nas às mulheres com história de trombocitopenia e de aborto espontâneo. Contrariamente à TG, quando a PTI é diagnosticada no primeiro trimestre de gravidez, a contagem de plaquetas é normalmente inferior a  $70 \times 10^9/L$ . Cerca de metade das grávidas com diagnóstico de PTI prévia, apresentam diminuição discreta do nível de plaquetas progressivamente durante a gravidez (Bockenstedt P. L., 2011).

Uma história prévia de trombocitopenia, doença autoimune subjacente ou de trombocitopenia grave (inferior a  $50 \times 10^9/L$ ) faz com que o diagnóstico de PTI seja o mais provável (Stravou E. *et al*, 2010).

É difícil a distinção entre TG e PTI, uma vez que as gestantes podem apresentar clínica e achados laboratoriais semelhantes. A elevação dos níveis de plaquetas associada a IgG e o aumento dos títulos de anticorpos podem ser encontrados nas duas entidades. Além disso, estudos mostram que os anticorpos detetados contra receptores de glicoproteínas IIb/IIIa e Ib/IX não são específicos da PTI. A existência de trombocitopenia no primeiro trimestre ou no início do segundo é sugestivo de PTI, enquanto a trombocitopenia que se desenvolve tardiamente na gravidez é suspeito de TG (Laubach J. *et al*, 2009).

O tratamento está recomendado quando os níveis de plaquetas são inferiores a  $10 \times 10^9/L$  em qualquer momento da gravidez, ou inferior a  $30 \times 10^9/L$  no segundo ou terceiro trimestres ou quando está associado a hemorragia. Devido à sua eficácia e baixo custo os corticosteróides são utilizados como primeira linha no tratamento da PTI na gravidez, sendo a dose terapêutica de prednisolona de 1mg/kg/dia. Contudo, muitos efeitos adversos são amplificados durante a gravidez e existe toxicidade gravidez-específica que inclui diabetes gestacional, perda de

peso, perda de massa óssea, hipertensão, possível rutura da placenta e parto prematuro. Uma alternativa à corticoterapia é a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIg). As *guidelines* sugerem que esta terapêutica seja recomendada na presença de uma trombocitopenia grave ou de uma hemorragia trombocitopénica no terceiro trimestre. As grávidas que não respondem satisfatoriamente à corticoterapia ou à IV Ig isoladamente, podem responder à administração destas terapias em combinação (metilprednisolona 1mg, IVIg 1 a 2 mg/kg).

A esplenectomia pode ser considerada quando as grávidas não respondem às terapêuticas referidas anteriormente, ocorrendo remissão em cerca de 75% das grávidas submetidas a esse processo. Se necessário, este procedimento pode ser efectuado no segundo trimestre de gravidez, porque antes disto pode provocar parto prematuro e a técnica torna-se dificultada pela obstrução do campo cirúrgico pelo útero. De salientar que a esplenectomia por laparoscopia parece ser segura durante a gravidez.

Nas grávidas que são refratárias aos corticosteróides e à IVIg e que estão fora da janela terapêutica óptima do segundo trimestre para a esplenectomia, está recomendada a administração de anti-D intravenoso. Esta terapêutica tem tido resultados satisfatórios, no entanto a sua segurança ainda não está bem estabelecida. Outras terapêuticas utilizadas no tratamento da PTI em mulheres não grávidas, como agentes citotóxicos e imunossuppressores, não são usadas nas grávidas por serem teratogénicas (Stravou E. *et al.*, 2010).

## **5.6. Coagulação Intravascular Disseminada**

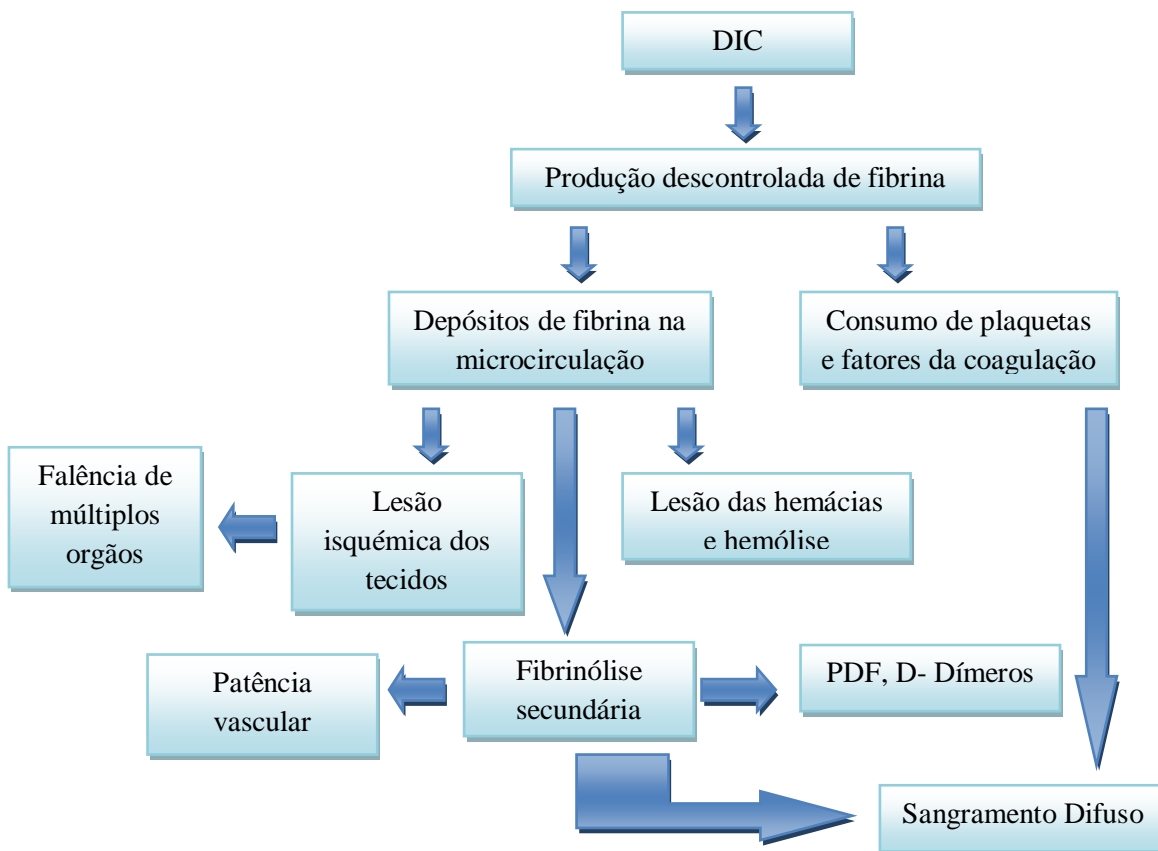
---

A coagulação intravascular disseminada (DIC) é uma síndrome que envolve trombose e hemorragia secundária a uma causa subjacente. Esta condição foi diagnosticada em



aproximadamente 50% das gestantes com descolamento da placenta ou embolia do líquido amniótico (Arruda V. *et al*, 2008).

Quanto à fisiopatologia, o evento maior tem como base a produção exagerada de trombina pela exposição do sangue aos níveis patológicos de fator tecidual. A supressão simultânea dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos e a fibrinólise anormal aceleram ainda mais o processo. Em conjunto, essas anomalias contribuem para a deposição sistêmica de fibrina nos vasos de médio e pequeno calibres. A duração e a intensidade da deposição de fibrina podem comprometer a irrigação sanguínea de alguns órgãos em especial, os pulmões, rins, fígado e cérebro, resultando na falência das suas funções. A ativação persistente da coagulação leva ao consumo dos fatores da coagulação e das plaquetas que, por sua vez, causa hemorragia sistêmica, sendo o processo mais agravado pela hiperfibrinólise secundária (Figura 16).



