



• U C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA VIOLANTE VIEGAS

***Anemias e gravidez: Diagnóstico, Orientação e Tratamento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

JANEIRO/2019

## ANEMIAS E GRAVIDEZ: DIAGNÓSTICO, ORIENTAÇÃO E TRATAMENTO

Mariana Violante Viegas <sup>1</sup>; Anabela Mota Pinto <sup>1</sup>, MD, PhD;

Ana Luísa Fialho Amaral de Areia <sup>1,2</sup>, MD, PhD

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

## Índice

Resumo .....	i
Abstract .....	iii
Lista de Abreviaturas .....	iv
1. Introdução .....	1
2. Materiais e Métodos .....	3
3. Anemia – Definição e Epidemiologia .....	4
4. Fisiopatologia.....	5
5. A Anemia na Gravidez.....	8
5.1. Aspectos Gerais e Definição .....	8
5.2. Diagnóstico .....	9
5.2.1. Clínico .....	9
5.2.2. Laboratorial.....	10
5.3. Classificação.....	14
6. Anemia Fisiológica .....	18
7. Anemias Microcíticas.....	19
7.1. Conceitos gerais.....	19
7.2. Anemia por déficit de ferro.....	19
7.2.1. Metabolismo do ferro na gravidez .....	20
7.2.2. Diagnóstico .....	23
7.2.3. Orientação .....	26
7.2.4. Tratamento .....	27
7.3. Talassémias.....	28
7.3.1. $\alpha$ Talassémia .....	28
7.3.2. $\beta$ Talassémia .....	29
7.3.3. Diagnóstico .....	30
7.3.4. Tratamento .....	30
8. Anemias Macroscíticas.....	32
8.1. Aspectos Gerais .....	32
8.2. Anemias Megaloblásticas .....	32
8.2.1. Déficit de vitamina B12 .....	33
8.2.2. Déficit de folato.....	35
8.2.3. Diagnóstico .....	36

8.2.4.	Tratamento .....	36
9.	Anemias Normocíticas .....	37
9.1.	Aspetos gerais.....	37
9.2.	Anemia Aplástica .....	38
9.2.1.	Diagnóstico .....	39
9.2.2.	Tratamento .....	39
9.3.	Anemia Hemolítica Microangiopática.....	40
9.3.1.	Púrpura Trombocitopénica Trombótica na gravidez .....	41
9.3.2.	Síndrome Hemolítico Urémico Atípico na gravidez .....	42
9.3.3.	Diagnóstico .....	42
9.3.4.	Tratamento .....	44
9.4.	Anemia de Células Falciformes .....	46
9.4.1.	Diagnóstico .....	47
9.4.2.	Orientação .....	48
9.4.3.	Tratamento .....	49
10.	Conclusão .....	51
	Referências .....	54

## Resumo

A anemia na gravidez é um dos problemas mais frequentes nos cuidados obstétricos mundiais, afetando cerca de 56 milhões de grávidas, 1 em cada 4 a nível europeu.

Convencionalmente definida como uma concentração de hemoglobina dois desvios padrão abaixo da mediana dos valores definidos para a população saudável, o seu diagnóstico na gravidez é dificultado por alterações fisiopatológicas como a expansão plasmática e hemodiluição (com grande impacto no status de ferro e hemoglobina); variações étnicas dos valores da hemoglobina; inespecificidade da clínica e grande proporção de mulheres assintomáticas.

As anemias podem ser classificadas em três grandes grupos: anemias microcíticas, normocíticas e macrocíticas. A etiologia mundialmente mais comum é a deficiência nutricional de ferro, protótipo das anemias microcíticas, que juntamente com a anemia megaloblástica por défice de folato (forma mais frequente de anemia macrocítica) correspondem a 90 % das anemias na gravidez. A elevada prevalência destas patologias na gravidez justifica-se pelo número elevado de mulheres com dietas inadequadas e sem suplementação pré-natal de micronutrientes.

As causas genéticas são também responsáveis por uma proporção razoável de anemias na gravidez. Destas, a anemia falciforme é a mais prevalente, manifestando-se na forma de anemia normocítica. A gestação em mulheres com esta patologia representa um elevado risco materno-fetal, com aumento da frequência e gravidade de complicações.

O impacto da anemia na saúde materna e perinatal, com aumento do risco de restrição do crescimento fetal, parto pré-termo, prematuridade e défices cognitivos no recém-nascido, reforça a necessidade de aumentar o conhecimento e instituir práticas de prevenção, diagnóstico precoce, orientação e tratamento desta condição.

A grande variedade de formulações estudadas na prevenção e tratamento da anemia, os valores de hemoglobina considerados limite para introdução de terapêutica transfusional, e as múltiplas evidências contraditórias no que diz respeito às diferenças de eficácia, segurança e tolerabilidade em trimestres particulares da gravidez, levantam algumas dificuldades na determinação de um consenso relativamente à terapêutica com impacto mais benéfico a nível preventivo e sintomático.

Com esta revisão procuro então estabelecer um algoritmo de diagnóstico, orientação e terapêutica da anemia na gravidez, consoante a etiologia, gravidade da sintomatologia e período gestacional, no sentido de criar uma visão sobre uma patologia com proporções epidémicas e indubitável impacto deletério na saúde materna e neonatal.

**Palavras-chave:** anemia, gravidez, anemia por déficit de ferro, anemia megaloblástica, talassémia, anemia falciforme, anemia hemolítica

## **Abstract**

Anemia in pregnancy is one of the most frequent problems in global obstetric care, affecting about 56 million pregnant women, 1 in 4 in Europe. Conventionally defined as a haemoglobin concentration two standard deviations below the median values set for the healthy population, its diagnosis in pregnancy is hampered by pathophysiological changes such as plasma expansion and hemodilution (with great impact on the status of iron and haemoglobin); ethnic variations in haemoglobin values; clinical specificity and a large proportion of asymptomatic women.

Anemias can be classified into three major groups: microcytic, normocytic, and macrocytic anemias. The most common worldwide etiology is iron deficiency, the prototype of microcytic anemia, which together with megaloblastic anemia due to folate deficiency (the most frequent form of macrocytic anemia) accounts for 90% of anemia in pregnancy. The high prevalence of these pathologies in pregnancy is justified by the high number of women with inadequate diets and no pre-natal micronutrient supplementation.

Genetic causes are also responsible for a reasonable proportion of anemia in pregnancy. Of these, sickle-cell anemia is the most prevalent, manifesting in the form of a normocytic anemia. Gestation in women with this pathology represents a high maternal-fetal risk, with an increase in the frequency and severity of complications. The impact of anemia on maternal and perinatal health, with an increased risk of fetal growth restriction, preterm birth, prematurity and cognitive deficits in the newborn, reinforces the need to increase the knowledge and instigate the adequate prevention, early diagnosis, guidance and treatment of this condition.

The wide variety of formulations studied in the prevention and treatment of anemia, haemoglobin levels considered as the limit for the introduction of transfusion therapy, and the multiple contradictory evidence regarding differences in efficacy, safety, and tolerability, raise some difficulties in finding a consensus regarding the most beneficial preventive and symptomatic therapy.

With this review, I will try to establish an algorithm for the diagnosis, orientation, and therapy of anemia in pregnancy, according to the etiology, severity of the symptomatology and the gestational period, in order to create a new vision about a pathology with epidemic proportions and undoubtedly deleterious impact on maternal and neonatal health.

**Key words:** anemia, pregnancy, iron deficiency anemia, megaloblastic anemia, thalassemia, sickle cell anemia, hemolytic anemia

## **Lista de Abreviaturas**

AA – Anemia Aplástica

ACF – Anemia de Células Falciformes

ATP – Trifosfato de adenosina

BFU<sub>E</sub> – Unidade Formadora de “Burst” Eritróide

CFU<sub>E</sub> – Unidade Formadora de Colônias Eritróides

CFU<sub>GEMM</sub> – Unidade Formadora de Colônias Granulocíticas, Eritróides, Megacariocíticas e Monocíticas

DMT1 – Transportador de Metais Divalentes

EPO - Eritropoetina

FPN – Ferroportina

FVW – Fator de Von Willebrand

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

GV- Glóbulos Vermelhos

HbA – Hemoglobina do adulto

HbF – Hemoglobina Fetal

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

HPN – Hemoglobinúria Paroxística Noturna

IF- Fator Intrínseco

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

MO – Medula óssea

O<sub>2</sub> – Oxigênio

PTT – Púrpura Trombocitopénica Trombótica

RCF – Restrição do crescimento fetal

SHU – Síndrome Hemolítico Urémico

SHUa – Síndrome Hemolítico Urémico atípico

TMA – Microangiopatias Trombóticas

VGM – Volume Globular Médio

## 1. Introdução

A anemia é uma das patologias mais frequentemente diagnosticadas na gravidez a nível mundial, com taxas significativas de morbimortalidade materna e perinatal. Uma em cada quatro grávidas na Europa tem anemia por défice de ferro, o que em determinadas regiões de África pode atingir prevalências entre 38% e 50%.<sup>1</sup>

A gravidez está associada a uma alteração dos normais mecanismos fisiológicos do organismo da mulher, com repercussão nos elementos figurados sanguíneos, e a compreensão de todas estas mudanças é crucial para estabelecimento de um diagnóstico e da necessidade de uma intervenção preventiva ou terapêutica. Os riscos desta condição incluem taxas elevadas de partos prematuros, restrição do crescimento fetal, défices do desenvolvimento da placenta e reservas fetais de ferro reduzidas. Um elevado risco de infeções, reduzidas reservas de sangue durante o parto, stress cardiovascular, hospitalizações prolongadas e depressão pós-parto são consequências possíveis na saúde materna.<sup>2</sup>

A anemia pode ter inúmeras causas, incluindo défices de micronutrientes, como o ferro, folato e vitamina B12, distúrbios hereditários dos GV (particularmente as talassémias e a anemia falciforme), infeções como a malária, e patologias inflamatórias, com prevalências diferentes consoante a população em causa e a região geográfica.<sup>3</sup> De todas as anemias que podem ocorrer durante a gravidez, é importante destacar a anemia fisiológica, a anemia por défice de ferro e a anemia megaloblástica por défice de vitamina B12 ou folato. A anemia fisiológica da gestação, habitualmente normocítica normocrómica, não requer geralmente qualquer tipo de investigação adicional. Em contraste, a anemia por défice de ferro, habitualmente microcítica hipocrómica, e a anemia por deficiência de folato ou vitamina B12, macrocítica megaloblástica, devem ser sujeitas a estudos aprofundados no sentido de confirmar o seu diagnóstico e instituir terapêutica o mais precocemente possível.

A etiologia mais comum de anemia durante a gestação é o défice de ferro, associado na maioria dos casos a carências nutricionais, ou condições mais raras como hemólise ou hemorragias. O défice de folato é também uma causa importante de anemia na gravidez, geralmente em mulheres com dietas inadequadas e que não estão a fazer suplementação pré-natal. Mulheres em idade reprodutiva têm geralmente uma depleção das reservas de ferro, o que aliado a uma gravidez (com o aumento das necessidades fisiológicas), desencadeia um balanço negativo de ferro e justifica a elevada prevalência de anemia por défice de ferro na gravidez.

A elevada incidência de anemia durante a gestação a nível mundial, bem como as possíveis consequências nefastas no desenvolvimento fetal e saúde materna, reforçam a necessidade de estabelecer um algoritmo de diagnóstico precoce, orientação e subsequente tratamento desta patologia, no sentido de minimizar os seus possíveis efeitos a longo prazo.

## **2. Materiais e Métodos**

Para a elaboração do presente trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica sobre as anemias na gravidez, utilizando como base de dados a PubMed. Para a pesquisa, as palavras-chave foram as seguintes: anemia, gravidez, déficit de ferro, anemia macrocítica, anemia falciforme, anemia aplástica, anemia hemolítica e talassémia.

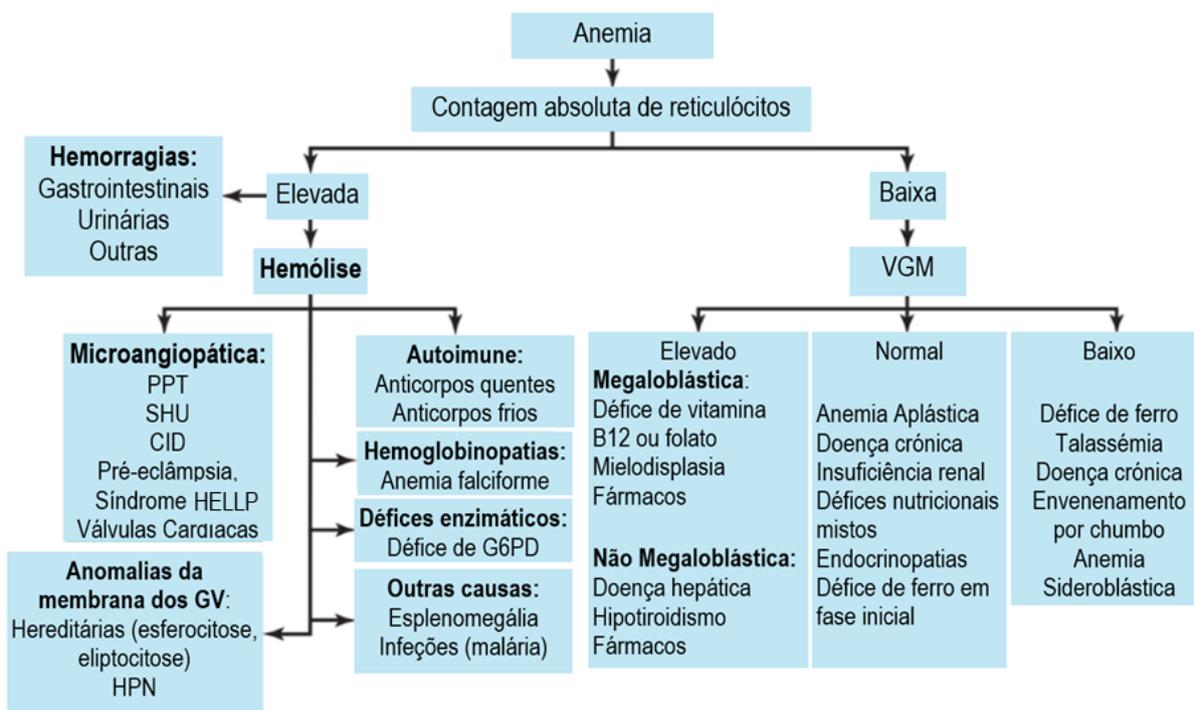
Os artigos selecionados foram aqueles que incidiam sobre o diagnóstico, orientação e tratamento das anemias na gravidez, estando incluídos no período temporal entre 2000 a 2018.

### 3. Anemia – Definição e Epidemiologia

A anemia é uma manifestação de um vasto espectro de patologias, como a supressão da produção da medula óssea (MO) ou perda de glóbulos vermelhos (GV) da circulação por fenómenos de hemólise ou hemorragia.<sup>4</sup> Sendo o distúrbio hematológico mais frequente na prática clínica, é definida, em sentido estrito, como uma diminuição da massa de eritrócitos, que se reflete num valor de hemoglobina abaixo do considerado normal para a idade e sexo. Assim, define-se habitualmente anemia como um valor de hemoglobina inferior a 11,5 g/dl no sexo feminino e inferior a 13,5 g/dl no sexo masculino.<sup>5</sup>

Globalmente afeta 1,62 biliões de pessoas, 24,8 % da população mundial, com maior prevalência nas crianças em idade pré-escolar e mulheres grávidas.<sup>6</sup> Em ambos os géneros, o défice de ferro, as talassémias e infeções como a schistosomíase e a malária são responsáveis pela grande maioria das anemias.<sup>7</sup> A prevalência de anemia varia consoante a região geográfica e população em causa, sendo mais prevalente em países com menor desenvolvimento socioeconómico, em indivíduos desnutridos e mulheres grávidas.

A anemia pode refletir uma diminuição da produção de GV, traduzindo défices nutricionais, doenças hematológicas primárias ou uma resposta a doenças sistémicas, ou, em alternativa, pode traduzir um aumento das perdas por hemorragia ou destruição celular por fenómenos de hemólise. Estes últimos podem ocorrer por anomalias intrínsecas do GV, destruição celular imunomediada ou processos vasculares sistémicos.<sup>8</sup> (Figura 1) Num terço dos doentes, a anemia tem uma causa nutricional, incluindo défices de ferro, folato e vitamina B12. A anemia da doença crónica é também responsável por um terço dos doentes, sendo os restantes casos anemias inexplicadas, sem qualquer doença subjacente identificável.<sup>9</sup>



**Figura 1** - Diagnóstico diferencial das anemias. PPT, púrpura trombocitopénica trombótica; SHU, síndrome hemolítica urémica; CID, coagulação intravascular disseminada; GV, glóbulos vermelhos; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; VGM, volume globular médio.

