



UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA CRISE DE DOR EM
GESTANTES COM DOENÇA FALCIFORME**

LORENA DOS SANTOS ARAUJO

Salvador – Bahia

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA CRISE DE
DOR EM GESTANTES COM DOENÇA FALCIFORME**

LORENA DOS SANTOS ARAUJO

Orientadora: Dr^a Dalila Luciola Zanette
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Silvia Lúcia Ferreira

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós- Graduação em Patologia
Experimental para obtenção do grau
de Mestre.

Salvador – Bahia

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

A662c Araujo, Lorena dos Santos.
Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com
doença falciforme. / Lorena dos Santos Araujo. - 2019.
138 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Profª. Drª Dalila Luciola Zanette, Laboratório em Investigação
em Genética e Hematologia Translacional.

Dissertação (Mestrado em Patologia) –Faculdade de Medicina, Universidade
Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

1. Anemia falciforme. 2. Dor. 3. Gestantes. 4. Gravidez de alto risco. 5.
Investigação laboratorial. I. Título.

CDU 616.155.194

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA CRISE DE DOR EM GESTANTES
COM DOENÇA FALCIFORME".**

Lorena dos Santos Araújo

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 08 de janeiro de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA


Dra. Rosa Cândida Cordeiro
Professora
UFRB


Dra. Deborah Bittencourt Mothé Fraga
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ


Dra. Dalila Luciola Zanette
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTE DE FINANCIAMENTO

“O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DEDICATÓRIA

“À meu querido e amado pai, João (In Memoriam), pelas palavras de incentivo, de conforto e apoio e por confiar em mim durante toda a minha trajetória de vida e acadêmica. Agradecimento especial às mulheres com doença falciforme participantes deste estudo pela oportunidade que me concederam para ouvir e compartilhar as suas histórias de vida, ajudando a construir este trabalho.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por sua infinita misericórdia, por todos os seus feitos em minha vida e pelo seu amor incondicional. Obrigada Senhor, pela oportunidade de viver e por me capacitar a cada dia.

Em especial, ao meu pai, João (In Memoriam), que se faz presente em todos os dias da minha vida. Obrigada pelo carinho, amor e incentivo em todos os momentos. Seu apoio foi essencial nas horas em que mais precisei de ajuda. Obrigada pelas muitas risadas e por todo o cuidado dispensado.

À minha mãe, mulher lutadora, guerreira, amorosa, exemplo de determinação, que sempre me incentivou a seguir em frente, mesmo em meio às dificuldades. O apoio e incentivo dado pela senhora foram essenciais na minha trajetória.

À minha irmã, Larissa, pelo seu amor, apoio e sempre disposta a ajudar nos momentos que mais precisava.

Aos meus parentes, especialmente, a minha avó Josefa, pela ajuda, carinho e força em todos os momentos. Obrigada por torcerem pelo meu sucesso!

Às (aos) irmãs (aos) da Igreja Batista Missionária da Bahia, em especial ao Pastor Guimarães e Missionária Lourdes pelas orações e incentivo e por confiar no cumprimento das promessas de Deus na minha vida.

Às amigas, Adriele, Daniele e Rafaela, pelo ombro amigo, pela escuta, pelas muitas risadas e por confiarem em mim.

À Marie e Corynne, pelo apoio e paciência no ensino das atividades de laboratório.

Às (aos) colegas de turma, Ivana, Kelvin, Marcela, Selma e Yuri, pelas experiências vivenciadas e os momentos de aprendizagem.

Às secretárias Taiana, Carol e Noélia, ao funcionário Álvaro, a Simone e Carol da Secretaria Acadêmica, pela sua atenção com as estudantes de pós graduação do Instituto Gonçalo Moniz (IGM).

Às (aos) profissionais da Biblioteca de Ciências Biomédicas Eurydice Pires de Sant'Anna do Instituto Gonçalo Moniz, por toda atenção e apoio dispensado aos discentes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que através da concessão de bolsa de estudo me possibilitou desenvolver uma produção científica contribuindo para a qualidade do programa e para construção e difusão do conhecimento científico.