**Figura 16 – Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada**  
(Adaptado de Arruda V. *et al*, 2008)

As manifestações clínicas estão relacionadas com a magnitude do desequilíbrio da hemostasia, com a doença subjacente ou ambas. As anomalias mais encontradas são sangramentos, que variam desde a exsudação sanguinolenta nos locais de punção venosa, petéquias e equimoses a hemorragias graves provenientes do trato gastrointestinal, ou dos pulmões ou do sistema nervoso central. O estado de hipercoaguabilidade da DIC evidencia-se por obstrução dos vasos da microcirculação com falência secundária dos órgãos, podendo haver trombose dos vasos centrais ou embolia cerebral (Arruda V. *et al*, 2008).

As principais causas de DIC são a sépsis e o traumatismo, mas na gravidez esta patologia pode ocorrer associada a várias entidades clínicas, como a síndrome HELLP, TTP-HUS, rutura da placenta, embolismo do fluido amniótico, rutura uterina, morte fetal, sepsis, aborto eletivo e esteatose hepática aguda da gravidez (Labelle C. A. *et al*, 2005).

A rutura da placenta é uma causa de morte e ocorre em cerca de 0,12% das gravidezes. Esta condição conduz a uma hipofibrinogénemia e quando os níveis de fibrinogénio são inferiores a 100 a 150 mg/dL pode surgir hemorragia. A manutenção do hematócrito acima dos 30% é fundamental para uma mulher que sofreu desta patologia.

A DIC em associação com a rutura uterina e com a morte fetal intrauterina ocorre presumivelmente pelo mesmo mecanismo. Pelo contrário, a DIC associada à sepsis ocorre nas mulheres grávidas com pielonefrite, corioamnionite, endometrite ou aborto séptico. Em raras situações, nos abortos eletivos podem ser utilizadas soluções hipotónicas que poderão estar associadas à DIC.

A esteatose hepática aguda (AFLP), ocorre numa proporção de 1 para 5000 a 10000 gestações, mais frequentemente no terceiro trimestre de gravidez. A mortalidade materna e fetal ocorre em 5% e 15%, respetivamente. A fisiopatologia desta entidade não está bem determinada, no entanto pensa-se estar relacionada com infiltração de tecido adiposo na microcirculação na zona central do fígado e as pacientes apresentam sintomas como: fadiga,

dor no hipocôndrio direito, dispneia e alterações do estado mental. Laboratorialmente, traduz-se por um aumento dos níveis de amónia, TP, e diminuição dos níveis de fibrinogénio e antitrombina, o que evidencia DIC. Com terapêutica adequada, esta condição pode-se resolver clinicamente 10 dias após o parto (Laubach J. *et al*, 2009).

O diagnóstico da DIC clinicamente significativa baseia-se na existência de anomalias clínicas e/ou laboratoriais da coagulação ou da trombocitopenia. O diagnóstico laboratorial deve levar á investigação imediata da causa subjacente, caso esta não esteja evidente. Assim, a investigação laboratorial deve incluir testes da coagulação (TTPa e TP prolongados), marcadores dos produtos de degradação da fibrina (PDF) (elevados) além da contagem das plaquetas (inferior a  $100000/\text{mm}^3$ ) e glóbulos vermelhos (esquistócitos) e do exame de esfregaço de sangue periférico. Estes exames devem ser efetuados 6 a 8 horas depois, uma vez que as alterações inicialmente ligeiras podem agravar dramaticamente na DIC grave. O teste mais sensível é o nível de PDF, mas o mais específico é quantificação do D-Dímero (arruda V. *et al*, 2008).

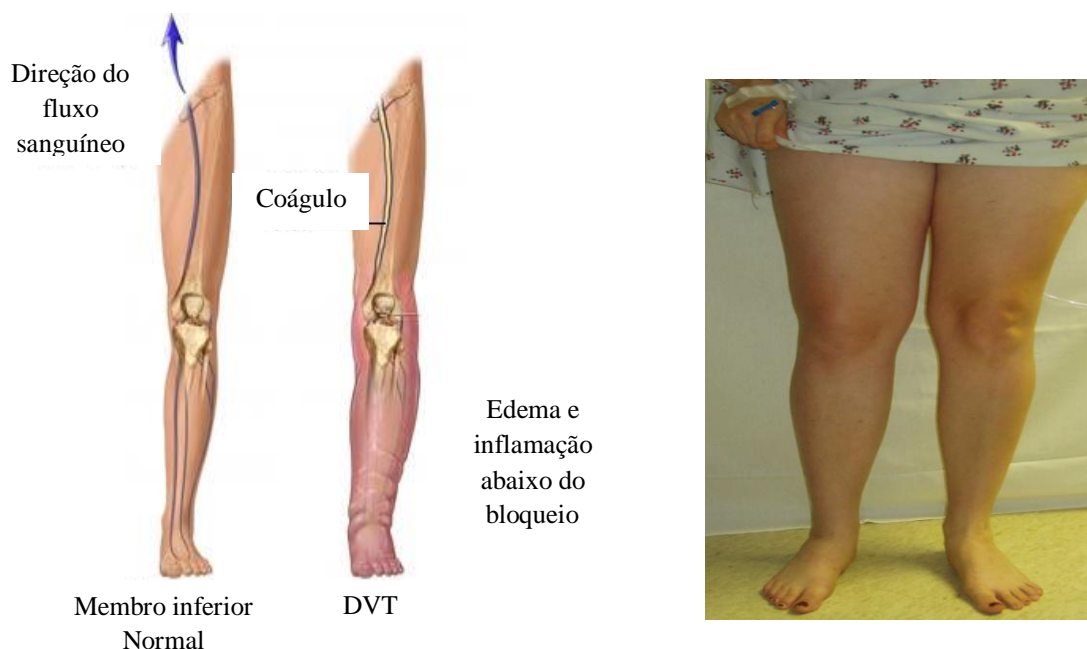
A morbidade e a mortalidade associadas à DIC estão relacionadas principalmente com a doença subjacente, mais do que com as complicações. Por essa razão, o controle ou a erradicação a causa subjacente deve ser a preocupação principal. Assim a terapêutica passa por dois objectivos: controlo das manifestações hemorrágicas e a reposição da coagulação ou da fibrinólise.

## 6. Tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso (VTE), inclui a trombose venosa profunda (DVT) (Figura 17) e a embolia pulmonar (EP), uma das principais causas de morte materna (cerca de 1.2 a 4.7 mortes por 100.000 grávidas) (Rodger M., 2010).

A estase venosa, as alterações vasculares, os danos vasculares e as alterações na coagulação são as principais causas deste aumento de risco.

A estase venosa que se inicia no primeiro trimestre de gravidez e tem um pico às 36 semanas, é causada pela progesterona que induz venodilatação, pela compressão pélvica venosa pelo útero gravídico e pela compressão pulsátil da veia ilíaca esquerda pela artéria ilíaca direita. O último fator é o que tem maior probabilidade de originar DVT na perna esquerda durante a gravidez. A DVT nas grávidas surge mais comumente na veia proximal (ilíaca e femoral) do que a nível da parte posterior da perna, local mais comum nas mulheres não grávidas, o que predispõe ainda mais ao aparecimento de trombose da veia ilíaca ou da veia ileofemoral.