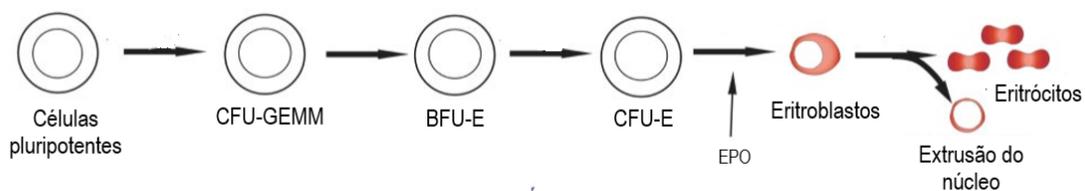
(Adaptado de Andreoli T. E., Benjamin I. J. et al, Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 9th edition, 2016, pag. 502-513<sup>8</sup>)

#### 4. Fisiopatologia

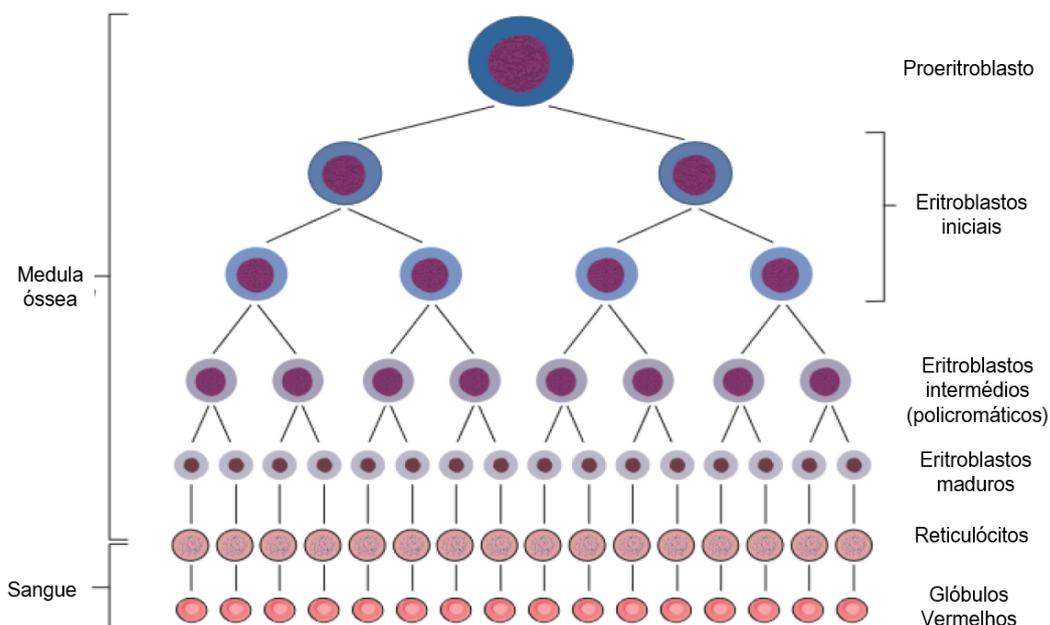
A cada dia são produzidos cerca de  $10^{12}$ GV na MO, através da eritropoiese, fenómeno complexo regulado por inúmeras citocinas e pela eritropoetina (EPO), glicoproteína sintetizada primordialmente nas células epiteliais de revestimento dos capilares peritubulares renais. A produção de EPO é estimulada pela diminuição da disponibilidade de oxigénio ( $O_2$ ) para as necessidades metabólicas dos tecidos, sendo o fator 1 induzido por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ) um elemento chave na regulação do gene da EPO, aumentando a expressão do mesmo em situações de hipóxia tecidual e assim promovendo a proliferação e diferenciação de células progenitoras eritroides na MO.<sup>10</sup> Assim, a produção de EPO aumenta perante uma anemia, disfunção cardiopulmonar ou lesão na vasculatura renal que condicione um defeito no fornecimento de  $O_2$  ao rim, ou em casos de alterações estruturais ou metabólicas que cursem com uma diminuição da libertação de  $O_2$  pela hemoglobina.

A partir da célula pluripotente, a eritropoiese passa pelas unidades progenitoras CFU<sub>GEMM</sub>, BFU<sub>E</sub> e CFU<sub>E</sub>, até dar origem à primeira célula precursora dos GV com estrutura

identificável na MO, o proeritroblasto. Este, através de inúmeras divisões celulares, vai dar origem a uma série de eritroblastos cada vez mais pequenos, mas com maior conteúdo em hemoglobina.<sup>5</sup> (Figura 2) Além de perder progressivamente o seu RNA e capacidade de síntese proteica, a última fase de diferenciação consiste na expulsão do núcleo ainda na MO, formando-se o reticulócito, um GV imaturo que ainda apresenta algum RNA ribossômico e é capaz de sintetizar hemoglobina.<sup>5</sup> (Figura 3) Os reticulócitos permanecem na MO durante três dias antes de serem libertados para a circulação sanguínea, tornando-se então GV maduros, que apresentam uma semivida de 110 a 120 dias antes de serem removidos da circulação por macrófagos do sistema reticulo-endotelial.



**Figura 2** – A eritropoiese e o papel da eritropoetina na diferenciação eritroblástica  
(Adaptado de Hattangadi S. M. et al <sup>11</sup>)

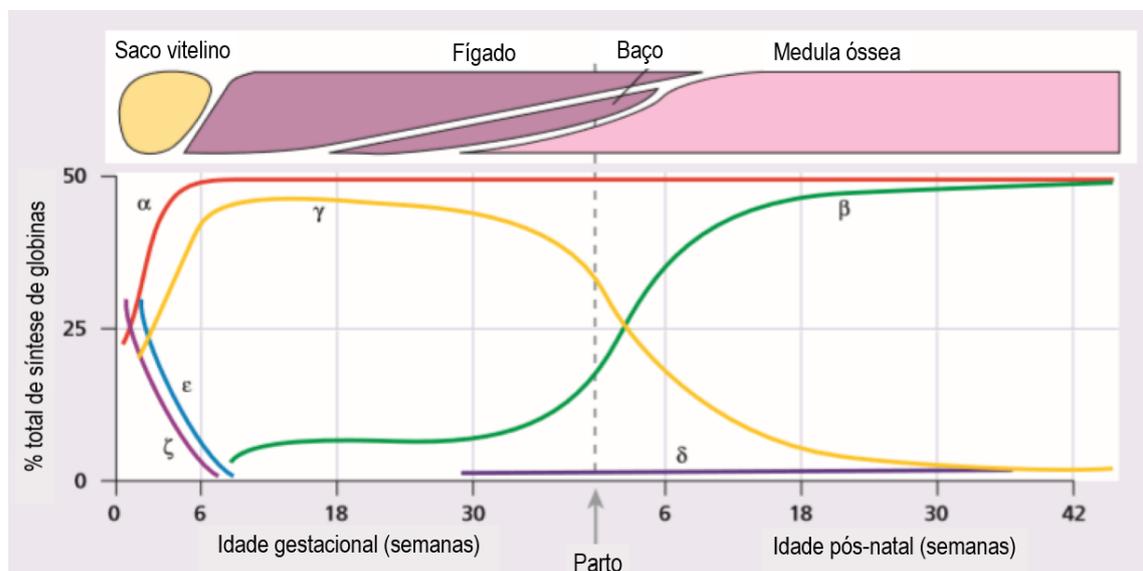


**Figura 3** – Representação esquemática da diferenciação dos precursores eritroides

(Reproduzida com autorização de Hoffbrand A. V. et al. Essential Haematology. 2013; 6th ed; pag 19-103<sup>5</sup>)

Os GV têm a função de transportar oxigênio dos pulmões até aos tecidos, devolvendo o dióxido de carbono aos pulmões para a sua eliminação pela respiração. Apresentam para isso características únicas que os tornam aptos a estas funções. O GV tem um diâmetro de 8  $\mu\text{m}$ , apresenta uma forma de disco bicôncavo, que permite maximizar a superfície membranar necessária para as trocas gasosas, e é constituído por um citoesqueleto que permite que se deforme suficientemente para atravessar a microvasculatura.<sup>8</sup>

As trocas gasosas efetuadas por intermédio dos GV dependem da existência de uma proteína especializada, a hemoglobina, constituída por quatro cadeias polipeptídicas, as globinas. Cada uma destas cadeias liga-se a um grupo heme, constituído por um átomo de ferro e uma protoporfirina. As globinas são denominadas  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gama),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (épsilon) e  $\zeta$  (zeta), sendo que a hemoglobina do adulto é constituída por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\beta$  (HbA) ou duas cadeias  $\delta$  (HbA2). A HbF é a hemoglobina primária do feto entre as 12 e as 24 semanas de gestação, e no terceiro trimestre a sua produção diminui à medida que a produção de cadeias  $\beta$  e HbA aumenta, ocorrendo a maior parte da mudança da HbF para a hemoglobina do adulto 3 a 6 meses depois do nascimento.<sup>5</sup> (Figura 4)



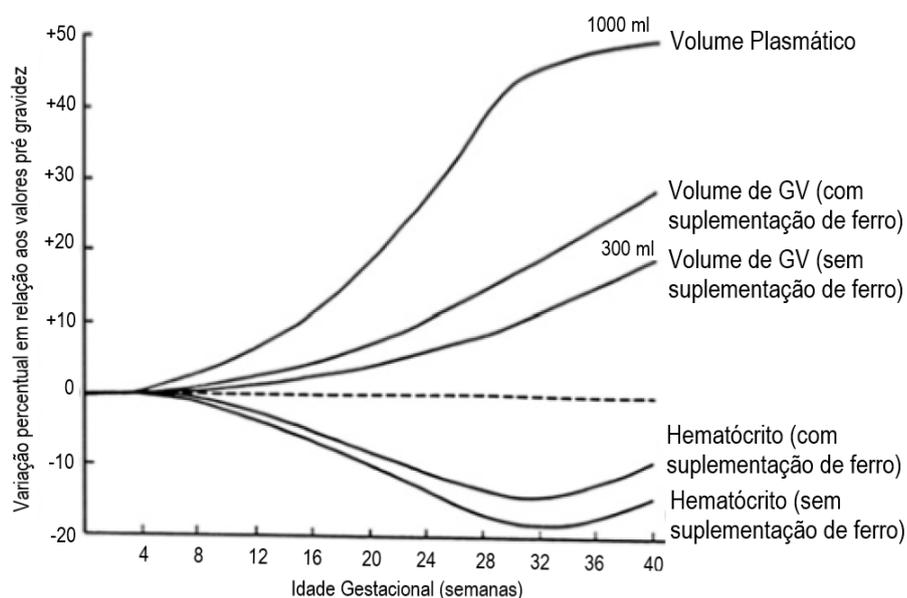
**Figura 4** – Síntese de cadeias de hemoglobina durante a gravidez e no pós-parto

(Reproduzida com autorização de Hoffbrand A. V. et al. Essential Haematology. 2013; 6th ed; pag 19-103<sup>5</sup>)

## 5. A Anemia na Gravidez

### 5.1. Aspetos Gerais e Definição

A composição do plasma e dos elementos figurados sanguíneos altera-se significativamente durante a gravidez, com uma expansão do volume plasmático manifestamente superior à do volume de GV. Em média, existe um aumento de cerca de 1000 ml de volume plasmático durante toda a gestação, e apenas de 300 ml de volume de GV.<sup>12</sup> (Gráfico 1) Visto que o hematócrito reflete a proporção de GV relativamente à totalidade de sangue circulante, ocorre uma diminuição fisiológica do seu valor durante a gestação, não implicando necessariamente a existência de anemia.



**Gráfico 1** - Variação do volume plasmático, volume de glóbulos vermelhos e hematócrito durante a gravidez

(Adaptado de Ouzounian J. G.<sup>11</sup>)

De acordo com a OMS, a anemia é definida, durante a gravidez, como uma concentração de hemoglobina inferior a 11 g/dl, dois desvios padrão abaixo do valor médio esperado, ou por um valor de hematócrito de 33 %.<sup>13</sup> Este valor varia durante toda a gestação, devido à hemodiluição fisiológica característica deste período, máxima entre as 20 e 24 semanas.<sup>14</sup> Por outro lado, alguns autores consideram que estamos perante uma anemia se o valor de hemoglobina for inferior a 11g/dl no primeiro trimestre, inferior a 10,5 g/dl no segundo trimestre e inferior a 11 g/dl no terceiro trimestre.<sup>15</sup> Um valor de hemoglobina inferior a 7 g/dL é considerado um caso de anemia grave, necessitando de tratamento médico urgente, e valores inferiores a 4 g/dL são considerados uma emergência, com risco de insuficiência cardíaca congestiva, sépsis e morte.<sup>16</sup>

Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes de anemia durante a gravidez, destacam-se os défices de micronutrientes como o ferro (anemia por défice de ferro), vitamina B12 e folato (anemia megaloblástica), hemoglobinopatias de herança genética (talassémias), infeções como a malária e schistosomíase e anemia de causa renal.<sup>15</sup>

Se a anemia for corrigida atempadamente, a mulher com um valor adequado de hemoglobina entra em trabalho de parto com maior capacidade para responder a qualquer tipo de perda sanguínea aguda, bem como evitar os riscos de uma transfusão sanguínea.<sup>12</sup> A anemia na gravidez, particularmente a do segundo e terceiro trimestre, tem sido associada a um aumento do risco de restrição do crescimento fetal (RCF) e parto pré-termo, que pode ser explicado por uma resposta a um estado de hipoxia crónica consequente à anemia, com um aumento da produção de hormona de libertação de corticotropina (CRH).<sup>15</sup> As evidências atuais sugerem também alguma correlação entre os valores de hemoglobina na gestação e o índice de Apgar ao nascimento, com valores compatíveis com anemia a estarem associados a índices de Apgar mais baixos, com aumento do risco de asfixia durante e após o parto e deficiências a longo prazo.<sup>15</sup>

## **5.2. Diagnóstico**

### **5.2.1. Clínico**

A avaliação da grávida com anemia exige uma anamnese cuidadosa e um exame físico pormenorizado, tendo em conta a história familiar e os hábitos nutricionais, etílicos e medicamentosos. A maior incidência étnica ou geográfica de certos distúrbios hereditários, como o défice de G6PD ou algumas hemoglobinopatias, em indivíduos afro-americanos ou

provenientes do Médio Oriente, pode constituir uma pista quando existe a suspeita diagnóstica de uma patologia hematológica.

A anemia é frequentemente diagnosticada em exames laboratoriais de rastreio com resultados anormais, não existindo qualquer tipo de clínica prévia. Quando existem sintomas, estes refletem geralmente a gravidade e rapidez com que a redução da massa de GV ocorre.<sup>8</sup> Doentes com hemorragia aguda podem exibir sinais de instabilidade vascular perante perdas de 10 a 15 % do volume sanguíneo, com hipotensão e compromisso da perfusão de órgãos vitais, e quando as perdas são mais marcadas surge um compromisso da capacidade compensatória, podendo surgir sintomas de choque hipovolémico, como hipersudorese, confusão mental, dispneia, hipotensão e taquicardia.<sup>10</sup> No caso de hemólise massiva aguda, a sintomatologia irá depender do tipo de mecanismo que origina a destruição dos GV. A hemólise intravascular com libertação de hemoglobina livre pode estar associada a dor lombar aguda, hemoglobinémia e hemoglobinúria e eventual insuficiência renal.<sup>10</sup>

No entanto a grande maioria dos doentes desenvolve anemia progressivamente e com menos sintomas. Queixas comuns são a fadiga, diminuição da tolerância ao esforço, dispneia e palpitações.

Ao exame objetivo, o principal sinal de anemia é a palidez cutâneo mucosa, embora também se possa observar taquicardia, icterícia e esplenomegália, estas últimas muito comuns em doentes com anemia hemolítica.<sup>8</sup> O ritmo ao qual a anemia se desenvolve é frequentemente tão importante como a gravidade da mesma, visto que o declínio rápido dos valores da hemoglobina pode descompensar os normais mecanismos de resposta do organismo. A pesquisa de sangue nas fezes, linfadenopatias, esplenomegália ou petéquias pode auxiliar na pesquisa do mecanismo causal da anemia. Podem ainda surgir sinais específicos, destacando-se a icterícia nas anemias hemolíticas e megaloblásticas, deformidades ósseas na talassémia major, coiloníquia na anemia por défice de ferro, estomatite angular e queilite nas anemias megaloblásticas e úlceras nos membros inferiores na anemia de células falciformes (ACF).<sup>8</sup>

### **5.2.2. Laboratorial**

Os componentes chave da avaliação laboratorial no estudo de uma anemia são o hemograma completo com índices eritrocitários, contagem de reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, estudos nutricionais e eventual biópsia da MO.