Às docentes, Isa e Mariza, da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia (UFBA) pelo acolhimento e troca de conhecimento.

Ao Centro de Estudos e Pesquisas sobre Mulheres, Gênero, Saúde e Enfermagem (GEM), pela oportunidade de crescimento científico, através das discussões em reuniões, do desenvolvimento de projeto de pesquisa e participação em atividade de extensão.

À Associação Baiana de Pessoas com Doença Falciforme (ABADFAL), espaço de aprendizado e troca de experiências. Eu aprendi muito com vocês! Obrigada pelo acolhimento!

Ao Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), pela oportunidade de crescimento científico, através da apresentação e discussão de trabalhos científicos em reuniões e realização desta pesquisa.

Às (aos) profissionais do Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, em especial, a enfermeira Fabíola Araujo e as técnicas de enfermagem Bárbara e Luciene, pela atenção, cuidado, carinho e apoio para realização desta pesquisa.

Às (aos) profissionais da Maternidade de Referência Professor Maria de Magalhães Netto, em especial, as enfermeiras Vanessa e Laíse, Dr. Amado e Maiane, por toda atenção e apoio para o desenvolvimento desta pesquisa.

Às (aos) profissionais do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia (LACTFAR) da Universidade Federal da Bahia, em especial, a Jean, Ritinha, e Juliana, por todo acolhimento, atenção e apoio para o desenvolvimento desta pesquisa.

Às mulheres com doença falciforme, que através das entrevistas, compartilharam as suas experiências de vida.

À minha orientadora, Dr^a. Dalila Lucíola Zanette, pelas orientações, cuidado, atenção, paciência e grande aprendizado. Muito obrigada mesmo por ter me dado a oportunidade de desenvolver essa pesquisa.

À minha co-orientadora, Dr^a. Silvia Lúcia Ferreira, pelas orientações, atenção e grande aprendizado obtido durante a minha trajetória no grupo de pesquisa na graduação e atualmente no mestrado.

À Dr^a Marilda Gonçalves, pela oportunidade que me deu de desenvolver essa pesquisa. Grata pela confiança, atenção e grande aprendizado.

À todos e a todas direta e indiretamente, da família, da parentela, dos círculos de amigos ou colegas, que torceram por mim e agora estão compartilhando essa grande vitória. Muito obrigada!

Entrega o teu caminho ao Senhor, confia Nele, e Ele tudo fará.