**Figura 17 – DVT**  
(Adaptado de <http://www.stoptheclot.org>)

O estado de hipercoaguabilidade decorre de alterações no sistema hemostático e é progressivamente ativado para preparar a mulher para as alterações durante o parto.

Os mecanismos que estão na base destas modificações hemostáticas são a diminuição da atividade anticoagulante da proteína S e o aumento da resistência á proteína C. Outros mecanismos incluem o aumento da atividade pró-coagulante, através dos níveis elevados de fibrinogénio e dos fatores V, VIII, IX, X, o que leva ao aumento da produção de trombina, medida pelo aumento dos níveis do complexo trombina/anti-trombina e da fibrina solúvel. Além disso, a diminuição da fibrinólise, devido ao aumento do inibidor do activador do plasminogénio tipo 1 e 2 (PAI-1 e 2) e o aumento da actividade do activador do plasminogénio tecidual (t-PA) são também mecanismos envolvidos na alteração da hemostase.

Durante o período pós parto, definido por seis semanas após o parto, o sistema hemostático pró-coagulante materno regressa gradualmente à normalidade (antes da gestação), evidenciado pela progressiva normalização dos marcadores da coagulação (Rodger M., 2010).

A avaliação clínica do VTE na mulher grávida é difícil e as modificações fisiológicas podem originar sintomas nos membros inferiores e dispneia, que podem mimetizar a patologia. No entanto, os sintomas podem ocorrer antes do parto (desde a concepção até ao parto) em 5 a 12 por 10.000 grávidas, e no pós parto em 3 a 7 por 10.000 partos. O risco diminui rapidamente após o parto, retomando o nível de risco do ante parto 3 semanas após o parto e para o nível das mulheres não grávidas, seis semanas após o parto (Rodger M., 2010).

Estudos recentes identificaram quais as variáveis preditivas que poderiam ser usadas na investigação para decidir qual o tratamento das grávidas com suspeita de VTE. As três variáveis clínicas encontradas que demonstram elevado risco são os sintomas da perna esquerda (L), superior a 2 cm de diferença no perímetro da “barriga da perna” (E), e apresentação no primeiro trimestre (Ft) Todos estes sintomas têm a designação de sintomas

LEFt, e a sensibilidade e a especificidade do valor destes sintomas é elevada. Assim, se todos estes sintomas estiverem ausentes numa mulher grávida, então a probabilidade de suspeita de DVT é baixa.

Contrariamente à DVT, o diagnóstico de EP já não é assim tão claro, já que a dispneia (sintoma mais frequente) é muitas vezes observada nas mulheres grávidas no terceiro trimestre quando o diafragma sobe e a respiração se torna mais difícil (Tan M. et al, 2011).

Para diagnóstico de VTE, são realizados vários exames entre os quais a quantificação dos níveis de D-dímeros, que são produtos de degradação da fibrina com ligações cruzadas e, por esta razão, as concentrações abaixo de um limiar são consideradas sugestivas da ausência de trombose. A elevação destes níveis durante a gravidez pode refletir: o aumento da coagulação com aumento da produção e ativação da trombina, aumento da fibrinólise ou ambos (Eichinger S., 2004). Para além disso, é precioso saber que os níveis dos D-dímeros durante a gravidez sofrem algumas alterações, sendo já elevados no primeiro trimestre e aumentando durante toda a gestação, atingindo níveis máximos no terceiro trimestre. Numa gravidez com 35 semanas os níveis de D-dímeros estão acima do *cut-off* (500 µg/L), sendo portanto a utilização deste teste limitada. Torna-se, portanto imperioso perceber que numa grávida com níveis baixos de D-dímeros associados a dados clínicos improváveis de indicarem DVT pode ser seguramente excluído o diagnóstico de DVT. Embora as estratégias diagnósticas da DVT e da EP sejam semelhantes, elas vão ser analisadas separadamente.

Na DVT a ecografia com compressão (CUS) é largamente implementada, sendo o primeiro método utilizado num primeiro episódio suspeito. O exame pode ser realizado na veia poplítea e na femoral durante a gravidez, mas as veias ilíacas merecem especial atenção. A trombose da veia ilíaca isolada é o achado mais comum nas grávidas e, por isso deve ser prematuramente identificado, embora o seu diagnóstico seja difícil. Se a CUS mostrar DVT, não é necessário mais nenhum exame. Se a CUS não mostrar alterações mas se houver

sintomas de trombose da veia íliaca devemos realizar ecografica com eco-doppler. Como alternativa podemos considerar TC, venografia ou uma ressonância magnética (sem gadolínio uma vez que este está contra-indicado na gravidez).

No diagnóstico da embolia pulmonar estão recomendados a realização de TC e cintigrafia de ventilação perfusão, mas estas duas técnicas utilizam radiação que tem efeitos tanto carcinogénios como teratogénios, pelo que se deve ter especial cuidado na dose implementada. Assim, perante uma suspeita de EP com sintomas no membro inferior devem ser submetidos à CUS. Se este exame diagnostica DVT, iniciam desde logo tratamento anticoagulante. Se não estivermos perante um quadro com sintomas no membro inferior ou se a CUS não evidenciar alterações, opta-se pela TC ou pela cintigrafia ventilação-perfusão, sendo a decisão entre estas duas técnicas subjectiva. Estudos recentes sugerem que a utilização de radiações baixas na TC resultam em imagens com pouca qualidade, mas a cintigrafia de perfusão ventilação como exame de primeira linha nas grávidas com suspeita de EP ainda permanece em debate (Tan M. *et al.*, 2011).

A estratégia terapêutica para a VTE nas grávidas tem como base a heparina. Por não passar a placenta, a heparina não fraccionada (UHF) era o tratamento de escolha. No entanto, este tipo de heparina está associado a um risco aumentado de osteoporose, trombocitopenia induzida pela heparina, especialmente se as grávidas receberem este fármaco durante um mês de gravidez. Atualmente e devido a estes efeitos adversos é utilizada a heparina de baixo peso molecular (LMWH).

Uma vez que a *clearance* da heparina de baixo peso molecular aumenta durante a gravidez os esquemas terapêuticos preferidos são os de duas vezes por dia. Quanto à duração do tratamento, ainda não há uma duração ótima mas muitos médicos defendem a instituição da heparina durante toda a gravidez e no puerpério, uma vez que a gravidez por si só é um fator de risco para VTE.

Devido às alterações fisiológicas, alguns estudos sugerem que a dose de LMWH deve ser aumentada em proporção com o aumento do peso. É portanto necessário monitorizar as doses terapêuticas instituídas, para manter os níveis de anti-Xa LMWH dentro dos níveis terapêuticos. Quando a LMWH não pode ser utilizada ou quando a UHF é preferida (por exemplo em doentes com grande EP, DVT extensa ou com disfunção renal) esta última pode ser utilizada sendo necessário o controlo e ajustamento da dose.

A varfarina está contra-indicada nesta condição, porque é teratogénica podendo provocar hemorragia e alterações do sistema nervoso central, sendo apenas utilizada de forma segura quando as mulheres necessitam de anticoagulação após o parto, mesmo que se encontrem em fase de aleitamento, uma vez que vários estudos demonstram não estar presente no leite.