1. Hemograma Completo
  - a. Contagem de eritrócitos
  - b. Hemoglobina
  - c. Hematócrito
  - d. Contagem de reticulócitos
  - e. Índices eritrocitários
    - i. VGM
    - ii. HCM
    - iii. CHCM
    - iv. RDW
  - f. Contagem de leucócitos
    - i. Contagem diferencial
    - ii. Segmentação dos neutrófilos
  - g. Contagem de plaquetas
  - h. Morfologia celular
  - i. Estudos do ferro
    - i. Ferro sérico
    - ii. Capacidade total de ligação ao ferro
    - iii. Ferritina sérica
  - j. Exame da MO
    - i. Aspirado
      1. Razão mielóide/eritroide
      2. Morfologia celular
    - ii. Biópsia
      1. Morfologia celular

**Quadro 1** – Exames laboratoriais no diagnóstico da anemia na gravidez

(Adaptado de Kasper D. L. et al, Harrison Principles of Internal Medicine. 19th ed. 2015, pag. 392-399 <sup>10</sup>)

Os índices eritrocitários, como o VGM e a HGM, têm um papel crucial no diagnóstico de anemia e na sua classificação em diferentes categorias. O VGM é particularmente importante, permitindo distinguir entre os três grandes tipos de anemia, macrocíticas, normocíticas e microcíticas. As contagens de leucócitos e de plaquetas podem auxiliar na distinção entre uma anemia com uma diminuição exclusiva da linhagem eritroide e uma pancitopenia, que sugere um envolvimento global da MO ou uma destruição celular maciça por hiperesplenismo. A contagem de reticulócitos, que reflete a resposta da MO à diminuição da massa eritrocitária, permite distinguir uma anemia por uma falência primária

da produção de GV, em que geralmente a contagem está diminuída, de uma anemia por perdas ou hemólise, com reticulócitos aumentados.

A avaliação do esfregaço de sangue periférico pode fornecer pistas importantes para a determinação da causa da anemia. A observação da morfologia dos GV é especialmente crítica na avaliação da anemia com reticulocitose, permitindo distinguir entre uma hemólise de causa imune, que geralmente cursa com esferócitos no sangue periférico; de uma hemólise microangiopática, caracterizada pela presença de esquizócitos e eritrócitos fragmentados.<sup>8</sup> Alterações associadas a outros tipos de anemia podem incluir, por exemplo, células de morfologia falciforme e células em alvo, características das hemoglobinopatias. A observação de células das outras linhas mielóides e das plaquetas pode ser também útil, por exemplo no diagnóstico de anemia megaloblástica, em que geralmente se observam neutrófilos hipersegmentados e plaquetas de maiores dimensões. (Quadro 2)

<b>Anemia por défice de ferro</b>	GV microcíticos e hipocrómicos GV em “forma de lápis” Anisocitose Poiquilocitose
<b>Anemia megaloblástica</b>	GV macrocíticos Neutrófilos hipersegmentados Megacariócitos
<b>Anemia de células falciformes</b>	GV de morfologia falciforme
<b>Hemoglobinopatias</b>	Células em alvo
<b>Anemias hemolíticas imunes</b>	Esferócitos
<b>Anemias hemolíticas microangiopáticas</b>	Esquizócitos GV fragmentados

**Quadro 2** – Características do esfregaço de sangue periférico na anemia

(Adaptado de *Cascio M. J.* <sup>17</sup>)

Em doentes com anemia e uma contagem de reticulócitos elevada, a produção aumentada de células precursoras dos GV sugere que a função da MO está preservada. Assim, nestes casos, o estudo da MO não é geralmente indicado, porque apenas irá revelar hiperplasia eritroide. Em contraste, a avaliação da MO é geralmente necessária no estudo das anemias hipoproliferativas. Após anomalias comuns, como o défice de ferro e outros défices nutricionais, serem excluídas, a aspiração e biópsia da MO estão indicadas para a

pesquisa de patologias que curseem com infiltração da medula, doenças granulomatosas com envolvimento da medula, aplasia medular ou mielodisplasia.

### 5.3. Classificação

A anemia é uma patologia de origem multifatorial e, de uma forma geral, pode ser classificada, na gravidez, de acordo com o mecanismo fisiopatológico (Tabela 1), com a etiologia (Tabela 2) e com a morfologia dos GV (Quadro 3). Esta última classificação tem em conta o tamanho dos GV, com base no VGM, e o seu conteúdo em hemoglobina, podendo as anemias ser classificadas em normocíticas, macrocíticas ou microcíticas. Assim, as anemias macrocíticas estão associadas a um VGM superior a 100 fL, sendo a causa mais comum a deficiência de vitamina B12 e folato, enquanto as anemias microcíticas estão associadas a um VGM inferior a 80 fL e a sua causa mais frequente é a deficiência de ferro.

Considerando o mecanismo fisiopatológico causal, as anemias podem ser divididas em dois grandes grupos, de acordo com a função da MO (Tabela 1). Assim, existem as anemias hipoproliferativas, causadas por uma diminuição da produção de reticulócitos e consequentemente GV maduros, e as anemias proliferativas, em que a função da MO se mantém intacta e se traduz num aumento da produção de reticulócitos quando ocorre perda ou destruição periférica dos GV. As anemias hipoproliferativas estão geralmente associadas a uma disfunção medular por défices nutricionais, particularmente de folato, ferro e vitamina B12, ou por fenómenos de mielodisplasia, leucemia, mielofibrose, ou patologias infecciosas ou hereditárias, traduzindo-se frequentemente por diminuição de várias linhagens celulares.<sup>18</sup> A anemia de causa renal é também uma causa bastante prevalente de anemia hipoproliferativa, devido a uma diminuição da produção de EPO.

**Tabela 1** - Classificação das anemias de acordo com a função da medula óssea

<b>Anemias hipoproliferativas</b> (diminuição da produção de GV)	<b>Anemias proliferativas</b> (aumento das perdas ou destruição periférica)
Défice de ferro	Anemias hemolíticas hereditárias
Défice de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia de células falciformes</li></ul>
Défice de folato	<ul style="list-style-type: none"><li>• Talassémia Major</li></ul>
Distúrbios da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"><li>• Esferocitose Hereditária</li></ul>
Supressão da medula óssea	Anemias hemolíticas adquiridas
Baixos níveis de EPO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia hemolítica associada ao SHU e PTT</li></ul>
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia hemolítica associada à malária</li></ul>
	Perdas hemorrágicas

(Adaptado de Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 95: Anemia in pregnancy. 2008; Volume 112, Número 95, pag 201-207<sup>19</sup>)

**Tabela 2 - Classificação etiológica das anemias na gravidez**

---

Perdas hemorrágicas

1. Agudas
  - a. Hemorragia Pré- Parto
  - b. Hemorragia Intra-Parto
2. Crônicas
  - a. Doença Ulcerosa Péptica
  - b. Hemorroidas Sangrantes

Anemia de causa nutricional

1. Défice de ferro
2. Défice de folato ou vitamina B12

Falência da MO

1. Anemia Aplástica
2. Falência da eritropoiese de causa secundária (Insuficiência Renal)
3. Causa farmacológica (Cloranfenicol, Zidovudine)

Hemólise

1. Hereditária
  - a. Hemoglobinopatias (Anemia de células falciformes, Talassémias)
  - b. Defeitos da membrana dos GV (Esferocitose hereditária, eliptocitose)
  - c. Défices enzimáticos (G6PD, Piruvato cinase)
2. Adquirida
  - a. Anemias hemolíticas de causa imune (autoimune, aloimune, induzidas por fármacos)
  - b. Anemias hemolíticas de causa não imune
    - i. Defeitos adquiridos da membrana dos GV (hemoglobinúria paroxística noturna)
    - ii. Dano mecânico (Anemias hemolíticas microangiopáticas)
      - a) Secundário a doença sistémica (Doença renal, Doença hepática)
      - b) Infecções (Sépsis, Malária, HIV)

(Adaptado de *Oliver E. et al* <sup>14</sup>)

**Microcíticas (VGM <80 fL)**

- Défices na síntese do grupo heme
  - Anemia por déficit de ferro
  - Anemia da Doença Crónica
- Défices na síntese das globinas
  - $\alpha$  Talassémia
  - $\beta$  Talassémia
  - Hemoglobina C
  - Hemoglobina E
- Anemias sideroblásticas
  - Hereditárias
  - Adquiridas

**Normocíticas (80 <VGM <100 fL)**

- Anemia por perdas hemorrágicas
- Anemia por aumento da destruição periférica (hemólise)
- Défice de ferro em fase inicial
- Anemia aplástica
- Anemia de células falciformes
- Anemia da insuficiência renal
- Deficiência nutricional mista
- Lúpus Eritematoso Sistémico

**Macrocíticas (VGM> 100 fL)**

- Megaloblásticas
  - Défice de Vitamina B12 ou folato
  - Uso de anticonvulsivantes
  - Distúrbios primários da medula óssea
  - Distúrbios hereditários
- Não Megaloblásticas
  - Hipotireoidismo
  - Doença Hepática
  - Esplenectomia
  - Abuso de álcool

**Quadro 3** - Classificação morfológica das anemias, de acordo com o VGM

(Adaptado de Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 95: Anemia in pregnancy. 2008; Volume 112, Número 95, pag 201-207<sup>19</sup>)

As anemias podem ainda ser classificadas de acordo com a sua gravidade em ligeiras, moderadas, graves e muito graves (Tabela 3).

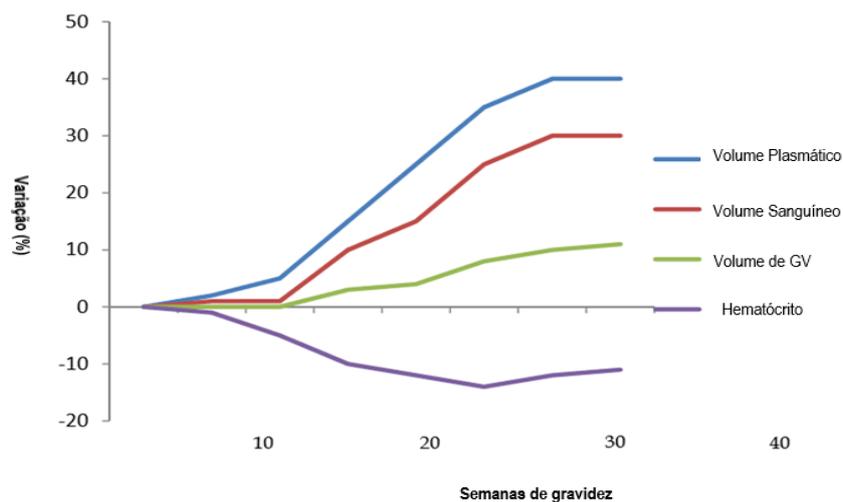
**Tabela 3-** Classificação das anemias de acordo com a gravidade

Gravidade	Valor da hemoglobina (g/dl)
<b>Valor normal de hemoglobina</b>	>11
<b>Ligeira</b>	9-11
<b>Moderada</b>	7-9
<b>Grave</b>	4-7
<b>Muito grave</b>	<4

(Adaptado de *Oliver E. et al*<sup>14</sup>)

## 6. Anemia Fisiológica

A gravidez está associada a adaptações fisiológicas que constituem um auxílio à sobrevivência fetal, ao parto e lactação. Estas mudanças começam no início da gravidez, por volta das 4 semanas de gestação, resultando fundamentalmente da ação da progesterona e dos estrogénios. O volume plasmático total aumenta de forma progressiva, a um ritmo constante, a partir das 4 semanas até atingir um pico de 40 a 45 % acima dos níveis normais, entre as 28 e as 32 semanas de gestação.<sup>14</sup> (Gráfico 2)



**Gráfico 2** - Evolução dos índices hematológicos durante a gravidez

(adaptado de *Oliver E. et al*<sup>14</sup>)

As contagens de leucócitos e GV aumentam durante a gestação, com níveis na gravidez de termo 150 % superiores aos pré gravidez.<sup>14</sup> De facto existe um aumento de cerca de 30 % da massa de GV, no entanto o aumento do volume plasmático é significativamente superior, cerca de 45 %, dando origem ao fenómeno de hemodiluição e consequente anemia fisiológica, geralmente mais marcada no terceiro trimestre, entre as 30 e 32 semanas.<sup>20</sup>

## **7. Anemias Microcíticas**

### **7.1. Conceitos gerais**

As anemias microcíticas resultam de um défice da produção de hemoglobina, que se traduz numa produção de GV microcíticos e com menor teor de hemoglobina. Existem três grandes mecanismos que justificam o desenvolvimento deste tipo de anemias: distúrbios da produção do grupo heme, défices da produção das globinas e defeitos sideroblásticos.<sup>18</sup> As anemias microcíticas representam a grande maioria dos casos de anemia na gravidez, sendo a anemia por défice de ferro a mais comum, responsável por cerca de 75 % de todas as anemias gestacionais. Outros diagnósticos diferenciais incluem as talassémias, a anemia da inflamação crónica e a anemia sideroblástica. Pela incidência significativa durante a gravidez, irei apenas abordar a anemia por défice de ferro e as talassémias.

### **7.2. Anemia por défice de ferro**

A deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais comum a nível mundial, afetando cerca de 30 % da população mundial, com as mulheres durante a gravidez em particular risco. Apresenta-se geralmente com sintomas subtis e deve ser considerada uma doença crónica de progressão lenta e frequentemente subdiagnosticada e subtratada.<sup>21</sup> A deficiência de ferro pode ser definida como a presença de valores anormais em exames bioquímicos, aumento da concentração de hemoglobina de pelo menos 1 g/dl após tratamento com ferro ou ausência demonstrada de reservas de ferro após esfregaço da MO.<sup>19</sup>

Em mulheres em idade reprodutiva, os fatores de risco incluem uma dieta pobre em alimentos ricos em ferro (como as carnes vermelhas, feijão e fígado), e pobre em alimentos promotores da absorção do ferro, como o sumo de laranja e os brócolos. O consumo de alimentos ou substâncias que diminuem a absorção do ferro, como café e chá, pode ser também um fator de risco para o desenvolvimento de uma anemia por défice de ferro, bem como a existência de patologia do trato gastrointestinal que condicione a absorção, períodos

menstruais abundantes, intervalo reduzido entre gestações e perdas hemorrágicas excessivas durante o parto.

No mundo industrializado, a incidência da anemia por déficit de ferro é relativamente baixa no primeiro trimestre, aumentando depois no segundo trimestre e até ao final da gravidez. Cerca de 50 % de todos os casos deste tipo de anemia ocorrem após a vigésima quinta semana de gestação. Nos países em desenvolvimento, a prevalência da anemia por déficit de ferro atinge uma média de 56 %, sendo inferior nos países do mundo desenvolvido, entre 18 a 20 %.<sup>22</sup>

Durante a gravidez o déficit de ferro é relativamente comum, devido ao aumento das necessidades metabólicas de ferro e ao facto da grande maioria das mulheres iniciar a gravidez com uma diminuição ou ausência de reservas de ferro. Assim, a quantidade de ferro que é absorvida a partir da dieta e aquela que é mobilizada das reservas é geralmente insuficiente para cumprir as necessidades maternas impostas pela gravidez.<sup>15</sup>

Está comprovado que uma anemia crónica considerada ligeira pode cursar com um normal desenvolvimento da gravidez e um parto sem intercorrências, no entanto, existem algumas evidências que demonstram que a anemia por déficit de ferro pode interferir com o fenómeno da mielinização do feto, resultando em anomalias no desenvolvimento mental e défices na capacidade de aprendizagem a longo prazo. Apesar de ser, em teoria, prevenível e tratável com suplementos de ferro, existe ainda alguma incerteza acerca do seu significado como problema de saúde pública, e dos benefícios do rastreio sistemático e do seu tratamento no desfecho materno e neonatal.<sup>23</sup>

### **7.2.1. Metabolismo do ferro na gravidez**

O metabolismo do ferro em indivíduos saudáveis depende de três grandes variáveis: a ingestão através da alimentação, as perdas e as necessidades orgânicas. A quantidade de ferro que é utilizada depende do teor em ferro dos alimentos ingeridos e da capacidade de absorção do trato digestivo. Esta última está diretamente associada à presença ou ausência de patologia gastrointestinal ou doenças inflamatórias crónicas, que interfiram na capacidade de absorção do ferro.