Salmos 37:5

ARAÚJO, Lorena dos Santos. Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com doença falciforme. 2019. 138 f. il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A gestação para mulheres com doença falciforme é considerada de alto risco com maior risco de morbidade e mortalidade materna e fetal. O aumento da frequência e da gravidade das crises de dor ocorrem durante a gravidez de mulheres com doença falciforme. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi analisar as características clínicas e laboratoriais de gestantes com doença falciforme diante de crises de dor. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi desenvolvido um estudo observacional, de corte longitudinal, prospectivo, descritivo, exploratório, de abordagem quanti-qualitativa. Foram incluídas na pesquisa 27 mulheres com doença falciforme, sendo destas 13 nulíparas e 14 gestantes, acompanhadas pelo Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme e pelo Ambulatório da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, respectivamente. Foram realizadas entrevista estruturada e acompanhamento de exames laboratoriais. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares Graph Pad Prism versão 6, SPSS versão 22, e programa Excel versão 2010. **RESULTADOS:** A maior parte das mulheres nulíparas e gestantes classificaram a crise de dor como frequente. A maioria das mulheres nulíparas com doença falciforme demoraram mais dias para obter a resolução da sua dor em relação às gestantes com doença falciforme. Quanto à intensidade da dor, houve variação entre dor leve a moderada nos dois grupos analisados, com destaque para a dor moderada no grupo de nulíparas; e dor moderada e intensa no grupo de gestantes. Os locais anatômicos dolorosos mais acometidos foram os membros superiores e inferiores no caso das mulheres nulíparas; e membros inferiores e colunar lombar no grupo de gestantes. Destaca-se que os fatores sensoriais e afetivos apresentaram uma maior influência na percepção da dor pelas participantes deste estudo. Dentre os exames laboratoriais analisados nesse estudo, notou-se que as gestantes com DF em estado de crise de dor em comparação com mulheres nulíparas com DF estáveis, apresentaram níveis de hemácias, hematócrito e hemoglobina significativamente mais baixos; valor de CHGM significativamente maior; contagem de leucócitos, porcentagem de neutrófilos, bastonetes e segmentados, foram significativamente maiores; porcentagem de eosinófilos e linfócitos foram significativamente menores. **CONCLUSÕES:** O quadro de crise de dor apresentado pelas gestantes com DF está associado a níveis alterados nos parâmetros hematológicos e hemolíticos. Sendo assim, futuras intervenções preventivas podem ser direcionadas para o controle da crise de dor e dos níveis sanguíneos desses parâmetros nessas pacientes. Os resultados deste trabalho consolidam a idéia de que a gestação é um fenômeno que está relacionado à crise de dor na doença falciforme e que é capaz de alterar determinados parâmetros laboratoriais, que devem ser levados em consideração para garantir uma assistência à saúde adequada, com a finalidade de evitar as complicações e proporcionar bem-estar materno-fetal.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Dor, Gestantes, Gravidez de alto risco, Investigação laboratorial.

ARAÚJO, Lorena dos Santos. Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with sickle cell disease before pain crises. 2019. 138 f. il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pregnancy is a high risk condition for women with sickle cell disease and is associated with an increased risk of maternal and fetal morbidity and mortality. Increased frequency and severity of pain crises occur during pregnancy in women with sickle cell disease. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to analyze the clinical and laboratory characteristics of pregnant women with sickle cell disease in the presence of pain crisis. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective, descriptive, exploratory, quantitative-qualitative, observational longitudinal study. Twenty-seven women with sickle cell disease were included in the study, 13 nulliparous and 14 pregnant women, accompanied by the Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme and the Ambulatório da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, respectively. We performed structured interview and follow-up of laboratory tests. Statistical analyzes were performed using the software Graph Pad Prism version 6, SPSS version 22, and program Excel version 2010. **RESULTS:** Most nulliparous and pregnant women classified the pain crisis as frequent. Regarding the duration of pain, most of the nulliparous women took more days to resolve their pain when compared to the pregnant women. Regarding the intensity of pain, there was variation between mild to moderate pain in the two groups, with emphasis on moderate pain in the nulliparous group; and moderate and intense pain in the pregnant group. The most affected anatomic sites were the upper and lower limbs in nulliparous women; and lower limbs and lumbar spine in the group of pregnant women. It is noteworthy that the sensorial and affective factors presented a greater influence on the perception of pain by the participants of this study. The results of the laboratory tests analyzed in this study, showed that pregnant women in pain crisis presented significantly lower levels of red blood cells, hematocrit and hemoglobin; significantly higher CHGM value; leukocyte count, percentage of neutrophils, bands and segmented cells were significantly higher; percentage of eosinophils and lymphocytes were significantly lower when compared to nulliparous women with stable disease. **CONCLUSIONS:** The pain episodes presented by pregnant women with sickle cell disease are associated with altered hematological and hemolytic parameters. Thus, future preventive interventions can be directed to the control of the pain crisis and the blood levels of these parameters in these patients. The results of this work consolidate the idea that pregnancy is a phenomenon associated with pain crisis in sickle cell disease and is able to induce alterations in some laboratory parameters, which should be evaluated to ensure adequate health care, with the purpose of avoiding complications and providing the well-being of pregnant women with sickle cell disease.