A anticoagulação deve ser descontinuada 12 a 24 horas antes do parto. Se o parto for urgente, é necessário quantificar o aPTT, factor Xa e, se necessário, utilizar sulfato de protamina para reverter a anticoagulação. Os riscos da anestesia local devem ser cuidadosamente controlados, porque a anestesia numa mulher que faz anticoagulação, aumenta o risco de hemorragia, hematoma e potencia compromissos neurológicos. Numa mulher submetida a parto eletivo com descontinuação da anticoagulação 12 a 24 horas antes do parto, deve ser utilizada anestesia epidural. A administração das heparinas deve ser retomada 6 a 12 horas após o parto ou a seguir à remoção do cateter da epidural. A varfarina pode ser iniciada ao mesmo tempo que a LMWH e quando o INR é pelo menos de 2, a LMWH pode ser descontinuada.

Nas mulheres com história familiar de VTE e com outro tipo de trombofilias mas que não tiveram VTE prévia é recomendado vigilância clínica antes do parto. Nas mulheres com trombofilia e com história de VTE é recomendada a profilaxia pós parto, com antagonistas da vitamina K (INR 2,0-3,0) que são uma alternativa à LMWH, exceto se as grávidas apresentarem deficiência de proteína C e S, pelo risco de poderem vir a desenvolver necrose cutânea induzida pela varfarina (Bates S. M., 2011).



## **7. Distúrbios Hemorrágicos**

---

Os distúrbios hemorrágicos são deficiências hereditárias parciais ou totais de proteínas plasmáticas envolvidas na coagulação que geralmente provocam episódios hemorrágicos ao longo de toda a vida. A doença de Von Willebrand (VWD) juntamente com as hemofilias A e B, defeitos primários da hemostase, incluem 95-97% das doenças hereditárias dos fatores da coagulação. Durante a gravidez estas alterações resultam num aumento do risco de complicações hemorrágicas e aborto espontâneo pelo que é necessário um acompanhamento cuidadoso e a instituição de estratégias terapêuticas adequadas a estas condições (Peyvandi F. et al, 2011).

### **7.1. Doença de Von Willebrand**

---

A VWD é a patologia mais comum dos distúrbios hemorrágicos, encontrada em aproximadamente 1% da população geral sem diferenciação entre as etnias.

Segundo Chi C. *et al.* (2011) esta patologia resulta de uma deficiência quantitativa e qualitativa do factor de Von Willebrand (VWF), uma proteína que medeia a adesão plaquetária e serve como proteína transportadora do factor VIII (FVIII). Os 3 tipos de VWD estão apresentados na Tabela 18.

**Tabela 18 – Classificação da doença de Von Willebrand**

Tipo 1	Deficiência quantitativa da estrutura normal do FVW, ocorrendo em aproximadamente 70-80% do total dos pacientes.
Tipo 2	Deficiência qualitativa de FVW
Tipo 2A	Diminuição dos multímeros de VWF ativos
Tipo 2B	Mutações com ganho funcional, que resultam na ligação exagerada do vWF às plaquetas na circulação, com eliminação subsequente deste complexo pelo sistema reticuloendotelial.
Tipo 2M	Mutações que provocam a disfunção da molécula mas não alteram a estrutura
Tipo 2N	Mutações que do vWF que impedem a ligação do FVIII
Tipo 3	Engloba os pacientes homocigóticos ou duplamente heterocigóticos para o alelo VWF, que resulta numa deficiência completa de FVW

(Adaptado de Ganchev R. V. et al, 2004)

Esta doença afeta de igual modo ambos os sexos, havendo uma maior frequência de sintomas nas mulheres devido às alterações hemostáticas decorrentes da menstruação, gravidez e parto. Durante a gravidez há aumento dos níveis de VWF e FVIII, e muitos estudos sugerem que este aumento é maioritariamente observado no segundo trimestre da gravidez, com um pico máximo no final da gestação, regressando aos níveis basais durante o período pós-parto. No terceiro trimestre as adaptações hemostáticas resultam num estado protrombótico, para reduzir as hemorragias fatais durante o parto. Como consequência destas alterações no sistema da coagulação em resposta às necessidades hemostáticas, uma gravidez normal está associada a aumento do risco de hemorragia e trombose (Lipe B. C. et al, 2011). Os níveis de FVIII e de VWF aumentam nas mulheres com VWD, o que explica a frequente melhoria das hemorragias durante a gravidez. A resposta hemostática durante a gravidez depende quer do tipo quer da gravidade de VWD. As mulheres com o tipo 1 apresentam um aumento progressivo dos níveis de FVIII e VWF para os níveis normais de uma mulher não grávida, o que pode mascarar o diagnóstico durante a gravidez. Os níveis antigénicos de VWF e FVIII aumentam frequentemente numa grávida com VWD tipo 2 mas, muitos estudos mostram um

aumento mínimo ou mesmo ausente da actividade de VWF e uma persistente anomalia nos multímeros, refletindo aumento da produção de uma proteína anormal. No entanto, uma mulher com níveis de VWF indetetáveis atinge os níveis base de 100% no termo da gestação, o que ilustra a variabilidade da resposta hemostática e a necessidade de uma cuidada monitorização dos níveis de VWF e FVIII nas mulheres com VWD tipo 1 e tipo 2. As grávidas com VWD de tipo 3 raramente apresentam aumento/melhoria nos níveis dos factores VIII e VWF (Kujovich J. L., 2005). Contrariamente, e embora os níveis dos factores diminuam geralmente 1 semana após o parto regressando à normalidade cerca de 4 a 6 semanas posteriormente, a diminuição pode ser precipitada e ocorrer 24 horas após o parto.

Vários estudos têm verificado que durante este período também se observa aumento dos níveis de estradiol, pelo que se pensa que muitos factores da coagulação estejam sob influência desta hormona (Lipe B. C. et al, 2011).

Pode-se suspeitar de VWD em indivíduos com história de hemorragia espontânea inexplicada ou com hemorragia excessiva para a causa. Embora esta patologia seja hereditária, muitas vezes não há história familiar relevante de hemorragias, devido à variabilidade na manifestação dos sintomas.

Grávidas com VWD tipo 1 e 2 são normalmente assintomáticos na maior parte dos dias, mas podem desencadear uma hemorragia moderada após alterações hemostáticas decorrentes de um traumatismo ou de uma cirurgia, sendo os hematomas e a epistaxis as manifestações mais frequentemente encontradas. Uma hemorragia que persiste após uma cirurgia ou um ferimento é indicativo de alterações da hemostase primária, ao contrário da hemorragia que para e regressa mais tarde que é típico de alterações da hemostase secundária e da via fibrinolítica. As gestantes com VWD tipo 2N e 3 experimentam hemorragias mais graves assemelhando-se às praturientes com deficiência de factor VIII, tendo assim maior risco para

hemorragias de tecidos profundos, hemorragia intracraniana ou hemorragia gastrointestinal (Lipe B. C. *et al.*, 2011).

Sendo esta doença hereditária, o espectro de mutações que provocam esta patologia é amplo. Os testes genéticos seriam portanto fundamentais no diagnóstico mas a sua utilização como rotina é inviável. Assim, são utilizados testes laboratoriais que analisam a hemostase como: TP, aPTT, PFA-100, mas são pouco sensíveis para esta patologia e adicionalmente também é feito um hemograma com contagem de plaquetas.

No entanto, o teste de diagnóstico mais utilizado para diagnosticar a VWD num doente com história familiar de hemorragias anormais é a quantificação da proteína VWF. Em geral, níveis abaixo de 20 a 30 IU/dL, estão relacionados com sintomas de hemorragia, mutações genéticas e história familiar de hemorragia e níveis acima de 30 a 50 IU/dL não estão relacionados com doença.