O ferro pode ser encontrado numa grande variedade de alimentos, sendo a carne, particularmente o fígado, a sua fonte mais rica. Nesta o ferro encontra-se na forma heme, sendo absorvido de forma mais eficaz do que outras fontes, cujo conteúdo em ferro é manifestamente inferior. A dieta ocidental contém, em média, 10 a 15 mg de ferro por dia,

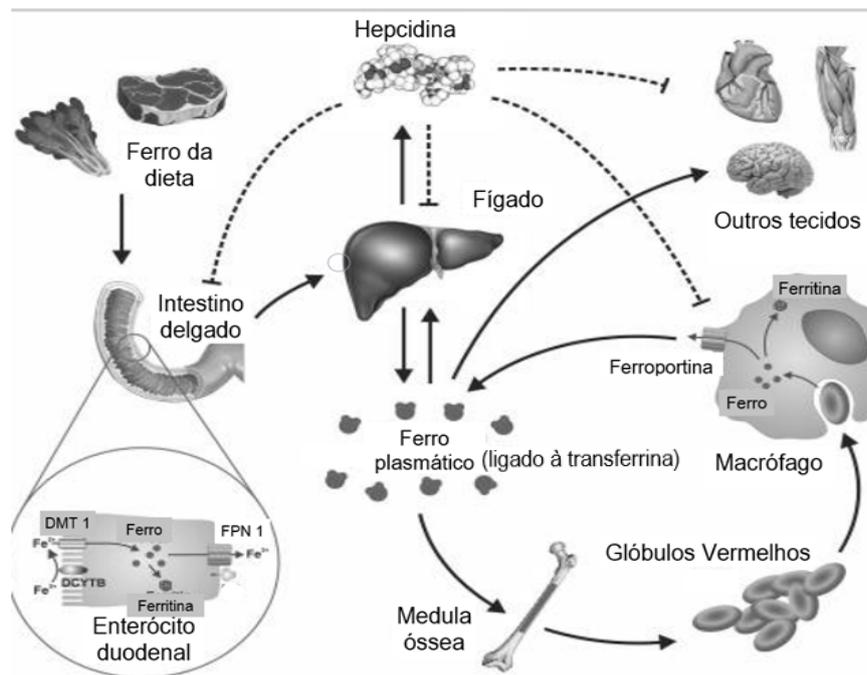
dos quais apenas 5 a 10 % são absorvidos.<sup>5</sup> O ferro existe no organismo num total de 3 a 4 g, sob diferentes formas. (Tabela 4)

**Tabela 4** – Distribuição do ferro no organismo

<b>Forma</b>	<b>Quantidade</b>
Hemoglobina nos eritrócitos circulantes e eritroblastos em formação	2,5 g
Ferro ligado à transferrina plasmática	3-7 mg
Proteínas com conteúdo em ferro	400 mg
Reservas sob a forma de ferritina ou hemossiderina	Restante

(Adaptado de *Edward K. et al*<sup>6</sup>)

É encontrado fundamentalmente na forma férrica, que é reduzida pelo ácido gástrico à forma ferrosa. No jejuno, dois recetores nas células da mucosa intervêm na absorção do ferro, sendo um específico para a forma heme, absorvendo 30 a 40 % do ferro ingerido, e o outro, DMT1, responsável pela absorção do ferro inorgânico, embora de forma menos eficiente. O ferro é depois exportado do enterócito através da ferroportina, e transportado para o plasma onde irá circular ligado à transferrina, responsável pelo transporte para a MO, para a utilização na produção de GV, ou para o fígado, onde é armazenado sob a forma de ferritina.<sup>24</sup> (Figura 5)

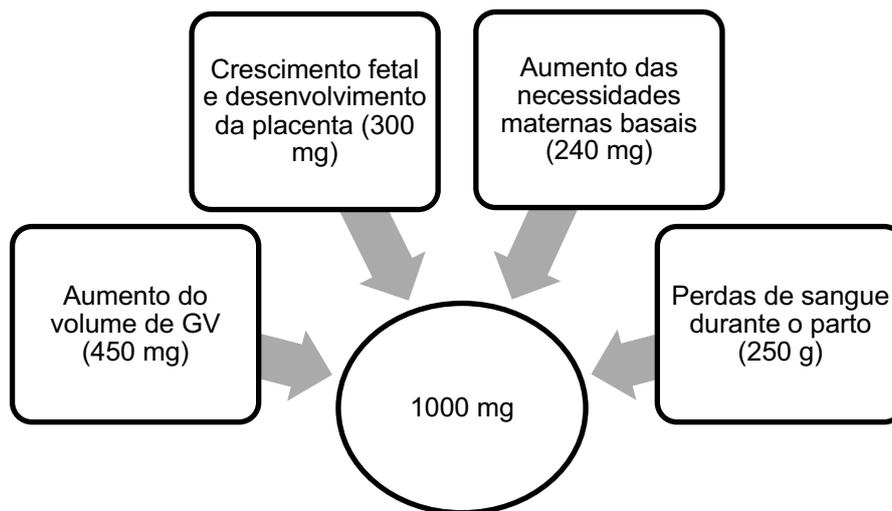


**Figura 5** – Metabolismo do ferro no organismo

(Adaptado de Anderson G. J. et al<sup>25</sup>)

Durante a gravidez, a hepcidina fetal desempenha um papel crucial no controlo do transporte de ferro, através da placenta, do plasma materno para a circulação fetal. Esta controla a absorção de ferro e a sua libertação das reservas hepáticas, ligando-se à ferroportina e levando à sua degradação, com inibição da libertação do ferro dos enterócitos e hepatócitos, e consequente diminuição da absorção de ferro e da sua libertação para os GV em desenvolvimento. De referir que os níveis de hepcidina aumentam em situações de inflamação, e diminuem em casos de hipóxia, eritropoiese aumentada e défice de ferro.<sup>24</sup>

As necessidades externas de ferro, em condições normais, permanecem em valores entre 1 a 8 mg por dia, no entanto maiores quantidades de ferro são necessárias para compensar as necessidades fisiológicas aumentadas deste mineral, durante o crescimento, gravidez e lactação.<sup>1</sup> (Figura 6) Tendo em conta a poupança de cerca de 160 mg de ferro devido à cessação da menstruação, as necessidades de ferro durante a gravidez são de aproximadamente 1000 mg, o equivalente a 60 mg de ferro elementar ou 300 mg de sulfato ferroso por dia.



**Figura 6** – Necessidades de ferro durante a gravidez

(Adaptado de Roy N. B. A. et al<sup>1</sup>)

### 7.2.2. Diagnóstico

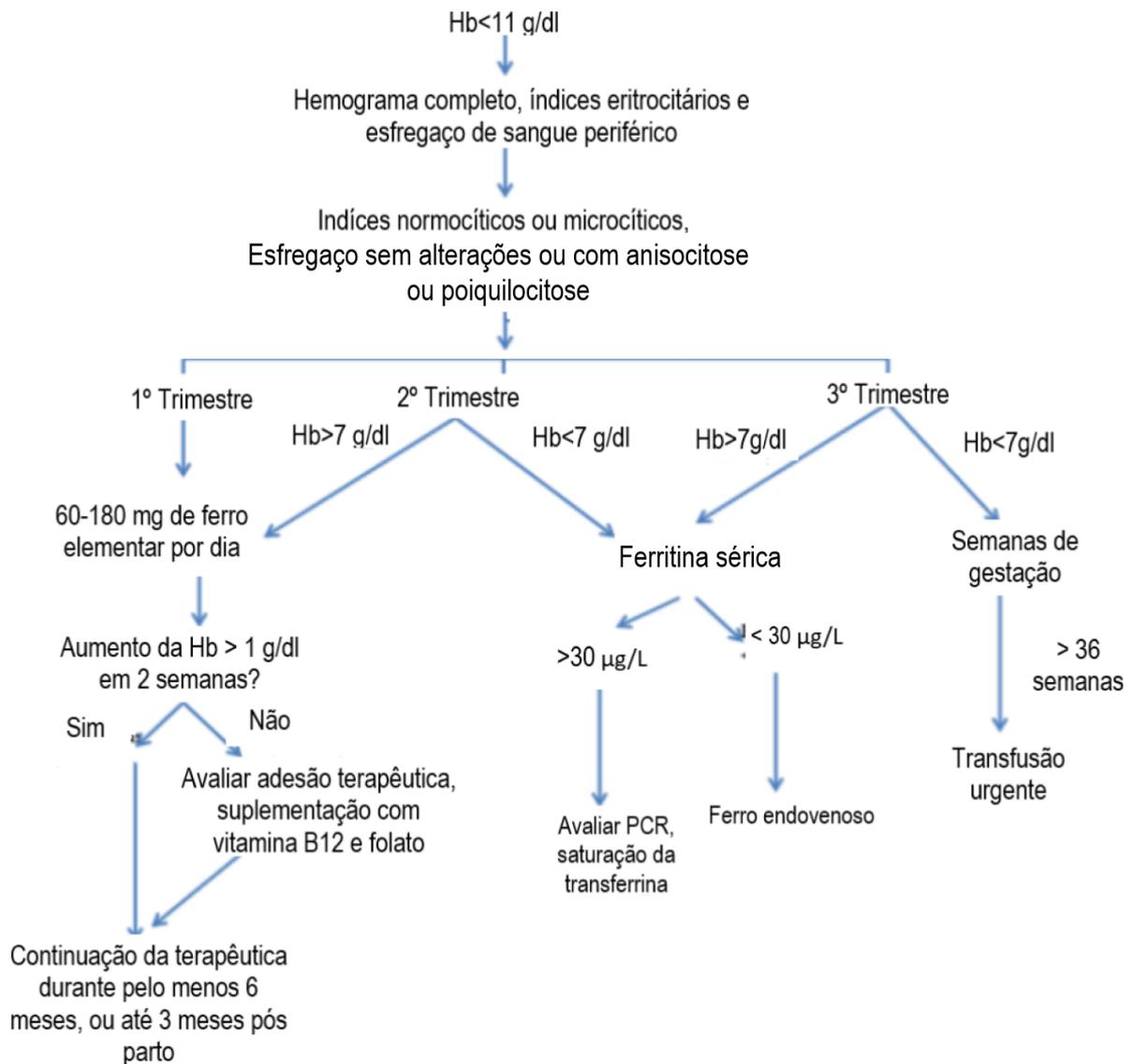
O diagnóstico da anemia por défice de ferro numa fase precoce da gravidez pode ser decisivo na redução da morbimortalidade materna e perinatal. Sinais como a palidez da pele, conjuntivas, lábios e mucosa oral podem ser encontrados em doentes com anemia. Assim, um exame físico detalhado desempenha um papel crucial no diagnóstico da anemia e na determinação da sua gravidade, particularmente em países menos desenvolvidos e, portanto, com menos recurso a outro tipo de exames.

A realização de um hemograma completo é um dos passos iniciais na confirmação diagnóstica, mostrando uma diminuição do valor da hemoglobina, com índices eritrocitários compatíveis com uma anemia microcítica hipocrómica. Apesar de, na prática clínica, o valor da hemoglobina permitir, numa primeira instância, estabelecer o diagnóstico de anemia, é importante referir que nem este valor nem os índices eritrocitários têm uma elevada especificidade para detetar anemia por défice de ferro. Além disso, geralmente só se detetam alterações significativas em fases mais avançadas da doença. Assim, quando existe suspeição clínica, exames mais sensíveis e específicos, quando disponíveis, devem ser utilizados no sentido de detetar o défice de ferro em fases mais precoces. O RDW, como marcador da variabilidade dos GV, é um parâmetro que pode mostrar alterações de tamanho dos eritrócitos numa fase muito precoce da anemia, refletindo a proliferação de uma população microcítica no sangue periférico.<sup>26</sup>

O esfregaço de sangue periférico pode fornecer dados importantes na orientação do diagnóstico. Espera-se observar GV microcíticos e hipocrômicos, com anisocitose e poiquilocitose, mas tendo em conta que estes achados não são específicos da anemia por défice de ferro, podendo ocorrer, por exemplo, na anemia da inflamação crónica ou nas Talassémias, é necessário incluir outros achados laboratoriais para fazer o diagnóstico definitivo.

O doseamento da ferritina sérica é atualmente o *gold standard* para o diagnóstico da anemia por défice de ferro, por refletir a composição das reservas corporais de ferro. O rastreio deve ser realizado em todas as mulheres grávidas, através do doseamento da ferritina sérica no primeiro trimestre e avaliações regulares (pelo menos uma por trimestre) do valor de hemoglobina.<sup>2</sup> A ferritina é um reagente de fase aguda, podendo estar aumentada em caso de infeções, fenómenos inflamatórios sistémicos, hepatopatias e insuficiência renal crónica. Assim, quando os níveis de ferritina são reduzidos, o diagnóstico de anemia por défice de ferro torna-se evidente, mas quando se encontram dentro dos limites da normalidade devem ser conduzidas mais investigações no sentido de confirmar ou excluir este diagnóstico, porque pode tratar-se de uma falsa normalidade.<sup>22</sup> A deficiência de ferro pode ser classificada como grave quando os níveis de ferritina sérica se encontram abaixo de 20-30 µg/L, e ligeira a moderada quando são inferiores a 70-100 µg/L.<sup>21</sup>

Perante situações em que o valor da ferritina sérica não permita estabelecer um diagnóstico de certeza, o diagnóstico deve ser feito com base na associação de outros parâmetros, como a diminuição do ferro sérico e da saturação da transferrina. (Figura 7) Durante estados de deficiência de ferro, o fígado aumenta a sua produção de transferrina, mas a saturação de transferrina diminui devido à baixa quantidade de ferro nas reservas. A produção de transferrina aumenta também perante processos inflamatórios ou infecciosos, existindo, portanto, a necessidade de recorrer a outras ferramentas para um diagnóstico correto. Surgiu então o doseamento do recetor solúvel da transferrina, que não sendo influenciado por situações inflamatórias ou infecciosas, parece fiável para estabelecer um diagnóstico definitivo.



**Figura 7** – Algoritmo diagnóstico na anemia por déficit de ferro

(adaptado de *Tandon R. et al*<sup>27</sup>)

Todas as células que contêm ferro apresentam, na sua superfície, recetores de transferrina, aos quais a transferrina circulante se liga. No plasma, existem em circulação recetores de transferrina solúveis, que se encontram em equilíbrio dinâmico com os recetores de superfície e que podem ser doseados pelo método ELISA. Inúmeros estudos demonstram que os níveis de recetores de transferrina sérica aumentam quando existe deficiência de ferro ou uma necessidade de ferro aumentada, fornecendo então um teste sensível e específico para detetar alterações na cinética do ferro.

Outra alternativa é o doseamento da hepcidina, molécula peptídica de pequenas dimensões, que desempenha um papel crucial no metabolismo do ferro. Sintetizada no hepatócito em resposta a níveis de ferro elevados ou estados inflamatórios, e depois secretada para a circulação sanguínea, esta proteína é excretada pelo rim, podendo ser doseada no sangue ou urina por métodos de espectroscopia de massa. Estudos recentes demonstraram que os níveis de hepcidina se encontram diminuídos na anemia por défice de ferro, embora a utilidade diagnóstica do seu doseamento plasmático não tenha ainda sido aplicada na prática clínica.<sup>21</sup>

### **7.2.3. Orientação**

É importante identificar doentes com elevado risco de défice de ferro, como vegetarianas, multíparas, adolescentes e mulheres com gravidezes consecutivas, podendo nestes casos ser realizado o doseamento da ferritina sérica ou administrado ferro oral de forma empírica.<sup>28</sup>

A normalização do défice de ferro implica uma dieta adequada, com alimentos com elevado teor de ferro, e na maioria das situações, a suplementação com ferro. A administração de ferro durante a gravidez pode ser uma ferramenta de prevenção no sentido de melhorar o *status* hematológico materno e diminuir o risco de parto prematuro e baixo peso à nascença. Em países menos desenvolvidos, doenças infecciosas e parasitárias são responsáveis por uma quantidade substancial dos casos de anemia, e a implementação de medidas de controlo de doenças e melhoria das condições sanitárias pode desempenhar um papel fundamental na redução da incidência de anemia.<sup>15</sup>

#### 7.2.4. Tratamento

O tratamento da anemia por déficit de ferro é fundamental para manter as reservas de ferro maternas em níveis considerados normais e otimizar as reservas neonatais. A dieta convencional inclui cerca de 15 mg de ferro elementar por dia, e devido ao aumento das necessidades fisiológicas durante a gestação é recomendada uma ingestão de 60 mg por dia no segundo e terceiro trimestre, através do aumento do consumo de alimentos ricos em ferro e da introdução de suplementos orais.<sup>20</sup>

A terapêutica por via oral com uma repleção gradual das reservas de ferro e normalização dos valores da hemoglobina é geralmente a primeira linha de intervenção. De acordo com a norma 030/2013 da DGS, a terapêutica com ferro oral deve ser iniciada perante níveis de ferritina inferiores a 70 ng/ml, devendo ser ponderada a prescrição de ferro endovenoso na mulher com anemia por deficiência de ferro que não responde ou é intolerante ao ferro oral.<sup>29</sup> O tratamento requer geralmente entre 60 a 180 mg de ferro elementar adicional por dia, sendo comum a prescrição de 325 mg de sulfato de ferro, 65 mg de ferro elementar, por via oral, 1 a 3 vezes por dia.<sup>18</sup> A absorção do sulfato de ferro pode ser otimizada pela adição de 500 mg de ácido ascórbico, recomendando-se geralmente a toma de sumo de laranja ou outro composto com vitamina C, ou pela toma entre refeições ou ao deitar em jejum. A terapêutica deve ser continuada até pelo menos 6 meses após a resolução dos sintomas, no sentido de promover a repleção das reservas.<sup>18</sup>

Os maiores desafios no tratamento da anemia por déficit de ferro durante a gestação estão relacionados com a tolerabilidade e efeitos adversos, sendo, portanto, crucial a determinação da formulação mais adequada, dosagem e duração do tratamento para haver uma correta repleção das reservas de ferro. Apesar da terapêutica oral ser a primeira linha de tratamento, a sua eficácia é altamente comprometida por défices de absorção, baixa adesão e elevadas taxas de efeitos secundários.<sup>21</sup>

Diversos estudos mostraram que, quando indicada, a terapêutica com ferro endovenoso é superior à via oral em termos de rapidez e extensão absoluta do aumento da hemoglobina. Com a via oral ocorrem efeitos adversos gastrointestinais clinicamente relevantes, como diarreia ou obstipação, dores tipo cólica, náuseas e vômitos numa frequência de até 50 %, os quais podem ser evitados com a via endovenosa.<sup>21</sup> Nas seguintes situações clínicas, a terapêutica por via endovenosa é indicada: ausência de resposta à terapêutica por via oral; intolerância à via oral, com efeitos adversos gastrointestinais e anemia severa, com hemoglobina <8,5 g/dl<sup>2</sup>, ou ferritina <30µg/L<sup>20</sup>.