Keywords: Sickle cell anemia, Pain, Pregnant women, High risk pregnancy, Laboratory research.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Mapa dos números estimados de nascimentos com anemia falciforme (Adaptado de KATO et al., 2018).....	21
Figura 2	Manifestações clínicas de mulheres nulíparas com doença falciforme segundo tipo de hemoglobinopatia.....	57
Figura 3	Manifestações clínicas de gestantes com doença falciforme segundo tipo de hemoglobinopatia.....	57
Figura 4	Distribuição percentual de infecções apresentadas pelas mulheres nulíparas com doença falciforme.....	59
Figura 5	Distribuição percentual de infecções apresentadas pelas gestantes com doença falciforme.....	60
Figura 6	Distribuição percentual de medicamentos de uso regular pelas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.....	61
Figura 7	Métodos anticoncepcionais utilizados por mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme.....	63
Figura 8	Manifestações clínicas das gestantes com doença falciforme no segundo trimestre gestacional de acordo com tipo de hemoglobinopatia.....	66
Figura 9	Manifestações clínicas das gestantes com doença falciforme no terceiro trimestre gestacional de acordo com tipo de hemoglobinopatia.....	66
Figura 10	Intercorrências clínicas das gestantes com doença falciforme no parto de acordo com tipo de hemoglobinopatia.....	67
Figura 11	Distribuição percentual de medicamentos para controle da dor pelas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.....	73
Figura 12	Média de crises de dor apresentadas por gestantes com doença falciforme segundo período gestacional.	74
Figura 13	Número de crises de dor apresentadas por gestantes com doença falciforme segundo período gestacional e tipo de hemoglobinopatia	74
Figura 14	Parâmetros laboratoriais hematológicos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.....	82
Figura 15	Parâmetros laboratoriais leucocitários de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.....	84
Figura 16	Parâmetros laboratoriais hemolíticos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto à idade, estado civil e raça/cor	53
Tabela 2	Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto à religião, município de naturalidade e de residência.....	54
Tabela 3	Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto o nível de escolaridade, ocupação e renda familiar.....	55
Tabela 4	Caracterização de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo o tipo de hemoglobinopatia e a idade do diagnóstico	56
Tabela 5	Informações obstétricas anteriores de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.....	64
Tabela 6	Informações obstétricas atuais de gestantes com doença falciforme.....	65
Tabela 7	Caracterização da dor de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo frequência, duração e intensidade	69
Tabela 8	Caracterização da dor de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo período do dia de ocorrência.....	69
Tabela 9	Frequência dos locais anatômicos acometidos pelas crises de dor	70
Tabela 10	Caracterização da dor em mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme de acordo com a categoria sensorial do questionário de McGill.....	71
Tabela 11	Caracterização da dor em mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme de acordo com a categoria afetiva, avaliativo e miscelânea do questionário de McGill.....	72
Tabela 12	Motivos de internamento de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.....	75
Tabela 13	Distribuição dos parâmetros laboratoriais hematológicos, leucocitários, plaquetário e hepático de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.....	80
Tabela 14	Distribuição dos parâmetros laboratoriais hemolíticos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABADFAL	Associação Baiana das Pessoas com Doença Falciforme
a.C	Antes de Cristo
AIE	Anti-inflamatório esteróide
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroides
AAS	Ácido acetilsalicílico
ANO	Analgésico não opióide
AO	Analgésico opióide
AVC	Acidente vascular cerebral
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
CD40L	Ligante de CD40 solúvel
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DF	Doença falciforme
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
GAG	Guanina-adenina-guanina
Gest.	Gestante
GTG	Guanina-timina-guanina
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbAS	Hemoglobina AS – Traço falciforme
HbF	Hemoglobina F
HbS β	Hemoglobina S β
HbSC	Hemoglobina SC
HbSD	Hemoglobina SD
HbSE	Hemoglobina SE
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Hemoglobina SS - Anemia falciforme
CHGM	Concentração da hemoglobina globular média
CIUR	Crescimento intra uterino restrito
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
EVA	Escala Visual Analógica de Dor
DRA	Doença renal aguda
FAP	Fator Ativador de Plaquetas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FT	Fator Tecidual
FvW	Fator de von Willebrand
GEM	Centro de Pesquisas e Estudos sobre Mulheres, Gênero, Saúde e Enfermagem
GM	Gabinete do Ministro
GTI	Grupo de Trabalho Interministerial
HGM	Hemoglobina globular média
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor

IBP	Inibidor da bomba de prótons
ICAM1	Molécula de adesão intercelular 1
IL	Interleucina
IMEGI	Instituto Médico de Gestão Integrada
ITU	Infecção do trato urinário
LACTFAR	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia
LDH	Desidrogenase láctica
MIE	Membro inferior esquerdo
MMII	Membros inferiores
MS	Ministério da Saúde
MMSS	Membros superiores
NO	Óxido Nítrico
Nul.	Nulípara
O ²	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Organização Social
OS	Ordem de serviço
PA	Pressão arterial
PAF	Programa de Anemia Falciforme
pH	Potencial hidrogeniônico
PAISM	Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
PAPDF	Programa de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme de Salvador
PNAIPDF	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
PNAISM	Política Nacional de Assistência Integral à Saúde da Mulher
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PSMI	Programa de Saúde Materno-Infantil
RH	Repositor hormonal
RDW	Red Cell Distribution Width-Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos
SEA	Sequestro esplênico agudo
SIATEX	Sistema de Registro e Acompanhamento de Atividades de Extensão
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SP	Substância P
SPSS	Statistical Package for Social Science
STA	Síndrome torácica aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
Tal.	Talassemia
TAT	Trombina-Antitrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF	Fator de necrose tumoral
Trim.	Trimestre
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCAM1	Proteína de adesão celular vascular 1
VGM	Volume globular médio
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	DOENÇA FALCIFORME: ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.	18
1.2	FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	21
1.3	A DOR NA DOENÇA FALCIFORME E FORMAS DE TRATAMENTO.....	25
1.4	MULHERES GRÁVIDAS COM DOENÇA FALCIFORME NO CONTEXTO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE NO BRASIL.....	29
1.5	GESTAÇÃO DE ALTO RISCO EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME.....	33
1.6	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA DOENÇA FALCIFORME.....	37
2	JUSTIFICATIVA	39
3	OBJETIVOS.....	40
3.1	GERAL	40
3.2	ESPECÍFICOS.....	40
4	METODOLOGIA	41
4.1	TIPO DE ESTUDO	41
4.2	CENÁRIO DE ESTUDO.....	41
4.2.1	Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto.....	41
4.2.2	Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme	42
4.3	APROXIMAÇÃO AO CENÁRIO DE ESTUDO.....	43
4.4	PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	46
4.5	TÉCNICA E INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS.....	47
4.5.1	Entrevista estruturada	47
4.5.2	Exames laboratoriais	48
4.5.3	Instrumentos para avaliação da dor	50
4.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	51
4.7	ASPECTOS ÉTICOS.	51
5	RESULTADOS	53
5.1	CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES	53
5.1.1	Caracterização sociodemográfica.....	53
5.1.2	Histórico clínico.....	56
5.1.3	Histórico obstétrico	63

5.2	CARACTERIZAÇÃO DA DOR.....	68
5.3	INTERNAMENTO.....	75
5.4	EXAMES LABORATORIAIS	76
5.4.1	Parâmetros laboratoriais hematológicos	76
5.4.2	Parâmetro laboratorial hepático	78
5.4.3	Parâmetros laboratoriais hemolíticos	78
6	DISCUSSÃO	84
7	CONCLUSÕES	107
	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS	123
	APÊNDICES	127

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA FALCIFORME: ORIGEM E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A doença falciforme (DF) é uma das alterações genéticas e hereditárias mais comuns no mundo. Essa doença é causada por uma mutação no gene que codifica a hemoglobina A (Hb A). Com a mutação, é originada a hemoglobina S (Hb S), com herança recessiva. Há outras hemoglobinas mutantes como C, D, E, entre outras que, em associação com a S, integram um grupo denominado de DF: anemia falciforme (Hb SS), S/Beta talassemia, as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Mesmo diante das particularidades das DFs, todas têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes (BRASIL, 2015).