Associados a este teste, há também outros mais específicos que caracterizam a natureza do defeito do VWF e classificam a doença. Estes testes incluem: antígeno VWF (WVF: antígeno), atividade VWF (atividade do cofactor da ristocetina – WVF: RCo) e atividade do fator coagulante VIII (FVIII: C). A presença de anomalias nestes testes requer a análise imediata dos multímeros, através da electroforese que avalia a quantidade e a composição dos vários multímeros. O teste da agregação plaquetária mediada pela ristocetina (RIPA) fornece uma informação adicional no diagnóstico, como a capacidade da ristocetina para a agregação das plaquetas *in vitro* em proporção com os níveis de VWF. Assim, na VWD tipo 3, 2M e 2N não se observa aglutinação plaquetária nas duas concentrações de ristocetina, uma vez que há alterações nos multímeros de alto peso molecular. Contrariamente, na VWD tipo 2B, a uma concentração baixa de ristocetina é observada aglutinação, devido ao aumento da afinidade entre o VWF e o GPIb (Lipe B. C. *et al.*, 2011).

O tratamento e a profilaxia da hemorragia nas mulheres grávidas dependem do tipo de defeitos hemostáticos. O tratamento pode ser instituído se os níveis de VWF: RCo e de FVIII estiverem abaixo de 50 IU/dL antes do parto. A terapêutica passa pela administração de desmopressina, e concentrados de plasma que contêm VWF. Assim para grávidas com VWD tipo 1, a desmopressina pode ser utilizada. Estudos recentes indicam que algumas doentes têm uma *clearance* de VWF aumentada. Pelo mesmo as gestantes com WVD tipo 1 podem beneficiar do teste de desmopressina, sendo posteriormente quantificado o nível de VWF: RCo para garantir a eficácia do tratamento. Em mulheres com WVD tipo 2, o maior problema é que, apesar do aumento da secreção do factor VWF após a administração da desmopressina, o fator VWF secretado vai manter a sua disfunção molecular intrínseca. Consequentemente, a terapia preferida para este tipo é a utilização de concentrados de VWF.

As grávidas com VWD tipo 3 têm uma falha no aumento fisiológico de VWF e, portanto, deverão receber profilaxia no momento do parto para aumentar os níveis do fator VWF (>50 IU/dL).

A desmopressina apesar de não ser teratogénica, porque não atravessa a placenta, tem efeitos secundários mínimos como: cefaleias, rubor, complicações gastrointestinais, e hipo ou hipertensão transitória. Doses repetidas podem também provocar retenção hídrica e hiponatremia (Peyvandi F. et al, 2011).

Os crioprecipitados só devem ser utilizados durante a gravidez exceccionalmente em casos de emergência, quando os concentrados de VWF-VIII não estão disponíveis (Kujovich J. L., 2005).

O uso da anestesia local/analgesia merece especial atenção na mulher com alterações hemostáticas, sendo a decisão controversa devido ao elevado risco de hemorragia da medula espinhal e de hematoma, durante a introdução e a remoção do cateter da epidural ou anestesia espinhal na presença de defeitos da coagulação. Contudo, quando após terapêutica a

coagulação regressa à normalidade, não há qualquer contra-indicação para anestesia local (Peyvandi F. et al, 2011).

## **7.2. Hemofilias**

---

A hemofilia A e a hemofilia B são alterações hereditárias da coagulação, autossômicas ligadas ao cromossoma X, causadas por diminuição ou mesmo ausência dos fatores VIII e IX, respetivamente (Goldman R. D. *et al.*, 2003). A hemofilia é uma alteração menos comum que a VWD, mas a hemorragia grave nesta entidade é mais frequente (Chi C. *et al.*, 2011).

Ambas são incomuns na população geral: uma ou duas pessoas em cada milhão têm hemofilia A, enquanto uma ou duas pessoas em cada 100.000 têm hemofilia B.

Como é uma patologia ligada ao cromossoma X, os homens portadores manifestam a doença, e as mulheres com apenas um cromossoma X afetado são chamadas de portadoras da doença e não a manifestam clinicamente (Ganchev R. V. *et al.*, 2004).

Durante a gravidez, ambos os fatores em causa aumentam gradualmente até ao término da gravidez, sendo que o FVIII aumenta cerca de 2 a 3 vezes mais comparativamente com os níveis de mulheres não grávidas, enquanto que o aumento do fator FIX é menos pronunciado (Arruda V. *et al.*, 2008).

Grávidas com níveis de fator no plasma desconhecidos, têm maior risco de hemorragias durante procedimentos invasivos como a gestação e o parto. Recém-nascidos de mulheres portadoras têm 50% de probabilidade de apresentarem esta condição e portanto requerem especial atenção (Goldman R. D. *et al.*, 2003).

A apresentação clínica destas patologias inclui:

- Nos doentes com hemofilia grave inferior a 1% do fator da coagulação a apresentação clínica mais frequente inclui hemartroses ou hemorragias nos músculos profundos. O

diagnóstico é obtido durante o primeiro ou segundo ano de vida e sem tratamento profilático, estas grávidas podem chegar a ter dois a cinco episódios de hemorragias espontâneas por mês. Na hemofilia moderada (1% a 5% do fator da coagulação) raramente apresentam hemorragia, podendo esta ocorrer após um pequeno traumatismo, sendo normalmente diagnosticada após os 6 anos de idade. A frequência dos episódios é variável, podendo ir de uma vez por mês ou uma vez por ano.

Gestantes com hemofilia ligeira (superior a 5% a 30% do fator de coagulação), não têm hemorragia espontânea contudo sem a instituição de terapêutica em cirurgias ou extração dentária podem ocorrer hemorragias anormais. A frequência dos episódios pode variar de uma vez por semana a uma vez a cada dez anos e o diagnóstico é tardio (Konkle B. A. et al, 2011). Segundo Konkle B. A. et al (2011), adjuvante à história clínica e a um conjunto de sinais e sintomas que possamos encontrar, são igualmente importantes os exames complementares para confirmar o diagnóstico de hemofilia excluindo outras patologias. Assim neste campo estão incluídos:

- Testes que avaliam o perfil da coagulação: o PTTa (tempo de tromboplastina parcial ativada) é prolongado nas hemofilias moderadas e graves, enquanto o TP (tempo de protrombina) é normal a menos que haja outro defeito hemostático.
- Testes direcionados à avaliação de fatores da coagulação específicos, com o objetivo de quantificar a deficiência.
- Testes genéticos moleculares para identificar as mutações que ocorrem no gene FVIII e FIX.

As complicações decorrentes deste estado que podem ocorrer durante a gravidez incluem aborto espontâneo, hemorragia pré-parto, e necessidade de procedimentos invasivos como diagnóstico pré-natal e *cerclage* cervical no término da gravidez. Estes eventos podem ser complicados por hemorragias excessivas e prolongadas especialmente na primeira metade da gravidez quando os fatores da coagulação podem não estar aumentados o suficiente. Posto

isto, torna-se importante a avaliação dos fatores da coagulação e a instituição de terapêuticas profiláticas antes de qualquer procedimento invasivo (Chi C. *et al.*, 2011). Assim mulheres com hemofilia ou já com um filho afetado, devem ser seguidas de perto durante a gravidez, para evitar episódios hemorrágicos que comprometam o bem-estar quer da mãe quer do feto. Este seguimento, deve ser efetuado com a avaliação destes fatores às 28 e 34 semanas de gestação, especialmente em mulheres com níveis baixos antes da gravidez e com a monitorização no terceiro trimestre que é fundamental, para apropriar a terapêutica ao parto. A análise de sangue do cordão umbilical, tal como das vilosidades coriônicas pode ser usada como forma de quantificar os níveis dos factores VIII e IX (Laubach J. *et al* livro da professora Anabela).