Com base nos estudos disponíveis, a carboximaltose férrica é o fármaco de primeira linha quando a terapêutica por via endovenosa está indicada na gravidez. Em diversos

estudos realizados até ao momento, a carboximaltose férrica mostrou-se superior em comparação a outros produtos (ferro oral, complexo de sacarato de ferro, e ferro dextrano), com um aumento mais rápido e eficiente dos valores da hemoglobina e uma taxa inferior de efeitos secundários. A carboximaltose deve ser administrada em doses adaptadas ao peso, até 1000 mg, com um máximo de 20 mg/kg em infusão rápida durante um curto período de tempo, geralmente 15 a 30 minutos por infusão.<sup>2</sup> Apesar de a terapêutica por via endovenosa ter demonstrado permitir uma maior rapidez na elevação dos valores da hemoglobina e repleção das reservas de ferro, não foram observados benefícios a longo prazo relativamente à terapêutica por via oral.<sup>30</sup>

### **7.3. Talassémias**

A talassémia é a doença monogénica mais frequente a nível mundial, cuja causa é um distúrbio da produção das cadeias da hemoglobina, de hereditariedade autossómica recessiva.<sup>31</sup> A forma da talassémia depende da globina cuja síntese está diminuída, existindo dois grandes tipos:  $\alpha$  talassémia e  $\beta$  talassémia. A prevalência estimada dos diferentes tipos de traço talassémico atinge os 16 % nas populações do sul europeu, 10 % na Tailândia e 3 a 8 % nas populações da Índia, Bangladesh, Paquistão e China, com aumento da sua incidência em regiões ocidentais devido aos movimentos migratórios e casamentos inter-étnicos.<sup>32</sup>

#### **7.3.1. $\alpha$ Talassémia**

O ser humano apresenta quatro cópias do gene da  $\alpha$  globina, duas em cada cromossoma 16. A  $\alpha$  talassémia resulta, geralmente, de uma deleção de cópias desse mesmo gene, e consoante o número de cópias em falta a clínica pode ser mais ou menos exuberante. Doentes com apenas uma das cópias ausente ( $-\alpha \alpha/\alpha$ ) são geralmente portadores assintomáticos e possuem GV de tamanho normal ou ligeiramente reduzido.<sup>32</sup> Quando estão afetados dois alelos os doentes apresentam sintomas ligeiros de anemia hipocrómica microcítica.<sup>31</sup> Manifestações de anemia hemolítica ou anemia microcítica hipocrómica moderada estão quase sempre presentes em doentes que têm unicamente uma cópia, a chamada HbH, que adquire esta nomenclatura visto que, pela ausência de três cadeias  $\alpha$ , as cadeias  $\beta$  ficam em excesso e unem-se formando um tetrâmero instável ( $\beta_4$ ) designado hemoglobina H, que é detetada nos GV dos portadores por eletroforese e necessita geralmente de transfusões sanguíneas vitalícias.<sup>5</sup> No esfregaço de sangue

periférico pode-se observar células em alvo e corpúsculos de Heinz, que resultam da precipitação da HbH, o que pode ser muito útil na confirmação do diagnóstico.<sup>32</sup> Quando existe uma ausência completa do gene da  $\alpha$  globina ( $-/-$ ), a síntese de cadeias  $\alpha$  é totalmente suprimida e os portadores apresentam a chamada doença da Hemoglobina de Barts, que resulta em hidrósia fetal, incompatível com a vida.

### 7.3.2. $\beta$ Talassémia

A  $\beta$  talassémia é um distúrbio bastante frequente, com cerca de 80 a 90 milhões de portadores a nível mundial, caracterizado por uma diminuição ou ausência da síntese de globinas  $\beta$ .<sup>33</sup> Existem dois genes responsáveis pela síntese de cadeias  $\beta$ , um em cada cromossoma 11, e quando ocorrem mutações nos mesmos pode ocorrer uma ausência ( $b^0$ ) ou diminuição da produção de globinas ( $b^+$ )<sup>32</sup> Existem três grandes tipos de talassémia  $\beta$ : *minor*, ou traço talassémico, intermédia (TI) ou *major* (TM), consoante o grau de redução da síntese de globinas. (Tabela 5)

**Tabela 5** - Classificação das  $\beta$  Talassémias

<b>Major</b>	Se existirem mutações em ambos os alelos, a mulher pode apresentar uma anemia microcítica hipocrómica severa, com necessidade de transfusões vitalícias.
<b>Intermédia</b>	Pode ocorrer uma mutação em apenas um ou em ambos os alelos, com compromisso moderado da síntese de cadeias $\beta$ . A clínica é intermédia entre a TM e o traço talassémico. A mulher pode ter uma vida normal, com necessidade de transfusões ocasionais.
<b>Minor ou traço talassémico</b>	Ocorre quando apenas um dos alelos é mutado, sendo a doente clinicamente assintomática, com VGM e HGM diminuídos e hemoglobina A2 aumentada (> 3,5 %)

(Adaptado de Leung T. Y. et al<sup>32</sup>)

A anemia na talassémia resulta da combinação de uma eritropoiese ineficaz e da hemólise, podendo ser agravada por fatores como infecção, febre, hiperesplenismo e gravidez.<sup>34</sup>

### **7.3.3. Diagnóstico**

Mulheres com TM, TI e doença da HbH são geralmente diagnosticadas antes da gravidez, enquanto as mulheres com traço talassémico são frequentemente diagnosticadas no contexto de uma gravidez. Visto que a talassémia se apresenta geralmente como uma anemia microcítica hipocrômica, a forma mais simples de rastrear um traço talassémico é através da determinação do VGM, geralmente inferior a 80 fL, e HGM, inferior a 27 pg no caso de traço talassémico  $\beta$  e inferior a 25 pg em casos de  $\alpha$  talassémia com duas ou mais deleções de alelos  $\alpha$ .<sup>32</sup> Um rastreio positivo deve ser seguido de uma eletroforese da hemoglobina e estudos da cinética do ferro, com estudos genéticos se necessário. Doentes com traço  $\beta$  talassémico têm níveis aumentados de HbA<sub>2</sub>, exceto no caso de uma deficiência de ferro concomitante, com HbF possivelmente elevada.<sup>34</sup>

Uma vez realizado a eletroforese do parceiro e comprovado o estado de portador de ambos os progenitores, o diagnóstico fetal definitivo poderá ser realizado através de uma biópsia das vilosidades coriônicas ou amniocentese, esta última apenas a partir das 16 semanas de gestação.<sup>32</sup> Métodos menos invasivos de diagnóstico genético pré-natal, como a monitorização fetal por ecografia com doppler na  $\alpha$  talassémia, a análise do DNA fetal circulante no plasma materno e o diagnóstico genético pré-implantatório parecem ser uma opção no diagnóstico genético fetal.<sup>35</sup>

### **7.3.4. Tratamento**

Devido às inúmeras co-morbilidades que podem surgir no contexto de uma talassémia, está preconizada uma monitorização regular da função cardíaca, com ecocardiograma trimestral, uma avaliação regular da cinética do ferro, monitorização trimestral das funções tiroideia e hepática e manutenção de níveis de hemoglobina próximos de 10 g/dl, com aumento da frequência transfusional se necessário.<sup>32</sup>

Na TM, o objetivo da terapêutica transfusional é a correção da anemia, com inibição da eritropoiese e da absorção gastrointestinal de ferro. Recomenda-se a administração de

GV a cada 2 a 5 semanas, para manter níveis de hemoglobina entre 9.0 e 10.5 g/dl, não devendo a quantidade de GV transfundidos exceder 15 a 20 ml/kg por dia, com infusão a ritmo máximo de 5 ml/kg/h, para assim evitar um aumento muito rápido do volume sanguíneo.<sup>33</sup> As mulheres com TI que requerem transfusões pela primeira vez na gravidez, no sentido de manter os níveis de hemoglobina materna próximos de 10 g/dl e assim otimizar o crescimento fetal e reduzir o risco de hemólise e complicações trombóticas, podem desenvolver aloanticorpos e conseqüentemente anemia aloimune, que pode agravar a anemia de base e assim gerar a necessidade de transfusões repetidas.<sup>32</sup>

Um dos grandes problemas da terapêutica transfusional é a sobrecarga de ferro, muito característica das talassémias severas, que parece estar também relacionada com o facto de os doentes absorverem mais ferro do que indivíduos normais, devido à supressão da atividade da hepcidina pelo aumento da eritropoiese.<sup>34</sup> Uma das grandes conseqüências desta sobrecarga parece ser o compromisso da cadeia respiratória mitocondrial no tecido cardíaco, com redução da contractilidade miocárdica e conseqüente insuficiência cardíaca congestiva.<sup>34</sup> A administração de terapêutica quelante durante a gravidez é alvo de bastante controvérsia, sendo prática corrente a sua descontinuação aquando do diagnóstico da gravidez devido ao risco de teratogenicidade. Alguns autores defendem a terapêutica quelante, no segundo e terceiro trimestre, quando os benefícios superam os riscos, particularmente em casos de mulheres com compromisso marcado da função cardíaca ou aumento da necessidade de transfusões.<sup>35</sup>

Segundo *Leung T. K. et al*, apesar da incidência de deficiências de folato e vitamina B12 ser reportada como semelhante à das mulheres grávidas sem qualquer patologia, o aumento da regeneração celular devido à hemólise crónica requer um aumento da suplementação com ácido fólico, estando comprovado que mulheres com 5 mg de ácido fólico por dia apresentam níveis de hemoglobina pré-parto significativamente superiores relativamente àquelas com 0,25 mg.<sup>32</sup>

## **8. Anemias Macroscópicas**

### **8.1. Aspectos Gerais**

As anemias macroscópicas são caracterizadas por GV de dimensões aumentadas, com VGM superior a 100 fL, encontrando-se valores superiores a 115 fL quase exclusivamente associados a deficiências de vitamina B12 ou folato.<sup>5</sup> Na gravidez ocorre maioritariamente por défices de micronutrientes, particularmente o folato e a vitamina B12, associados a dietas pobres em proteína animal e legumes. Podem ser divididas em anemias megaloblásticas e não megaloblásticas, de acordo com as características dos eritroblastos em desenvolvimento na MO.

### **8.2. Anemias Megaloblásticas**

As anemias megaloblásticas constituem um tipo particular de distúrbio hematológico caracterizado por um atraso de maturação do núcleo em relação ao citoplasma, que ocorre por uma síntese defeituosa do DNA, maioritariamente por défice de vitamina B12 ou folato, por anomalias herdadas ou adquiridas que afetem o metabolismo da vitamina B12 ou folato, ou ainda por défices enzimáticos que condicionem a síntese do DNA.<sup>5</sup> (Tabela 6) Tanto a vitamina B12 como o folato estão envolvidos na síntese do ácido tetrahidrofólico, etapa crucial na síntese do DNA, e o seu défice compromete a divisão e crescimento do todo o tipo de células, com as células hematopoiéticas em destaque devido à sua elevada taxa de multiplicação.<sup>1</sup> Na gravidez existe um aumento das necessidades de vitamina B12 e de folato devido ao crescimento fetoplacentar, com rápida multiplicação celular e síntese de DNA, aumento da contagem eritroide e das necessidades maternas fisiológicas, o que se traduz frequentemente por défices destes micronutrientes em mulheres com fatores de risco subjacentes.<sup>1</sup> As anemias megaloblásticas são o segundo tipo de anemia mais comum na gravidez, sendo na maioria dos casos gerada por um défice de folato, o mais frequente, ou vitamina B12, de causa nutricional ou por défices de absorção.<sup>18</sup>

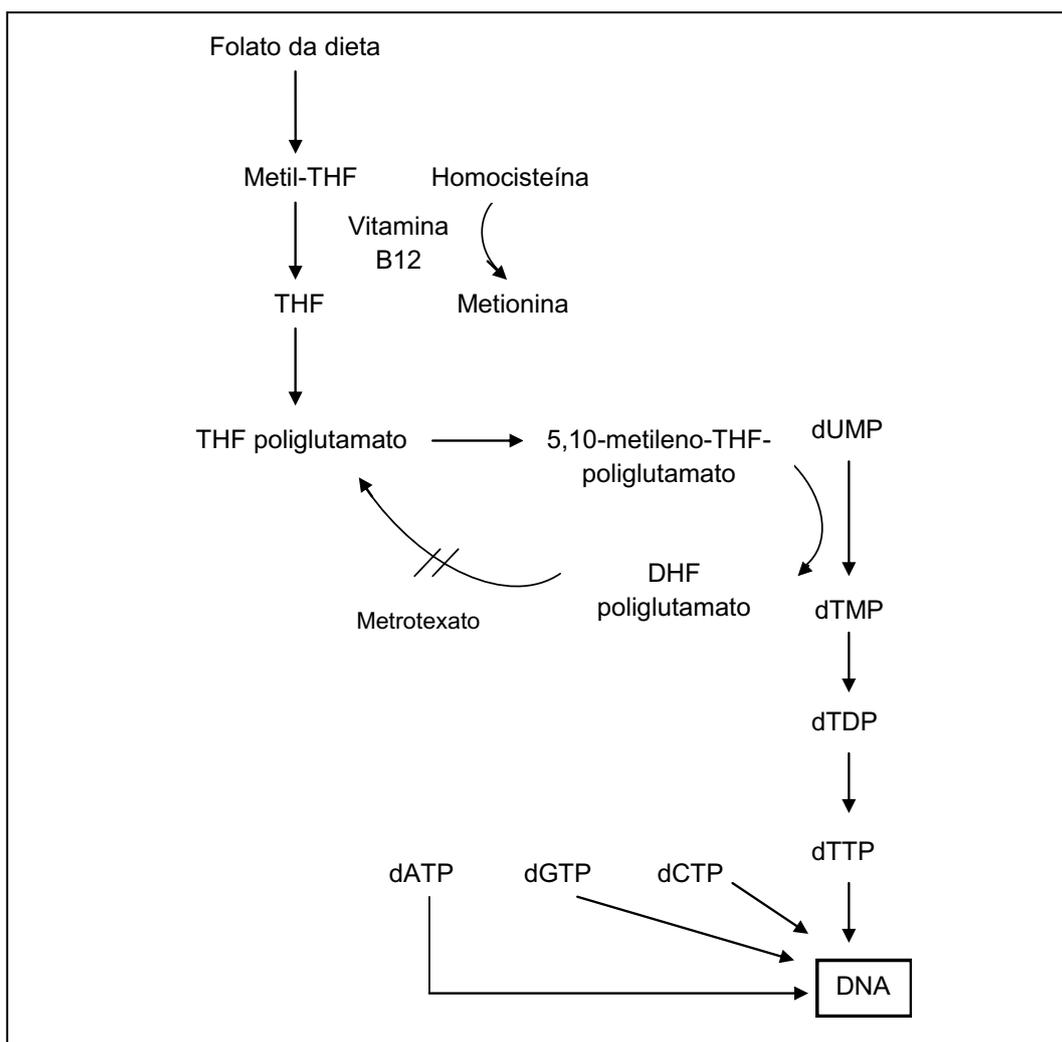
**Tabela 6** – Principais causas de anemia megaloblástica

Deficiência de vitamina B12
Deficiência de folato
Anomalias do metabolismo da vitamina B12 ou do folato <ul style="list-style-type: none"><li>• Défice de transcobalamina</li><li>• Exposição a óxido nitroso</li><li>• Fármacos antifólicos</li></ul>
Outros defeitos na síntese de DNA: <ul style="list-style-type: none"><li>• Défices enzimáticos congênitos (acidúria orótica)</li><li>• Défices enzimáticos adquiridos (abuso de álcool, tratamento com hidroxycarbamida, citarabina)</li></ul>

(Adaptado de Hoffbrand A. V. et al. Essential Haematology, 6th ed, 2013 pag 19-103<sup>5</sup>)