Essas hemoglobinopatias podem ocorrer em heterozigose, como: HbSC, HbSD, HbSE e talassemias, e em homozigose, caracterizada pela anemia falciforme (HbSS) (FREITAS, 2018; VACCA; BLANK, 2017). Essa última é a forma mais frequente e grave da doença, correspondente a cerca de 70% a 75% dos casos no mundo (RODRÍGUEZ-MOLDES et al., 2015). O traço falciforme, uma heterozigose simples, resulta da combinação da HbA normal com a HbS mutada, e geralmente não apresenta manifestações clínicas (VACCA; BLANK, 2017).

Estudos antropológicos associados às análises biomoleculares, sugerem que o gene anormal para a síntese da Hb S pode ter surgido entre o período Paleolítico e Mesolítico, aproximadamente há 50 e 100 mil anos, nas regiões centro-oeste da África, Índia e leste da Ásia. A causa da mutação no gene da hemoglobina normal (Hb A) para o gene da Hb S ainda permanece desconhecida (NAOUM, 1997; WHO, 1982). No entanto, acredita-se que a origem da Hb S foi multi-regional, atingindo populações com distintas características genéticas. Estudos desenvolvidos com populações africanas evidenciaram que a expansão do gene da Hb S se deu efetivamente no período pré-Neolítico entre 10 mil e 2 mil anos antes de Cristo (a.C.). Esse período foi marcado pela miscigenação entre os povos da região do Saara, expandindo-se, com o tempo, pelo mundo (NAOUM, 2004).

No período Neolítico (3.000 - 500 anos a.C.) ocorreu a transmissão da malária causada pelo *Plasmodium falciparum* proveniente da região que hoje corresponde à Etiópia. No continente africano, a malária se disseminou da costa oriental para a costa ocidental formando uma faixa coincidente com a alta prevalência de Hb AS. Esse acontecimento levou Allison,

em 1954, a estabelecer uma relação entre o efeito protetivo da Hb S em pessoas heterozigotas (Hb AS) frente ao desenvolvimento da malária causada pelo *Plasmodium falciparum* (NAOUM, 2004).

No período Neolítico posterior (2.000 a 500 anos a.C.), ocorreu a desertificação do Saara, com a migração das suas populações para outras regiões da África, alcançando aquelas banhadas pelo mar Mediterrâneo, fato que possibilitou sua inserção no continente europeu notadamente no sul da Itália e Grécia. No período Medieval, entre os séculos I e XV, o gene da Hb S se expandiu para o leste e sudeste europeu (EDELSTEIN, 1986).

A introdução da Hb S nas Américas e de modo particular no Brasil, se deu com elevada intensidade entre os séculos XVI e XIX, motivada pelo tráfico de mulheres e homens africanos (NAOUM, 1982). Além da África e Américas, a doença falciforme é atualmente encontrada em toda a Europa, com elevada incidência na África, Arábia Saudita e Índia. Na população brasileira, devido ao elevado contingente populacional africano desenraizado de suas origens para o trabalho escravo, a doença falciforme integra um grupo de doenças e agravos expressivos, que atingem a população negra. Por essa razão, essa doença foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra e nos artigos 187/188 da Portaria do Ministério da Saúde (MS)/Gabinete do Ministro (GM) número 2.048, de 3 de setembro de 2009 que regulamenta o Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009).