Normalmente mulheres portadoras (com 50% do fator) não devem ser consideradas em situação de risco de hemorragia. No entanto, foram relatados casos em que tal se verificava devido à inativação do cromossoma X (lionização). Portanto, é importante quantificar o nível do fator nas grávidas portadoras com o objetivo de avaliar o risco de hemorragia nestas mulheres para adaptar o melhor tratamento à situação em causa (Arruda V. *et al*, 2008).

Na hemofilia A, podemos utilizar como tratamento profilático a desmopressina e o concentrado de factor FVIII, enquanto na hemofilia B só é eficaz o concentrado de factor FIX. Atualmente, ainda não há consenso no que diz respeito à terapêutica profilática para esta patologia, no entanto os concentrados de fatores podem ser usados quando há uma significativa ameaça de aborto espontâneo ou de hemorragia pré-parto. E embora muitas mulheres com hemofilia A não necessitem de tratamento profilático para o parto, aquelas que têm hemofilia grave com níveis de fatores muito baixos (inferiores a 50IU/dL) continuam a precisar de terapêutica no final da gravidez. Pelo contrário, as mulheres com hemofilia B mantêm os níveis baixos de factor mesmo no final da gravidez, pelo que necessitam sempre de tratamento. O tratamento pode ser iniciado logo no início do parto com o objetivo de



aumentar os níveis acima dos 50 IU/dL. O conhecimento do sexo do feto é fundamental na orientação do parto. Assim, se o sexo do feto for masculino há 50% de probabilidades deste ser afetado. Quando o diagnóstico pré-natal não é realizado, é fundamental tratar a grávida como potencialmente afetada e evitar procedimentos invasivos durante o parto. Estudos recentes têm demonstrado que o parto eutócico pode provocar um aumento significativo dos níveis de fatores da coagulação neonatais. Mas há estudos que comprovam que portadoras podem ter uma diminuição dos fatores devido à Hipótese de Lyon (mulheres heterozigóticas podem expressar o fenótipo), o que pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas (Chi C. et al, 2011).

A decisão da técnica ideal para o nascimento do feto do sexo masculino com risco de hemofilia é controversa. No passado, o parto vaginal era contra-indicado para portadoras hemofílicas devido à possibilidade de hemorragia incontrolável, necessidade de anestesia e hemorragia intra-uterina, ou se a extração necessitar de fórceps ou ventosa. Contrariamente, a cesariana dava aos obstetras maior controlo, sendo mais frequentemente utilizada nas mulheres portadoras de hemofilia.

Nas últimas décadas, os estudos sugerem que os riscos de hemorragia no parto normal são poucos e que a cesariana não tem de ser necessariamente uma regra. Portanto, o parto ideal é preciso ser individualizado, tendo em consideração os riscos maternos e fetais bem como a futura saúde reprodutiva da mulher (Goldman R. D. et al, 2003).

O tratamento de suporte para a manutenção da hemostase dentro de parâmetros normais deve ser continuado durante 3 a 4 dias após o parto eutócico e 5 a 10 dias após a cesariana, mas se o parto não foi traumático e não há sintomas de hemorragia, a administração de concentrados de fatores da coagulação ao recém-nascido é desnecessária (Ganchev R. V. et al., 2004).

## 8. Conclusão

---

A gravidez provoca alterações no sistema hematológico, e a compreensão destas é importante para a interpretação da necessidade de qualquer intervenção terapêutica.

De entre as alterações hematológicas que ocorrem durante a gestação, as principais verificam-se ao nível do glóbulo vermelho e das plaquetas, resultando em anemia e alterações da hemostase.

A WHO define anemia numa grávida quando a hemoglobina é inferior a 11g/dl em qualquer momento da gravidez. A anemia afecta cerca de 20% de mulheres a nível mundial e aproximadamente 65 milhões de grávidas (41,8% do total), sendo a maioria por deficiência de ferro. No entanto, temos de considerar também a chamada anemia fisiológica que ocorre devido ao aumento do volume plasmático (cerca de 50% dos valores normais). Começa pela 7ª semana de gestação estabilizando por volta das 34 a 36 semanas de gestação, regressando ao normal 5 semanas após o parto.

A anemia ferropriva é uma anemia microcítica e hipocrómica que se manifesta principalmente no terceiro trimestre de gravidez, representando aproximadamente 75% dos casos de anemia na gravidez. O diagnóstico é confirmado por VCM, ferro sérico e ferritina sérica diminuídas e TIBC aumentado. O tratamento engloba a suplementação oral com 100 a 200 mg de ferro/dia pelo menos durante 6 meses e a hemoglobina deve ser avaliada 2 semanas após o início da terapêutica, uma vez que se não se observar melhoria clínica pode ser considerado o tratamento com ferro intravenoso. As medidas preventivas incluem uma alimentação equilibrada com fortificação de alimentos que contenham ferro e ferro oral na dose 60 mg/dia, desde o início da gestação até 3 meses após o parto.

A anemia megaloblástica é uma anemia macrocítica que ocorre na gravidez pela deficiência de folato e em menor proporção pela deficiência de vitamina B12. Está associada algumas

complicações como ruptura da placenta, deficiências do tubo neural e cardíacas congénitas, parto pré-termo, síndrome de Down, baixo peso à nascença e atraso no crescimento intra-uterino. As medidas preventivas incluem a administração de 4 mg de ácido fólico por dia, no período pré-natal e durante a gravidez e enriquecimento da dieta com folato;

A trombocitopenia é uma das alterações hemostáticas mais comuns e pode complicar cerca de 10% de todas as gestações. A contagem normal de plaquetas está entre os 150 a 400 x 10<sup>9</sup>/L, sendo a trombocitopenia definida como uma contagem de plaquetas inferior a 150 x 10<sup>9</sup>/L. Numa gravidez normal, o número de plaquetas pode diminuir em aproximadamente 10%, especialmente durante o terceiro trimestre. A idade gestacional em que estas mudanças são detetadas e as manifestações clínicas que muitas vezes se sobrepõem, fazem com que a identificação das causas individuais de trombocitopenia seja problemática.

Durante a gestação, existem várias causas pré-existentes que poderão predispor ao aparecimento desta entidade nosológica como por exemplo, a Trombocitopenia gestacional, a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP, a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e a coagulação intravascular disseminada (CID), representadas na próxima tabela:

A Trombocitopenia Gestacional é a mais comum e o diagnóstico é de exclusão. As plaquetas são superiores a 70 x10<sup>9</sup>/L Não havendo necessidade e a criança não é afetada.

A Pré-eclâmpsia é uma doença multisistémica, sendo a segunda causa mais frequente de trombocitopenia (21% dos casos). Surge habitualmente após 20 semanas de gestação e caracteriza-se por proteinúria ou uma concentração de proteínas na urina superior a 30 mg e tensão arterial sistólica ou diastólica superiores a 140 mmHg ou 90 mmHg, respectivamente, em duas medições consecutivas. O parto é o único tratamento curativo.