### 8.2.1. Défice de vitamina B12

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel sintetizada na natureza por microrganismos, sendo depois ingerida como conteúdo de produtos animais ou pela ingestão de alimentos contaminados com bactérias.<sup>5</sup> É assim encontrada em alimentos de origem alimentar, como carne, peixe, fígado e laticínios. Liga-se ao fator intrínseco (FI) secretado pelas células parietais gástricas, formando um complexo (IF-B<sub>12</sub>) que é depois absorvido na porção terminal do íleon.<sup>8</sup> Uma vez absorvida atua, na forma metil-B<sub>12</sub>, como coenzima na reação enzimática que permite a conversão de homocisteína em metionina e consequente conversão do ácido fólico da forma metil-THF na sua forma ativa. (Figura 8) Assim, quando existe uma deficiência de vitamina B12 a forma ativa do ácido fólico vai também estar diminuída, afetando a reação intracelular dependente do ácido fólico fundamental para a síntese do DNA e maturação nuclear do GV.<sup>36</sup>



**Figura 8** - Síntese intracelular de DNA

(Adaptado de Hoffbrand A. V. et al. Essential Haematology, 6th ed, 2013, pag 19-103<sup>5</sup>)

Uma dieta normal contém um grande excesso de vitamina B12 relativamente às necessidades do organismo (7 a 30 µg diárias *versus* 2,4 µg por dia) sendo grande parte armazenada sob a forma de reservas, que contêm cerca de 2 a 3 mg de cobalamina, o suficiente para 2 a 4 anos no caso de ausência completa de ingestão desta vitamina.<sup>5</sup> Considera-se então que existe um aumento das necessidades de vitamina B12 na gravidez de apenas 2,4 para 2,6 µg por dia.<sup>1</sup>

A gravidez está associada a uma descida regular e fisiológica dos níveis séricos de vitamina B12, com valores médios de 300 pg/ml no primeiro trimestre, 250 pg/ml no segundo trimestre e 190 pg/ml no terceiro trimestre. Esta pode ser atribuída à hemodiluição fisiológica da gravidez e à transferência de vitamina B12 para o feto.<sup>37</sup> Após o parto, existe um

aumento estável dos níveis de vitamina B12 até a valores pré gravidez entre três a cinco semanas pós-parto.<sup>16</sup> No entanto, a gravidez por si não justifica uma anemia por déficit de vitamina B12, existindo fatores predisponentes como um consumo insuficiente, em dietas vegetarianas estritas ou malnutrição, malabsorção após gastrectomia ou por déficit de fator intrínseco (anemia perniciosa), ou distúrbios enzimáticos genéticos.<sup>1</sup>

As consequências da deficiência de vitamina B12 na gravidez dependem largamente da gravidade da mesma. A maioria das gravidezes prossegue sem quaisquer intercorrências, embora o risco de aborto espontâneo, parto pré-termo e baixo peso à nascença esteja aumentado.<sup>37</sup> As deficiências de folato e vitamina B12 na grávida são consideradas um fator de risco para o desenvolvimento de defeitos do tubo neural no feto, com um risco 2,5 a 3 vezes superior relativamente à população em geral, segundo um estudo irlandês descrito por *Goonewardene et al.*<sup>16</sup> A deficiência de vitamina B12 pode estar associada a défices neurológicos por lesão dos cordões posteriores da medula espinhal e nervos sensitivos periféricos, com sintomas como disestesia, hipostesia e, em casos mais severos, ataxia e diminuição da capacidade proprioceptiva e sensação vibratória.<sup>5</sup>

### **8.2.2. Déficit de folato**

O ácido fólico encontra-se presente em vegetais verdes, frutos cítricos e produtos de origem animal como o fígado.<sup>8</sup> A dose recomendada no adulto é 240 µg por dia, no máximo, aumentando na grávida e na amamentação para 400 µg por dia. Podem ser necessárias doses mais elevadas de folato, geralmente 5 mg por dia, em doentes com anemias hemolíticas crónicas devido à elevada taxa de proliferação eritroide na MO.<sup>36</sup> As reservas de folato duram apenas quatro meses, momento a partir do qual se começam a desenvolver sintomas, como manifestações de anemia, glossite, hiperpigmentação e possível febre baixa, com resolução a partir de 24 a 48 horas do início da terapêutica.<sup>16</sup> Considera-se que existe uma deficiência de folato se os níveis séricos forem inferiores a 2 mg/L, e valores de folato nos GV inferiores a 160 mg/L.<sup>16</sup>

O ácido fólico é absorvido na região proximal do jejuno por difusão passiva e transporte ativo mediado por transportadores, e o seu déficit pode ser causado por dietas pobres, alcoolismo, distúrbios da absorção, como a doença celíaca e doença inflamatória intestinal, necessidades aumentadas, na gravidez, lactação ou em casos de hemólise crónica, ou fármacos como o metotrexato, anfotericina, trimetoprim e anticonvulsivantes.<sup>1</sup>

### 8.2.3. Diagnóstico

Um hemograma completo é fundamental para o diagnóstico de uma anemia megaloblástica, mostrando na maioria dos casos índices macrocíticos, com VGM geralmente superior a 110 fL. Uma vez identificada a macrocitose, o diagnóstico diferencial deve começar com a determinação dos níveis séricos de vitamina B12 e folato, e realização de um esfregaço de sangue periférico, que mostra geralmente hipersegmentação dos leucócitos polimorfonucleares e presença de megacariócitos.<sup>8</sup> A contagem de reticulócitos é geralmente baixa, e pelo facto da deficiência de vitamina B12 comprometer a síntese de DNA, pode haver um envolvimento de outras linhagens celulares, com desenvolvimento de uma pancitopenia.<sup>5</sup> As análises laboratoriais mostram um aumento dos níveis de bilirrubina não conjugada e LDH, com diminuição da haptoglobina, devido à eritropoiese ineficaz com consequente hemólise intramedular.<sup>8</sup>

O diagnóstico da deficiência de vitamina B12 depende do doseamento da cobalamina sérica, considerando-se que os níveis se encontram dentro dos limites da normalidade se estiverem entre 170 e 250 pg/mL.<sup>1</sup> Quando estes estão entre 200 e 300 pg/mL, devem ser realizados os doseamentos dos metabolitos ácido metilmalónico, cujo valor estará apenas aumentado numa deficiência de vitamina B12, e homocisteína, aumentada na deficiência de vitamina B12 e folato.<sup>36</sup> Pode ainda ser doseados os anticorpos anti-FI e células parietais na suspeita de uma anemia perniciosa, e realizada uma endoscopia digestiva alta para confirmação de atrofia gástrica e exclusão de carcinoma do estômago.<sup>5</sup>

A avaliação laboratorial do *status* de folato pode consistir no doseamento do folato sérico ou folato nos GV. Os níveis de folato sérico dependem da ingestão recente de alimentos com elevado conteúdo deste micronutriente, devendo o seu doseamento ser realizado em jejum.<sup>36</sup> O folato nos GV, cerca de 95 % do folato corporal, é portanto um melhor indicador do *status* de folato. Se existirem sintomas de malabsorção com suspeita de doença celíaca, a investigação deve também incluir a pesquisa e doseamento de anticorpos anti-endomísio, com eventual realização de biópsias duodenais para confirmação do diagnóstico.<sup>1</sup>

### 8.2.4. Tratamento

O tratamento da anemia megaloblástica por défice de vitamina B12 na gravidez é similar ao adulto em geral. Geralmente, se não existir evidência de patologia que curse com

défices de absorção, a suplementação com vitamina B12 por via oral é uma alternativa, mas na maioria dos casos opta-se pela via intramuscular. Visto não existirem exames completamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de uma anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12, é plausível tratar mulheres com níveis plasmáticos diminuídos se apresentarem fatores de risco ou clínica compatível com o diagnóstico.<sup>1</sup> A suplementação é geralmente por via intramuscular, com 1 g de hidroxicoalamina três vezes por semana durante duas semanas, e depois a cada três meses.<sup>5</sup> Em doentes com um déficit de absorção permanente, em casos de anemia perniciosa ou gastrectomia total, a suplementação vitalícia pode ser necessária.

Uma dieta vegetariana bem estruturada pode fornecer as quantidades necessárias de proteína, cálcio, ferro e ácidos gordos essenciais. No entanto, a vitamina B12 é um nutriente virtualmente inexistente numa dieta sem consumo de produtos animais, sendo crucial introduzi-la na alimentação através da suplementação por via oral.<sup>38</sup> A OMS recomenda a suplementação com vitamina B12 por via oral, na dose diária de 2.6 ug, a todas as mulheres grávidas ou durante o período de aleitamento que, devido aos seus hábitos alimentares ou patologia pré-existente, apresentem um risco elevado de desenvolver uma anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12.<sup>37</sup>

O tratamento da anemia por déficit de folato consiste na suplementação com 5 mg de ácido fólico por dia, por via oral, durante quatro meses, excluindo sempre uma deficiência de vitamina B12, visto que níveis elevados de folato podem resolver a anemia mas agravar a sintomatologia neuropsiquiátrica.<sup>16</sup>

## **9. Anemias Normocíticas**

### **9.1. Aspectos gerais**

As anemias normocíticas são caracterizadas por um VGM dentro dos valores da normalidade, entre 80 e 100 fL, e os principais diagnósticos diferenciais são anemia por perdas hemorrágicas, a anemia por hemólise, a anemia aplástica, a anemia da insuficiência renal, a anemia da inflamação crónica e anemia por déficit de ferro em fase inicial. Pela sua relevância no contexto da gravidez, irei apenas explorar algumas anemias hemolíticas e a anemia aplástica.

## 9.2. Anemia Aplástica

A anemia aplástica é um distúrbio hematológico caracterizado por pancitopenia devido a compromisso da função medular óssea, na ausência de fibrose ou infiltração medular.<sup>5</sup> Crê-se que os mecanismos fisiopatológicos subjacentes sejam imunomediados, com uma sobreprodução de citocinas inibidoras da função da MO devido a uma atividade anómala das células T, em indivíduos com predisposição genética.

O diagnóstico de anemia aplástica durante a gravidez é relativamente raro e está associado a morbimortalidade fetal, neonatal e materna significativa. As complicações obstétricas e neonatais variam entre 12 a 33 %, e na presença de trombocitopenia as complicações hemorrágicas durante o período pós-parto podem ter uma incidência até 75 %.<sup>39</sup>

A AA no adulto pode ser idiopática (80%) ou induzida por agentes farmacológicos e químicos, exposição a radiação ionizante e infeções.<sup>39</sup> (Tabela 7)

**Tabela 7** – Classificação etiológica da anemia aplástica

<b>Primárias</b>	<b>Secundárias</b>
Congénita	Exposição accidental a radiação ionizante
Idiopática adquirida	Agentes químicos: benzeno, organofosforados, pesticidas
	Fármacos: ciclofosfamida, antraciclinas, nitrosoureas, cloranfenicol, sulfonamidas
	Vírus: hepatite viral (não A, B ou C), EBV

(Adaptado de Hoffbrand A. V. et al. *Essential Haematology*, 6th ed, 2013, pag 19-103<sup>5</sup>)

Quando a AA está presente antes da concepção, tende a agravar-se durante a gravidez, sendo as complicações mais comuns a hemorragia pós-parto, rutura prematura de membranas, endometrite e hematoma subcoriónico. Alguns autores concluíram existir remissão após o parto, e outros sugerem a interrupção da gravidez, especialmente em doentes com formas severas da doença.<sup>39</sup>

Um estudo de *Bo L. et al*, com análise retrospectiva de 60 casos de AA na gravidez com o objetivo de avaliar as complicações maternas e neonatais em mulheres com AA e

fatores de risco, concluiu que a maioria das mulheres tiveram filhos saudáveis, o que permite concluir que a gravidez com AA pode ter um desfecho positivo se for controlada de forma minuciosa.<sup>40</sup> Este estudo mostrou ainda uma taxa de partos prematuros de 33.3%, diabetes gestacional de 18.3%, pré-eclâmpsia de 16.7%, hemorragia pós-parto de 5.0%, ruptura prematura de membranas de 5.0%, morte in útero de 6.7%, morte neonatal de 1.7% e RCF de 5.0%.<sup>40</sup>

### **9.2.1. Diagnóstico**

A AA na gravidez pode-se manifestar de forma insidiosa ou aguda, com sinais e sintomas resultantes da anemia, normocítica normocrômica, trombocitopenia e por vezes neutropenia. Quando existe compromisso da linhagem de leucócitos é comum ocorrerem infecções de repetição, e a trombocitopenia pode cursar com equimoses fáceis, hemorragias gengivais e epistáxis.<sup>5</sup>

Deve-se diferenciar de outras causas de pancitopenia, através de uma biópsia de MO com análise citogenética do material medular, que permite observar uma hipoplasia celular, com perda de tecido hematopoiético e substituição por tecido adiposo, que compreende mais de 75 % do espaço medular.<sup>5</sup>

### **9.2.2. Tratamento**

O tratamento ótimo da AA na gravidez depende de inúmeros fatores, incluindo a idade, contagem de neutrófilos e presença de outras comorbidades. Os princípios do tratamento incluem a identificação e tratamento de uma causa subjacente, como a suspensão de um fármaco ou a exposição a uma radiação ionizante.<sup>39</sup>

A interrupção da gravidez deve ser considerada se existir uma pancitopenia severa ou um fator desencadeante da supressão medular óssea, como um fármaco ou infecção, e o medicamento não possa ser descontinuado ou o microrganismo devidamente tratado se houver continuação da gravidez.<sup>39</sup>

O grande pilar do tratamento de suporte na gravidez com AA é a transfusão de GV e concentrados de plaquetas, para obter valores de hemoglobina superiores a 8 g/dL e contagens plaquetares acima de  $20 \times 10^9/L$ , no entanto pode estar associada a complicações como a hemocromatose e aloimunização HLA, o que pode ser problemático devido ao risco de hemorragia durante o parto e potencial necessidade de transfusão de plaquetas.<sup>5</sup>

Outras opções terapêuticas incluem a globulina anti-timócito (ATG), embora o seu uso na gravidez seja ainda alvo de controvérsia, e corticosteróides, devendo ser escolhidos aqueles sem capacidade de atravessar a barreira placentária, como a prednisolona e hidrocortisona, de forma a minimizar a exposição do sistema nervoso central fetal.<sup>39</sup>

### **9.3. Anemia Hemolítica Microangiopática**

As anemias hemolíticas são distúrbios hematológicos caracterizados por um aumento da destruição periférica dos GV, devido a defeitos da estrutura da hemoglobina, distúrbios metabólicos, anomalias da membrana dos GV ou fenómenos imunes.<sup>5</sup> A hemólise pode ser intravascular, como na anemia hemolítica microangiopática e pré-eclâmpsia, ou extravascular, como na anemia hemolítica autoimune adquirida.

A forma mais comum de anemia hemolítica observada durante a gravidez é a Anemia Hemolítica Microangiopática. Outros tipos menos frequentes são as anemias por defeitos da estrutura da hemoglobina, como a Anemia de Células Falciformes.

A anemia hemolítica microangiopática ocorre primordialmente, durante a gravidez, em mulheres com um distúrbio hipertensivo severo, a síndrome HELLP, caracterizada por níveis elevados de enzimas hepáticas, trombocitopenia e hemólise microangiopática. O diagnóstico diferencial desta patologia na gravidez é a Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) e o Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa), ambas caracterizadas pela presença de trombocitopenia e esquizócitos no sangue periférico.<sup>41</sup> É um distúrbio de causa não imune caracterizado por hemólise intravascular, trombose microvascular e trombocitopenia de consumo, estando incluído nas chamadas Microangiopatias Trombóticas (TMAs).<sup>42</sup> Existe uma grande variedade de TMAs, estando estas listadas na tabela 8.