A doença falciforme está entre as doenças genéticas mais prevalentes no mundo, sendo que cerca de 7% da população mundial apresenta alguma hemoglobinopatia (GOMES et al., 2014). Cerca de 90% dos nascimentos de bebês com doença falciforme ocorrem em países de baixa e média renda (WILLIAMS; WEATHERALL, 2012). De acordo com a distribuição geográfica, a incidência de nascimentos com anemia falciforme na África Subsaariana foi estimada em aproximadamente 230.000 em 2010, o que corresponde a cerca de 75% dos nascimentos com anemia falciforme em todo o mundo (PIEL et al., 2013) (Figura 1). Nos últimos vinte anos, foram diagnosticados 40.000 casos confirmados de anemia falciforme, em 76 milhões de recém-nascidos nos Estados Unidos (BENSON; THERRELL, 2010).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 300 mil bebês nascem por ano com a doença falciforme e aproximadamente 5% da população mundial possui o traço de genes responsáveis por afecções da hemoglobina (WHO, 2017). Estes dados a evidenciam como a doença hereditária com maior prevalência mundial (VALÊNCIO;

DOMINGOS, 2016; WARE et al., 2017), além de ser considerada um grave problema de saúde pública pela sua relevância clínica e epidemiológica (CARVALHO et al., 2014; BRASIL, 2015).

No Brasil, os dados estimam que nascem em torno de 3500 crianças com doença falciforme, um a cada 1000 nascidos vivos, e 200 mil pessoas com traço falciforme por ano (SIGNORELLI et al., 2013; AMARAL et al., 2015), com predomínio em estados das regiões norte e nordeste (CANÇADO et al., 2009). Existem em torno de 30.000 pacientes com anemia falciforme em todo o país. A prevalência do alelo β S no Brasil varia de 1,2% a 10,9%, conforme a região, enquanto a prevalência do alelo β C é relatada entre 0,15% e 7,4% (BRAGA et al., 2016; BRANDELISE, 2010). A incidência de doença falciforme em recém-nascidos varia consideravelmente, refletindo a heterogeneidade étnica da população brasileira. Nos estados da Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais, Maranhão e Goiás são encontradas as maiores incidências de nascidos vivos com a doença. A incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme no estado da Bahia é de 1:650 nascimentos e com relação ao traço falciforme é de 1:17 nascimentos (BRASIL, 2015). No município de Salvador, 17,4%, dos nascidos vivos apresentam algum tipo de hemoglobina variante, sendo que aproximadamente 9,8% desses possuem o genótipo HbAS (traço falciforme), 0,9% possuem hemoglobinopatia SC e 0,2% possuem a anemia falciforme (HbSS) (ADORNO et al., 2005).

Atualmente, a quantidade de indivíduos de todas as idades afetados pela doença falciforme em nível global é desconhecido e não pode ser estimado com confiabilidade devido à insuficiência de dados epidemiológicos, em particular dados de mortalidade em áreas de alta prevalência (KATO et al., 2018).

Os dados supracitados permitem concluir que a doença falciforme é um problema de saúde pública de alta relevância a ser enfrentado com a criação de políticas públicas que visem garantir uma melhor atenção à saúde desse grupo populacional, com objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade.

No Brasil, o diagnóstico precoce dessa doença é realizado na primeira semana de vida pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal através do Teste do Pezinho, conforme preconizado no regulamento do SUS pela Portaria do Programa Nacional de Triagem Neonatal GM/MS número 2.048 de 3 de setembro de 2009, com a finalidade de identificação, quantificação e acompanhamento de casos, para a partir daí planejar e organizar a rede de

atenção integral. Porém, nas crianças a partir do 4º mês de vida, o método mais usual de eletroforese de hemoglobina é utilizado para o diagnóstico da doença falciforme (JESUS, 2010).