A Síndrome HELLP é definida por anemia hemolítica, elevação das enzimas hepáticas, e diminuição do número de plaquetas. Ocorre geralmente durante as últimas semanas de gravidez afectando 0,5% a 0,9% das grávidas e desenvolve-se em aproximadamente 10% das

grávidas com PE. O tratamento inclui o parto, geralmente antes das 34 semanas e se a mãe estiver estável pode-se ponderar a instituição de corticosteroides com o objectivo da maturação pulmonar, realizando-se o parto 48h após esta administração. Se for necessária cesariana (plaquetas devem estar entre 40 a 50 x10<sup>9</sup>/L)

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica apresenta uma pêntade clínica que inclui anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas, febre e disfunção renal. A orientação da terapêutica é a quantificação dos níveis de ADAMTS 13 e do seu inibidor. O tratamento passa pela plasmaferese urgente nas primeiras 24h a 48h após o diagnóstico, e em alternativa pode ser administrado antes da plasmaferese plasma congelado e corticoesteróides;

A Púrpura Trombocitopénica Idiopática constitui um problema para a mãe e para o feto, porque o anticorpo atravessa a placenta e o feto pode sofrer gravemente de trombocitopenia. O tratamento é necessário em todas as grávidas com contagem de plaquetas inferior a 50 x 10<sup>9</sup>/L e em gestantes com contagem de plaquetas de 10 x 10<sup>9</sup>/L a 30 x 10<sup>9</sup>/L que estão no segundo ou no terceiro trimestre de gravidez ou que têm sangramento. Consiste na administração de corticoesteróides, imunoglobulina humana (IgG) intravenosa e esplenectomia.

A Coagulação Intravascular Disseminada pode ocorrer associada a várias entidades clínicas, como a síndrome HELLP, TTP-HUS, rutura da placenta, embolismo do fluido amniótico, rutura uterina, morte fetal, sepsis, aborto eletivo e esteatose hepática aguda da gravidez. As grávidas apresentam clínica de trombose e/ou hemorragia secundária a uma causa subjacente; Além das alterações plaquetares, as alterações hemorrágicas podem resultar de distúrbios hereditários parciais ou totais de proteínas plasmáticas envolvidas na coagulação. A doença de Von Willebrand (VWD) juntamente com as hemofilias A e B, defeitos primários da hemostase, incluem 95-97% das doenças hereditárias dos factores da coagulação.

A VWD é a patologia mais comum dos distúrbios hemorrágicos, encontrada em aproximadamente 1% da população geral sem diferenciação entre as etnias.

Numa gravidez normal o factor de Von Willebrand (VWF) está aumentado principalmente no segundo trimestre com um pico máximo no final da gestação, regressando aos níveis basais após o parto.

O tratamento e a profilaxia da hemorragia nas mulheres grávidas dependem do tipo de defeitos hemostáticos. O tratamento pode ser instituído se os níveis de VWF: RCo e de FVIII estiverem abaixo de 50 IU/dL antes do parto. A terapêutica passa pela administração de desmopressina, e concentrados de plasma que contêm VWF.

A hemofilia A e a hemofilia B são alterações raras hereditárias da coagulação, ligadas ao cromossoma X, causadas por diminuição ou mesmo ausência dos factor VIII e IX , respetivamente. Durante a gravidez há um aumento destes factores, que após o puerpério diminuem abruptamente, havendo por isso um risco aumentado de hemorragia. Neste sentido, é necessário manter os níveis dos factores entre 50 a 70% após o parto (3 dias após o parto eutócico e 5 dias após cesariana).

Podemos pois concluir que, na abordagem de uma gravidez normal, o clínico deve conhecer as alterações hematológicas mais comuns tendo em conta a sua etiologia diversa e os mecanismos patogénicos. Sempre que se revelar necessário deve ponderar cuidadosamente a altura adequada para instituir a terapêutica, tendo em conta o risco/benefício quer para a gestante/parturiente quer para o recém-nascido. Apesar de algumas alterações serem consideradas adaptativas no decorrer da gestação, e existirem situações em que a sintomatologia é ligeira, as consequências clínicas em determinados momentos podem ser preocupantes.

Como se constata pelo número avultado de publicações neste domínio o tema continua a suscitar a atenção dos investigadores com o objectivo de aumentar o conhecimento e o

esclarecimento dos mecanismos associados, de modo a procurar novas terapêuticas dirigidas aos vários intervenientes nas alterações hematológicas durante a gravidez.

## 9. Bibliografia

---

- 1) Adamson J. W. (2008). Distúrbios da hematopoiese: Deficiência de folato e outras anemias hipoproliferativas. In: Harrison Medicina Interna (Braunwald E. *et al*, ed) pp628-634. S. Paulo: McGraw-Hill.
- 2) Arruda V. *et al*, 2008. Distúrbios da coagulação. In: Harrison Medicina Interna (Braunwald E. *et al*, ed) pp726-731. S. Paulo: McGraw-Hill.
- 3) Aslinia F., Mazza J., Yale S. (2006). Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clinical Medicine & Research*, (4): 236-241.
- 4) Bánhidly F., Dakhlaoui A., Dudás I., Czeizel A. (2011). Birth outcomes of newborns after folic acid supplementation in pregnant women with early and late pre-eclampsia: A population- Based study. *Advances in Preventive Medicine* 2011: 1-7.
- 5) Bates S. M. (2011). Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism: Prevention and treatment. *Seminars in Hematology* (48): 271-284.
- 6) Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., Baka N., Legagneur H., Barbarino P. Laxenaire M. (2002), Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route, *Am J Obstet Gynecol*, 186: 518-522.
- 7) Bockenstedt P. L. (2011). Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* (25): 293-310.
- 8) Bradin J. B., Hakimi M., Pelletier D. (2001). Iron – deficiency Anemia: Reexamining the nature and magnitude of the public health problem, an analysis of anemia an pregnancy – related maternal mortality. *Journal of Nutrition* : 604S
- 9) Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbeck D. (2010), Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum, *Arch Gynecol Obstet* 282: 577-580.

- 10) Chandra J. (2010). Megaloblastic Anemia: Back in Focus. Indian Journal of Pediatrics, 77: 795-799.
- 11) Chi C. (2011). Inherited bleeding disorders in pregnancy. Best practice & Research clinical obstetrics and Gynaecology (xx): 1-15.
- 12) Clark F. S. (2009), Iron deficiency anemia; diagnosis and management. Current opinion in Gastroenterology 2009, 25:122-128.
- 13) Daily J. P., Whyte B. (2008), Iron deficiency during pregnancy: Blessing or Curse?, The Journal of Infectious Diseases, 198: 157-8.
- 14) Neural Tube defects. Acedido a 3 de Março de 2012 em <http://medipptx.blogspot.pt>.
- 15) Eichinger S. (2004). D-Dimer testing in Pregnancy. Pathophysiol Haemost Thromb (33) : 327-329.
- 16) Eichinger S. (2004). D-Dimer testing in Pregnancy. Pathophysiol Haemost Thromb (33) : 327-329.
- 17) Ferasatkish R. *et al* (2007). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: a case report. Arch Iranian Med 10(3): 404-408.
- 18) Ganchev R. V. *et al* (2004). Acquired and congenital hemostatic disorders in pregnancy and the puerperium 25: 209-232.
- 19) Gautam C. S., Saha L., Shekri K., Saha P. (2008), Iron deficiency in pregnancy and the rationality of iron supplements prescribed during pregnancy, Medscape J. Med. 2008; 10 (12): 283
- 20) Gisbert J. P. *et al* (2009). A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. World Journal of Gastroenterology 15: 4638-4643.
- 21) Goh Y. I. *et al* (2008). Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. Journal of obstetrics and Gynaecology 28: 3-13.