**Tabela 8** - Classificação das Microangiopatias Trombóticas na gravidez.

<b>TMA's associadas à gravidez</b>	<b>TMA's que podem ocorrer na gravidez</b>
Hipertensão Gestacional	Lúpus Eritematoso Sistémico
Pré-eclâmpsia	Vasculites
Síndrome HELLP	Síndrome Anti-fosfolipídico
Fígado Gordo Agudo da Gravidez	Sépsis
	Hemorragia severa
	Púrpura Trombocitopénica Trombótica
	Síndrome Hemolítico Urémico atípico

(Adaptado de Neave L. *et al* <sup>42</sup>)

Tanto a PTT como o SHUa são condições em que a gravidez é um precipitante bastante comum. O diagnóstico na gravidez é complicado pela semelhança clínica com outras microangiopatias trombóticas, com anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, envolvimento multissistémico e várias características clínicas consoante o grau de trombose microvascular.<sup>41</sup>

### **9.3.1. Púrpura Trombocitopénica Trombótica na gravidez**

A PTT é um distúrbio hematológico resultante de um défice severo da ADAMTS-13, metaloproteinase envolvida na clivagem do fator de Von Willebrand (FVW) em multímeros de menores dimensões.<sup>43</sup> Perante níveis diminuídos desta enzima, ocorre uma clivagem incompleta das cadeias multiméricas do FVW, que se fixam então nas células endoteliais com conseqüente adesão das plaquetas através dos recetores GPIb. O aumento progressivo da agregação plaquetar contribui para a formação de trombos de grandes dimensões, oclusivos e capazes de embolizar para a microcirculação com conseqüente compromisso da irrigação orgânica, em particular do cérebro, coração e rins.<sup>5</sup> Na população em geral, a deficiência desta enzima resulta maioritariamente de uma causa imune, geralmente um autoanticorpo IgG inibitório. Esta é descrita como PTT imune ou adquirida, sendo o seu diagnóstico confirmado pela demonstração de uma atividade de ADAMTS-13 inferior a 10 %, na presença de autoanticorpos IgG.<sup>42</sup>

A PTT tem sido tradicionalmente descrita como um quinteto composto por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alterações neurológicas, insuficiência renal e febre, embora a hemólise e a trombocitopenia sejam as únicas alterações observadas na maioria das doentes.<sup>43</sup> As trombozes microvasculares podem originar um grau variável de isquemia tecidual e necrose e são responsáveis pela hemólise e trombocitopenia.<sup>5</sup> Segundo o registo de doentes com PTT do Reino Unido, a apresentação desta patologia na gravidez ocorre primordialmente no terceiro trimestre e pós-parto.<sup>42</sup>

### **9.3.2. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico na gravidez**

Esta é uma patologia relativamente rara, com uma prevalência de 1/25,000 gravidezes, mas associada a elevada morbidade e mortalidade.<sup>41</sup> A apresentação clínica é similar à da PTT, com anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, no entanto o órgão mais afetado é o rim, sendo necessário, particularmente em fases precoces, terapêutica de substituição da função renal. 70 a 80 % dos casos têm o episódio inicial nos pós-parto imediato.<sup>42</sup> Acredita-se que o SHU atípico resulte de uma ativação descontrolada do complemento, devido a um estímulo ambiental em indivíduos com predisposição genética, sendo a gravidez um estímulo identificado.<sup>42</sup>

### **9.3.3. Diagnóstico**

Devido à variedade e inespecificidade dos sintomas da PTT e SHUa, o estabelecimento de um diagnóstico na apresentação inicial pode ser difícil, embora a identificação de uma anemia hemolítica microangiopática com trombocitopenia, geralmente em contexto de exames laboratoriais de rotina, possa orientar o diagnóstico. Outras TMA obstétricas, como a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP, podem mascarar a PPT ou o SHU, visto que qualquer uma destas se pode apresentar com proteinúria e hipertensão.<sup>41</sup>

Quando presentes, certas características clínicas podem auxiliar no diagnóstico de uma PTT ou de um SHUa. A apresentação pós-parto, e um compromisso marcado da função renal, é mais característico de um SHUa, enquanto uma trombocitopenia severa persistente, com contagens plaquetares inferiores a  $50 \times 10^9/L$ , ou ausência de resolução da anemia hemolítica microangiopática entre 48 a 72 horas após o parto, deve levantar a suspeita de uma das duas patologias.<sup>41</sup> De notar que o grau de trombocitopenia no SHU atípico é variável, e 15 % dos casos, de acordo com um estudo descrito por *Neave et al*, não têm trombocitopenia.<sup>42</sup> (Quadro 4)

<b>Patologia</b>	<b>Características clássicas</b>	<b>Sintomas</b>
<b>Púrpura Trombocitopénica Trombótica</b>	Anemia hemolítica microangiopática Plaquetas <30000 µ/L AST/ALT Normal Creatinina > 1,1 mg /dl	Febre, confusão, alteração do estado mental
<b>SHU atípico</b>	Anemia hemolítica microangiopática Plaquetas <30000 µ/L Creatinina <1,1 mg /dl	Dor abdominal, náuseas, vômitos, cefaleias, alteração do estado mental
<b>Síndrome HELLP</b>	Anemia hemolítica microangiopática Plaquetas <100000 µ/L AST/ALT > 2 Creatinina pode ser superior a 1,1 mg/dl	Dor abdominal epigástrica ou no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, cefaleias, alterações visuais
<b>Pré-eclâmpsia</b>	Anemia hemolítica microangiopática PAS > 160 mmHg ou PAD > 110 mmHg Plaquetas <100000 µ/L Creatinina > 1.1 mg/dl Enzimas hepáticas duas vezes superiores ao normal	Cefaleias, distúrbios visuais, dor abdominal severa e persistente no epigastro ou hipocôndrio direito

**Quadro 4** – Características das microangiopatias trombóticas. SHU, Síndrome Hemolítico Urémico; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica

(Adaptado de *Gupta M. et al*<sup>43</sup>)

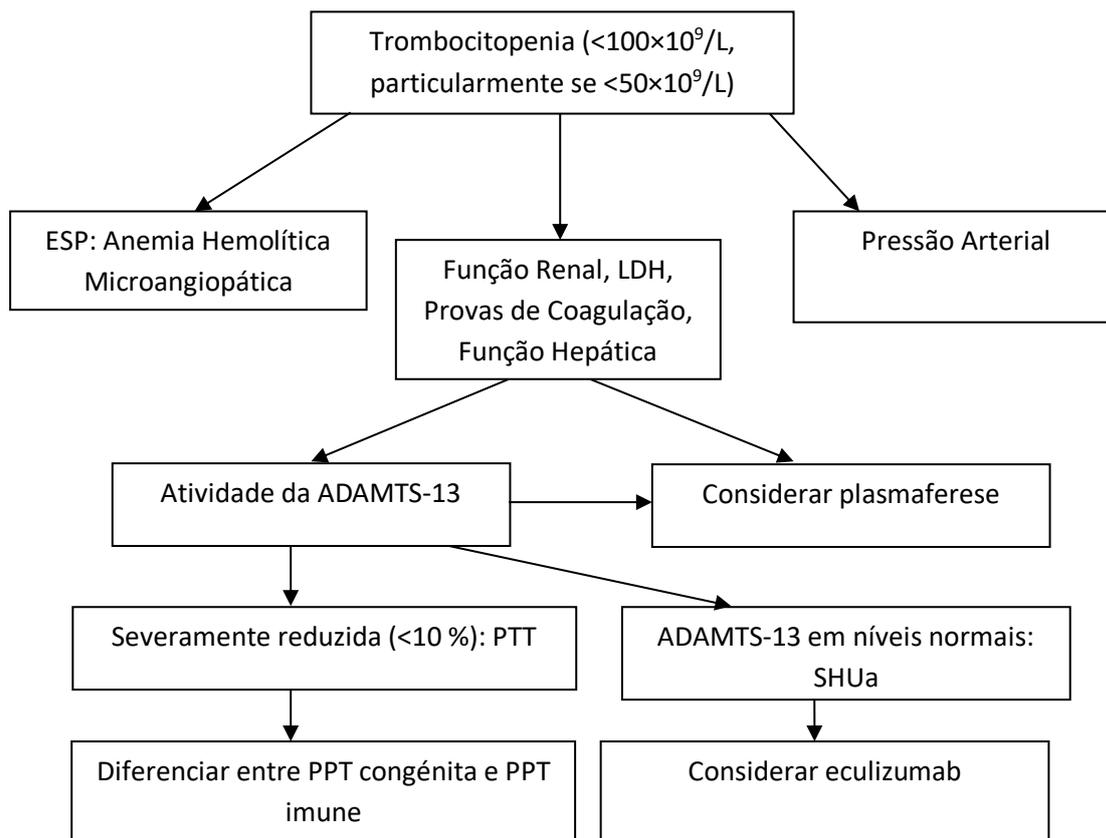
Em todos estes cenários, deve ser realizado um hemograma completo, contagem de reticulócitos, doseamento da LDH, esfregaço de sangue periférico, e determinação da atividade da ADAMTS-13, para excluir uma PTT. Na prática clínica corrente, trombocitopenia e a presença de esquizócitos no sangue periférico, com uma elevação expressiva da LDH, são dados suficientes para sugerir o diagnóstico de PTT, que poderá ser confirmado perante uma atividade de ADAMTS-13 inferior a 10 %.<sup>42</sup>

Ao contrário da PTT, não existe um exame diagnóstico para o SHU. Este é feito com bases na clínica, tendo sido excluída uma deficiência de ADAMTS-13 e outras causas secundárias de TMA, incluindo SHU típico ou associado a infeções, por organismos produtores da toxina shiga.<sup>42</sup> De acordo com uma análise retrospectiva realizada por *Bruel et al*, com avaliação de 72 mulheres com SHUa na gravidez, oriundas de França, Itália e Reino Unido, entre 1983 e 2013, 75 % dos casos ocorreram no pós-parto de gravidezes sem intercorrências, e os restantes 25 % ocorreram maioritariamente no terceiro trimestre.<sup>44</sup> Marcadores da ativação do complemento, como uma diminuição de C3, podem estar presentes, mas o mesmo pode ser também observado na síndrome HELLP, e a realização de técnicas invasivas como a biópsia renal pode ser útil em teoria, mas na prática raramente é realizada devido aos riscos associados.<sup>42</sup>

#### **9.3.4. Tratamento**

O tratamento da pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, tendo em conta o estado de saúde materna e idade gestacional, são o controlo da pressão arterial e término da gravidez. A monitorização clínica e laboratorial durante a gravidez é imperativa, permitindo determinar se o parto poderá resolver o quadro ou se será necessário instituir terapêutica com plasma. Além da terapêutica plasmática, deve ser assegurado o controlo sintomático da pressão arterial, transfusões de GV e administração de ácido fólico para suprir as necessidades geradas pelo aumento da eritropoiese.<sup>41</sup>

O esquema de investigação das anemias hemolíticas microangiopáticas na gravidez encontra-se representado na figura 9.



**Figura 8** - Investigação e opções terapêuticas numa anemia hemolítica microangiopática durante a gravidez. ESP, esfregaço de sangue periférico; LDH, lactato desidrogenase; ADAMTS-13, metaloproteinase envolvida na clivagem dos multímeros de elevado peso molecular do fator de Von Willebrand; PPT, púrpura trombocitopénica trombótica; SHUa, Síndrome Hemolítico Urémico atípico

(Adaptado de Scully M.<sup>41</sup>)

O pilar do tratamento da PTT é a plasmaferese, permitindo a remoção dos multímeros de alto peso molecular e do anticorpo IgG, ao mesmo tempo que se supre a enzima em falta.<sup>5</sup> Infusões plasmáticas regulares, profiláticas, 10 a 15 ml/kg a cada 2 semanas, serão necessárias para manter a remissão, com normalização das contagens plaquetares e LDH.<sup>42</sup> A forma imune da PTT depende também da administração de imunossuppressores, inicialmente com corticóides e posteriormente com outros como a azatioprina. O rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20, é muito utilizado na fase aguda na população em geral, mas é geralmente evitado na gravidez, devido à falta de evidência relativamente à sua segurança.<sup>42</sup>

Historicamente, o tratamento do SHU atípico, incluindo episódios durante a gravidez, era terapêutica de suporte, com diálise, transfusão de GV e plasmaferese.<sup>41</sup> Após exclusão

de PTT, e sendo este o diagnóstico mais provável, deve ser iniciado o eculizumab o mais precocemente possível. Apesar de não existirem estudos prospectivos sobre a utilização deste fármaco em grávidas com SHU, a sua utilização em casos de hemoglobinúria paroxística noturna mostra que a sua utilização é segura durante a gravidez.<sup>42</sup> Todas as doentes com esta terapêutica devem receber vacinação anti-meningocócica e profilaxia antibiótica contra microrganismos capsulados.<sup>41</sup>

#### **9.4. Anemia de Células Falciformes**

A anemia de células falciformes (ACF) é o distúrbio hematológico hereditário mais frequente a nível mundial, afetando aproximadamente 30 milhões de pessoas, com grande incidência em indivíduos de raça negra.<sup>45</sup> É um distúrbio de hereditariedade autossómica recessiva, caracterizado pela presença de uma variante estrutural da hemoglobina, HbS, que resulta da substituição do aminoácido valina pelo glutamato na posição 6 da globina.<sup>12</sup> Esta variante da hemoglobina é particularmente instável, polimerizando perante baixas tensões de O<sub>2</sub> com formação de longas cadeias de hemoglobina, o que torna os GV frágeis e resulta na sua característica forma em foice.<sup>46</sup> As células em foice perdem a sua flexibilidade, não sendo capazes de atravessar os pequenos vasos e capilares, o que leva a fenómenos vasoclusivos, com crises de dor e compromisso da irrigação de tecidos e órgãos, particularmente em situações de diminuída saturação de oxigénio, desidratação e acidose.<sup>12</sup> A maior fragilidade dos GV leva a hemólise crónica, intra e extravascular, com o desenvolvimento de uma anemia hemolítica grave com necessidade de transfusões recorrentes e conseqüentemente elevado risco de sobrecarga de ferro.<sup>47</sup>

A maioria das complicações da ACF está relacionada com a oclusão vascular, destacando-se as crises dolorosas, maioritariamente nas extremidades, tórax, abdómen e região dorsal, secundárias à isquémia de tecidos e órgãos.<sup>8</sup> Tanto a mãe como o feto apresentam um risco elevado de eventos adversos durante a gravidez, desde um aumento das necessidades metabólicas, tendência a hipercoagulabilidade e estase vascular, até pré-eclâmpsia.<sup>45</sup> Quando os eventos vasoclusivos ocorrem na circulação placentária, pode ocorrer fibrose e necrose das vilosidades coriônicas, podendo originar uma RCF com baixo peso à nascença, bem como uma taxa superior de abortamento, parto prematuro e mortalidade perinatal.<sup>45</sup> Destaco ainda, como complicações da ACF, a Síndrome Torácica Aguda, AVC, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, úlceras e eventos tromboembólicos.<sup>45</sup>

### 9.4.1. Diagnóstico

A anemia hemolítica crônica, com valores de hemoglobina entre 6 a 9 g/dl, e os episódios dolorosos variáveis em frequência e gravidade são as principais manifestações da ACF.<sup>46</sup>

A doença pode ser pautada por períodos longos sem qualquer tipo de sintomas, ou por crises recorrentes, vasoclusivas, aplásticas, viscerais ou hemolíticas. As crises vasoclusivas são as mais frequentes, podendo ser precipitadas por fatores como infecção, acidose, desidratação e baixa saturação de O<sub>2</sub>.<sup>8</sup> A primeira manifestação da doença é frequentemente a dactilite, por isquemia e necrose dos pequenos ossos dos dedos dos pés e mãos, sendo as crises mais graves a nível cerebral e medular.<sup>5</sup> As principais manifestações da ACF encontram-se descritas na tabela 9.

**Tabela 9** – Principais manifestações da anemia de células falciformes

<b>Manifestações Agudas</b>	<b>Manifestações Crônicas</b>
Crises vasoclusivas <ul style="list-style-type: none"><li>• Crises dolorosas</li><li>• Síndrome torácica aguda</li><li>• Priapismo no homem</li></ul>	Doença Renal Crônica <ul style="list-style-type: none"><li>• Isostenúria</li><li>• Insuficiência Renal Crônica</li></ul>
Eventos cerebrovasculares <ul style="list-style-type: none"><li>• AVC isquêmico</li><li>• AVC hemorrágico</li></ul>	Doença Pulmonar Crônica
Crises aplásticas	Hepatopatia Falciforme
Sequestro esplênico	Retinopatia proliferativa
Osteomielite	Necrose avascular
	Úlceras cutâneas

(Adaptado de Andreoli T.E. et al, Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 9th ed. 2016, pag 502-513<sup>8</sup> )

Além de ser oferecida informação acerca dos riscos da gravidez com ACF, os cuidados pré-concepcionais devem incluir uma eletroforese da hemoglobina, a ambos os pais, associada a aconselhamento genético. Segundo *Boga et al*, se a mulher tiver ACF o

estado de portador do companheiro, de outras hemoglobinopatias ou distúrbios dos GV, deve ser discutido, e caso se decida continuar a gravidez deve ser oferecido um rastreio pré-natal às 10 semanas de gestação, para completar o diagnóstico pré-natal até às 13 semanas.<sup>45</sup> Para facilitar o diagnóstico, podem ser realizados procedimentos como a biópsia das vilosidades coriônicas entre as 10 e as 13 semanas, ou amniocentese entre as 15 e as 16 semanas.<sup>45</sup>

Apesar de um hemograma completo, com Hb entre 6 a 9 g/dl, e esfregaço de sangue periférico, com GV em foice e células em alvo, podem sugerir o diagnóstico, este necessita de ser confirmado, utilizando-se a eletroforese da hemoglobina ou cromatografia líquida de alta pressão.<sup>46</sup>

A síndrome torácica aguda (STA) é relativamente frequente nas mulheres grávidas com ACF, ocorrendo em 7 a 20 % dos casos. É caracterizada por febre, tosse, dor pleurítica, infiltrados pulmonares, taquipneia e leucocitose.<sup>8</sup> Perante a suspeita de STA, deve ser realizada uma hemocultura e cultura da expectoração, radiografia torácica e gasimetria arterial.<sup>46</sup>

Segundo *Boga et al*, a grande variabilidade de fenótipos clínicos da ACF torna difícil a previsão do curso da gravidez.<sup>45</sup> No entanto, certos dados clínicos e laboratoriais podem ser preditores de problemas futuros, destacando-se a gravidez gemelar, insuficiência renal, aloimunização, crises dolorosas frequentes, evento tromboembólico prévio, hipertensão pulmonar, elevadas contagens de leucócitos e plaquetas, e saturação de O<sub>2</sub> inferior a 94%.<sup>45</sup>

#### **9.4.2. Orientação**

Devido ao risco elevado de eclâmpsia, PTT e coagulopatias de consumo, deve haver um acompanhamento regular por um hematologista. De acordo com *Boga et al*, deve haver uma avaliação na primeira visita, altura na qual o risco de aloimunização é elevado, reavaliação entre as 24 e as 28 semanas e depois na altura do parto, se negativo na primeira avaliação.<sup>45</sup> Todas as mulheres com ACF devem ser avaliadas por um nefrologista, com regularidade anual, com avaliação da pressão arterial, análise da urina e estudo da função renal, para identificar uma possível nefropatia falciforme com risco de progressão para insuficiência renal terminal e agravamento do curso da gravidez.<sup>46</sup> A interrupção da gravidez deve ser discutida com a família, tendo em conta o diagnóstico pré-natal e a avaliação do risco.