- 22) Goldman R. D., Blanchette V., Koren G. (2003). Hemophilia during pregnancy. *MotheRisk Update* (49): 1601-1603.
- 23) Hoffbrand A. V. (2008). Distúrbios da hematopoiese: Anemias megaloblásticas. In: *Harrison Medicina Interna* (Braunwald E. *et al*, ed) pp 643-651. S. Paulo: McGraw-Hill.
- 24) Hoffbrand A. V., Moss PA, Pettit J. E. (2006) *Essencial haematology*. Oxford UK: Blackwell Publishing Ltd.
- 25) Kadir R. A., McLintock C. (2011). Trombocytopenia and Disorders of Platelet Function in Pregnancy. *Semin thromb Hemost* 37: 640-652.
- 26) Khanduri U., Sharma A. (2007), Megaloblastic anemia: Prevalence and causative factors. *The National Medical Journal of India* 20 (4):172-175.
- 27) Konkle B. A. (2011). In: *Harrison Medicina Interna* (Braunwald E. *et al*, ed) pp718-725 S. Paulo: McGraw-Hill.
- 28) Kujovich J. L. (2004). Von willebrand disease in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3: 246-253.
- 29) Labelle C. A. (2005). Disseminated intravascular coagulation: treat the cause, not the lab values. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (72): 377-397.
- 30) Lammi-Keefe C. J., Philipson E. (2008). Anemia and Iron Deficiency in Developing Countries. In: *Handbook of Nutrition and pregnancy* (Human Press) 22: 337-354.
- 31) Laubach J., Bendell J., Hoffman R., Benz E., Shahill S., Furie B., Silberstein L., Mc Glave P., Heslop H. (2009). Hematologic Changes of Pregnancy. In: *Hematology basic principles and practice* pp 2385-2396. Churchill Livingstone-Elsevier.
- 32) Lee A. I., Okam M. (2011), Anemia in Pregnancy, *Hematol Oncol Clin N Am* 25: 241-259.

- 33) Lipe B. C., Dumas M., Ornstein D (2011). Von Willebrand Disease in Pregnancy  
Hematol Oncol clin Am 25: 335-358.
- 34) Lokeshwar M. R., Mehta M., Mehta N., Shelke P., Babar N.(2011), Prevention of iron deficiency Anemia (IDA): How far have we reached?, Indian J Pediatr 78 (5): 593-602.
- 35) Martinussen P. M., Risnes K., Jacobsen G., Bracken M. (2011). Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. American Journal of Obstetrics & Gynecology (205):1.e1-1.e7.
- 36) Mastroiacovo P., Leoncini E. (2011). More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Inc 37: 272-279.
- 37) McCrae K. R (2010). Thrombocytopenia in pregnancy. American Society of Hematology - Cleveland Clinic Foundation – Hematology 2010 397-402.
- 38) Mellor A. (2011). Haematology and pregnancy. Em: Examination obstetrics and Gynaecology (50): 263-267. Elsevier Australia.
- 39) Milman N. M. D. (2010), Anemia- still a major health problem in many parts of the world, Annals of hematology 90, 4:369-377.
- 40) Molloy M. A., Kirke P., Brody L., Scott J., Mills J. (2008). Effects of folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. Food and Nutrition Bulletin (29): S101-S111.
- 41) Moreira C. E. S. *et al* (2008). Hemostasia na gravidez: um estudo prospectivo. RBAC 40: 111-113.
- 42) Muñoz M., Villar I., García-Erce J. (2009). Na update on iron physiology. World Journal Gastroenterol 15 (37): 4617-4626.

- 43) Obican G. S., Finnel R., Mils J., Shaw G., Scialli A. (2010). Folic acid in early pregnancy: a public health success story. *The FASEB Journal – Life Sciences Forum* (24) : 4167 – 4174.
- 44) Okeke P. U. (2011), Anaemia in pregnancy-is it a persisting public health problem in Porto Novo-Cape verde?, *Journal of Medical Sciences* 5 (4): 193-199.
- 45) Paniz C. (2005). Fisiopatologia da deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e seu diagnostic diferencial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (41): 323-324.
- 46) Pels S. G., Paidas M. (2011). Microangiopathic Disorders in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* (25) : 311-322.
- 47) Peyvandi F., Bidlingmaier C., Garagiola I. (2011). Management of pregnancy and delivery in women inherited bleeding disorders. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 16: 311-377.
- 48) Puri M. *et al* (2010). Anemia in pregnancy. Em: *Management of high risk pregnancy: A practical Approach* (14): 273-295. Jaype Brothers Publishers Ltd.
- 49) Ramakrishnan U. *et al* (2008). In: *Anemia and iron deficiency in developing Countries, Handbook of Nutrition and Pregnancy* (22): 337-354.
- 50) Raman R. *et al* (2011). ADAMTS 13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura relapse in pregnancy. *British Journal of Hematology* (153):273-285.
- 51) Ramsay M. (2010). Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. Em: *The Obstetrics Hematology Manual* (1): 3-27. Cambridge University Press.
- 52) Rodger M (2010). Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology* 2010 173-180.

- 53) Rodger M (2010). Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology* 2010 173-180.
- 54) Scholl T. (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* (81): 1218s-22s.
- 55) Scholl T. O. (2005), Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant, *Am J Clin Nutr* (81): 1218S-22S.
- 56) Scholl T. O. *et al* (1992). Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 55: 985-988.
- 57) Scholl T., Reily T. (2000). Anemia, iron and pregnancy outcome. *American Society for nutritional Sciences* : 443s-447s.
- 58) Scott J. (2011). Folic Acid Consumption throughout Pregnancy – differentiation between Trimesters. *Annals of Nutrition & Metabolism* 59: 46-49.
- 59) Souza A. I. *et al* (2002). Alterações hematológicas na gravidez. *Rev. Bras. Hematol. hemoter.* 24: 29-36.
- 60) Stravou E. *et al* (2009). Immune thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 23(6):1299-1316.
- 61) Tamizi-Far B., Taghavi A., Rismankar-Zadeh M. (2010). An usual Cause of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy. *Arch Iranian Med* (3): 390-392.
- 62) Tan M. *et al* (2011). The diagnostic management of acute venous thromboembolism during pregnancy: recent advancements and unresolved issues. *Thrombosis Research* 123 : S13-S16.
- 63) *The National Blood Clot Alliance® formerly known as National Alliance for Thrombosis and Thrombophilia* (2011). Acedido a 3 de Março de 2012 em [http://www.stoptheclot.org/learn\\_more/learn\\_thrombosis.htm](http://www.stoptheclot.org/learn_more/learn_thrombosis.htm).

- 64) Toriello H. V. (2011). Policy statement on folic acid and neural tube defects. *Genetics in Medicine* 13:593-596.
- 65) Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoub J. (2011). Pre – eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management* (7): 467-474.
- 66) Varela Moreiras G., Murphy M., Scott J.. Cobalamin, folic acid, and homocysteine (2009). *Nutrition Reviews* (67): s69-s72.
- 67) Watanabe R. *et al* (2010). Pregnancy-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Anti-Centromere Antibody-Positive Raynaud’s Syndrome. *Inter Med* (49): 1229-1232.
- 68) Whitrow M. J., Shirai T., Tajima Y., Ohguchi H., Onishi Y., Fujii H., Takasawa N., Ishii T., Harigae H. (2010). Supplemental folic acid in pregnancy and childhood asthma. *The National Medical Journal of India* 23:351-352.
- 69) Yakoob M. Y., Bhutta Z. (2011), Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy, *BMC Public Health* 11: 1471-2458/11/S3/S21
- 70) Yuan-hui J. (2011). A case of aggravation of hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome after delivery. *Chinese Medical Journal* (124): 1261-1263.