### 9.4.3. Tratamento

Múltiplos estudos têm sido realizados no sentido de determinar se a administração de aspirina e outros fármacos anti-agregantes apresenta eficácia na prevenção e tratamento dos fenómenos vasoclusivos e complicações trombóticas da ACF. No entanto, não existem evidências suficientes que suportem a sua utilização como uma indicação formal na ACF, embora possa estar indicada uma dose diária de 75 mg de aspirina após as 12 semanas de gestação, com possível redução do risco de pré-eclâmpsia.<sup>46</sup>

Perante a suspeita de uma crise dolorosa severa, mais frequente no terceiro trimestre, as doentes devem ser hospitalizadas e tratadas com repouso, fluidoterapia, fármacos analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides<sup>8</sup>, embora o seu uso no primeiro trimestre pareça estar associado a um maior risco de abortamento e defeitos cardíacos. Estes fármacos devem, no entanto, ser evitados após as 30 semanas de gestação, devido ao risco de encerramento precoce do canal arterial.<sup>45</sup> Em casos refratários à terapêutica podem ser administrados analgésicos opióides, como a morfina, por via oral, subcutânea ou endovenosa. Todas as mulheres com uma crise dolorosa aguda devem ser medicadas com uma heparina de baixo peso molecular.<sup>48</sup>

Tem sido sugerida a administração de 5 mg de ácido fólico por dia toda a gravidez, para prevenção do desenvolvimento de defeitos do tubo neural. Se houver uma hemólise crónica associada podem ser necessárias doses mais elevadas devido ao elevado *turnover* celular.<sup>5</sup>

As doentes com ACF devem ser informadas da necessidade de evitar a desidratação, atividade física vigorosa, stress e temperaturas muito baixas, visto que estes são estímulos que podem potenciar crises vasoclusivas.<sup>49</sup> O tratamento na grávida envolve também medidas de suporte e prevenção de infeções com a vacinação e antibioterapia profilática. A hidroxycarbamida é um fármaco que aumenta a produção de HbF, utilizado em alguns casos de ACF com melhoria redução significativa da frequência das crises dolorosas, admissões hospitalares e transfusões. No entanto, devido à sua possível teratogenicidade, recomenda-se a sua suspensão, em ambos os géneros, três meses antes da concepção.<sup>48</sup>

Relativamente à terapêutica transfusional profilática, não existe um consenso no que diz respeito à sua contribuição em termos de morbilidade e mortalidade. Alguns autores consideram que a transfusão profilática de GV é benéfica em doentes com fatores de risco, historial de mortalidade perinatal ou anemia severa. Nestes casos, o objetivo é manter o valor da hemoglobina entre 10 a 11 g/dl, com HbS  $\leq$  30%, através de transfusões a cada 3 a 4 semanas, preferencialmente no terceiro trimestre.<sup>45</sup> Por outro lado, as transfusões sanguíneas acarretam alguns riscos, destacando-se a aloimunização, reacção hemolítica

tardia, e doença hemolítica do recém-nascido.<sup>46</sup> Atualmente, consideram-se indicações absolutas para a exsanguinotransfusão a anemia aguda sintomática, com hemoglobina <6 g/dl ou com uma diminuição superior a 2 g/dl relativamente ao valor basal, por uma crise aplástica transitória, sequestro hepático ou esplênico ou hemólise aumentada, STA ou AVC agudo.<sup>46</sup>

## 10. Conclusão

A gravidez caracteriza-se por um conjunto de alterações fisiológicas que se traduzem na chamada anemia fisiológica, provocada por uma expansão plasmática superior ao aumento do volume de GV. A OMS define anemia, durante a gravidez, como uma concentração de hemoglobina inferior a 11 g/dl em qualquer momento, valor que varia durante toda a gestação, devido à hemodiluição fisiológica característica deste período.

A principal causa de anemia na gravidez é a deficiência de ferro, que se manifesta como uma anemia microcítica e hipocrômica e cujo diagnóstico pode ser confirmado por um VGM inferior a 80 fL e ferritina sérica inferior a 30 µg/L. Devido ao aumento das necessidades fisiológicas durante a gestação, é recomendada uma ingestão de 60 mg de ferro por dia, no segundo e terceiro trimestre, através do aumento do consumo de alimentos ricos em ferro e da introdução de suplementos orais, durante pelo menos 6 meses após a resolução dos sintomas.

A talassémia é um distúrbio hematológico cuja causa é um defeito da produção das cadeias da hemoglobina. A forma da talassémia depende da globina cuja síntese é diminuída, existindo dois grandes tipos:  $\alpha$  talassémia e  $\beta$  talassémia. A  $\alpha$  talassémia resulta, geralmente, de uma deleção de cópias do gene da  $\alpha$  globina, e a clínica depende do número de cópias em falta. A  $\beta$  talassémia é caracterizada por uma diminuição ou ausência da síntese de globinas  $\beta$ , existindo três grandes tipos: *minor*, intermédia ou *major*, consoante o grau de redução da síntese de globinas. A anemia na talassémia, microcítica hipocrômica, resulta da combinação de uma eritropoiese ineficaz e da hemólise, sendo o diagnóstico dependente da eletroforese da hemoglobina e estudos da cinética do ferro. O tratamento da talassémia *major* engloba a administração de GV a cada 2 a 5 semanas, para manter níveis de hemoglobina entre 9.0 e 10.5 g/dl. Está também recomendado um aumento da suplementação com ácido fólico para 5 mg por dia.

A anemia megaloblástica é uma anemia macrocítica cuja causa na gravidez é primordialmente um défice de folato, e em menor grau de vitamina B12. A causa subjacente é geralmente um consumo insuficiente em dietas vegetarianas estritas, ou défices de absorção por patologia gastrointestinal concomitante. O diagnóstico baseia-se num valor de VGM aumentado, acima de 100 fL, com uma possível pancitopenia e hipersegmentação dos leucócitos polimorfonucleares e presença de megacariócitos no esfregaço de sangue periférico. Os níveis séricos de vitamina B12 e folato estão diminuídos, com aumento dos níveis de bilirrubina não conjugada e LDH e diminuição da haptoglobina. O diagnóstico pode ser complementado com o doseamento de anticorpos anti-endomísio, anticorpos anti-FI, endoscopia e biópsias duodenais. O tratamento da anemia megaloblástica por défice de

vitamina B12 na gravidez consiste na suplementação por via intramuscular, com 1 g de hidroxocobalamina três vezes por semana durante duas semanas, e depois a cada três meses. O tratamento da anemia por déficit de folato baseia-se na suplementação com 5 mg de ácido fólico por dia, por via oral, durante quatro meses.

A anemia aplástica é caracterizada por pancitopenia devido a compromisso da função medular óssea, na ausência de fibrose ou infiltração medular. A anemia aplástica na gravidez pode-se manifestar com sintomas resultantes da anemia, normocítica normocrômica, trombocitopenia e leucopenia. O diagnóstico depende da clínica e da biópsia de MO, que permite observar uma hipoplasia celular, com perda de tecido hematopoiético e substituição por tecido adiposo. Os princípios do tratamento incluem a identificação e tratamento de uma causa subjacente, e tratamento das citopenias. O grande pilar do tratamento de suporte é a transfusão de glóbulos vermelhos e concentrados de plaquetas, para obter valores de hemoglobina superiores a 8 g/dL e contagens plaquetares acima de  $20 \times 10^9 /L$ .

A anemia hemolítica microangiopática ocorre primordialmente, durante a gravidez, em mulheres com um distúrbio hipertensivo grave, a síndrome HELLP, embora possa estar associada a outras patologias menos comuns como a Púrpura Trombocitopénica Trombótica e o Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. É um distúrbio caracterizado por hemólise intravascular, trombose microvascular e trombocitopenia de consumo. A Púrpura Trombocitopénica Trombótica é um distúrbio resultante de um déficit severo da ADAMTS-13, com formação de trombos de grandes dimensões, capazes de embolizar para a microcirculação com compromisso da irrigação orgânica, em particular do cérebro, coração e rins. O diagnóstico é confirmado pela presença de trombocitopenia, esquizócitos no sangue periférico, elevação da LDH e demonstração de uma atividade de ADAMTS-13 inferior a 10 %, na presença de autoanticorpos IgG. O Síndrome Hemolítico Urémico atípico é uma patologia relativamente rara, que ocorre devido a uma ativação descontrolada do complemento, com anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e envolvimento renal. O diagnóstico é estabelecido com base nas manifestações clínicas e exclusão de patologias com apresentação semelhante, como a PPT, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP. O tratamento de ambas as patologias depende do controlo sintomático da pressão arterial, transfusões de GV e administração de ácido fólico. O pilar do tratamento da PTT é a plasmaferese, permitindo a remoção dos multímeros de alto peso molecular e do anticorpo IgG, ao mesmo tempo que se supre a enzima em falta. No caso do SHUa, deve ser iniciado o eculizumab o mais precocemente possível, após exclusão de outras patologias.

A anemia de células falciformes é o distúrbio hematológico hereditário mais frequente a nível mundial, e caracteriza-se pela presença de uma variante estrutural da hemoglobina,

HbS, bastante instável, que polimeriza perante baixas tensões de O<sub>2</sub> e torna os GV frágeis, suscetíveis a fenômenos de hemólise, com desenvolvimento de uma anemia hemolítica severa com necessidade de transfusões recorrentes. A maioria das complicações da ACF está relacionada com a oclusão vascular, destacando-se as crises dolorosas, úlceras cutâneas nos membros inferiores e isquemia de órgãos, síndrome torácica aguda, AVC, e eventos tromboembólicos. O diagnóstico é clínico e baseado na eletroforese da hemoglobina. O tratamento engloba terapêutica de suporte e analgesia nas crises dolorosas, 75 mg de aspirina por dia após as 12 semanas de gestação para redução do risco de eventos tromboembólicos, e exsanguinotransfusão perante anemia aguda sintomática, síndrome torácico agudo ou AVC.

Pode-se então concluir que, perante a elevada prevalência de distúrbios hematológicos na gravidez, deve haver um consenso acerca das melhores práticas a instituir, em termos diagnósticos e terapêuticos, tendo sempre em conta a relação risco/benefício quer para a grávida quer para o feto.

## Referências

1. Roy NBA, Pavord S. The management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and post-partum. 2018;44(0).
2. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–34.
3. Pasricha SR. Anaemia in pregnancy-Not just iron deficiency. Vol. 130, *Acta Haematologica*. 2013. p. 279–80.
4. Bryant C, Larsen S. Anaemia in pregnancy. *Eff Treat menorrhagia* [Internet]. 2009; Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/component/docman/doc\\_view/436-vol-11-no-3-spring-2009-complete-issue.html?Itemid=34#page=16](https://www.ranzcog.edu.au/component/docman/doc_view/436-vol-11-no-3-spring-2009-complete-issue.html?Itemid=34#page=16)
5. Hoffbrand A V., Moss PAH. *Essential Haematology* [Internet]. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2013 [cited 2019 Jan 13]. 19-103 p. Available from: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.46.7.687-e>
6. Edward K, Hospital M, Western W-. A.23 Anaemia in Pregnancy. 2016;6(10):584–8.
7. Fandrey J, Hallek M. Erythropoese: Physiologie, Pathophysiologie und Algorithmus zur Abklärung von Anämien. *Internist*. 2015;56(9):970–7.
8. Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, Ninth Edition*. 9th ed. 2016. 502-513 p.
9. New S, Wirth M. Anaemia, pregnancy, and maternal mortality: The problem with globally standardised haemoglobin cutoffs. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(2):166–9.
10. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 19th ed. 2015. 392-399 p.
11. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: Regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*. 2011;118(24):6258–68.
12. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckmann C, et al. *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Wolters Kluwer business. 2018. 201-203 p.
13. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitam Miner Nutr Inf Syst Geneva, World Heal Organ*. 2011;
14. Oliver E, Olufunto K. Management of Anaemia in Pregnancy. In: *Anaemia*. 2012. p. 234–46.

15. Carlo G, Renzo D, Giardina I. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Women's Heal.* 2015;
16. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(1):3–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010>
17. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):263–84.
18. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in Pregnancy. *Clin Lab Med* [Internet]. 2013;33(2):281–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.016>
19. Management C, For G. ACOG practice bulletin no. 95: Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):201–7.
20. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol* [Internet]. 2013;50(3):222–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.004>
21. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: Pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. Vol. 2012, *Journal of Pregnancy.* 2012.
22. Breymann C. Assessment and differential diagnosis of iron-deficiency anaemia during pregnancy. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2000;19(SUPPL. 1):21–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30198035%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=11732563&id=doi:&atitle=Assessment+and+differential+diagnosis+of+iron-deficiency+anaemia+during+pregnancy&stitle=Clin.+D>
23. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: A structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;
24. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(2):319–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004>
25. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(C):1559S–1566S.
26. Sultana GS, Haque SA, Sultana T, Rahman Q, Ahmed ANN. Role of red cell distribution width (RDW) in the detection of iron deficiency anaemia in pregnancy within the first 20 weeks of gestation. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2011;37(3):102–5.
27. Tandon R, Jain A, Malhotra P. Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy

- in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2018;34(2):204–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0949-6>
28. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018;28(1):22–39.
  29. Moura H. Número: data: atualização 030/2013. 2015;1–37.
  30. Froessler B, Cocchiario C, Saadat-Gilani K, Hodyl N, Dekker G. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: A randomized trial. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(7):654–9.
  31. Roth CK, Puttbrese A, Ottley C. Thalassemia Syndromes in Pregnancy. *Nurs Womens Health* [Internet]. 2016;20(4):415–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nwh.2016.07.008>
  32. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(1):37–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.009>
  33. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Genet Med*. 2017;19(6):609–19.
  34. Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;39:89–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.002>
  35. Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2018;32(2):237–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.004>
  36. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* [Internet]. 2017; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jgf.2.31>
  37. Idris N, Arsyad AH. Vitamin B12 deficiency presenting as pancytopenia in pregnancy: A case report. *Malaysian Fam Physician*. 2012;7(2–3):46–50.
  38. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):8120767.
  39. Riveros-Perez E, Hermes AC, Barbour LA, Hawkins JL. Aplastic anemia during pregnancy: A review of obstetric and anesthetic considerations. *Int J Womens Health*. 2018;10:117–25.
  40. Bo L, Mei-Ying L, Yang Z, Shan-Mi W, Xiao-Hong Z. Aplastic anemia associated with pregnancy: Maternal and fetal complications. *J Matern Neonatal Med*.

- 2016;29(7):1120–4.
41. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016;42(7):774–9. Available from:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612276185%0Ahttp://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1587683>
  42. Neave L, Scully M. Microangiopathic Hemolytic Anemia in Pregnancy. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2018;32(4):230–6. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.08.002>
  43. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12(February):29–34.
  44. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12(8):1237–47. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596415%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5544502>
  45. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98(July 2014):364–74.
  46. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(1):25–36. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.001>
  47. Aroke D, Tchouakam DN, Kadia BM, Choukem SP. Iron supplementation in pregnant sicklers: An opinion. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–6.
  48. Balachandren N, Awogbade M, Johns J. Sickle cell disease in pregnancy. Vol. 26, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2016. p. 161–6.
  49. Andemariam B, Browning SL. Current Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. *Clin Lab Med* [Internet]. 2013;33(2):293–310. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cl.2013.03.023>