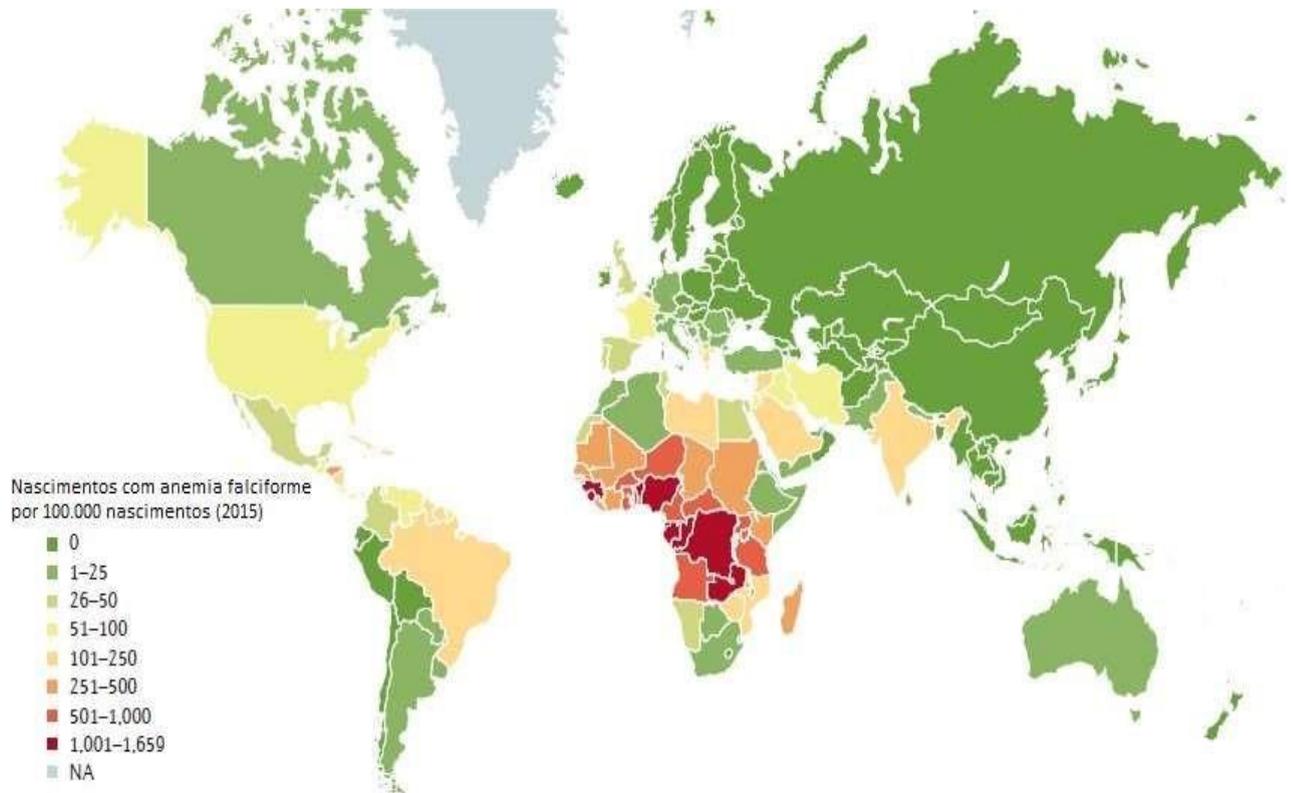


Figura 1. Mapa dos números estimados de nascimentos com anemia falciforme (Adaptado de KATO et al., 2018).

1.2 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hemoglobina é a principal proteína encontrada no interior das células vermelhas do sangue ou hemácias (SAHA et al., 2014). A molécula de Hb é uma proteína globular e tetramérica de estrutura quaternária, constituída por uma parte protéica chamada globina e outra não protéica (prostética) que é o grupo heme, um pigmento com estrutura tetracíclica denominada de protoporfirina e de um átomo de ferro, no estado ferroso ou Fe^{2+} no seu interior (SAFO et al., 2013). A hemoglobina é um tetrâmero composto de dois tipos de

cadeias de globina, duas cadeias de α -globina e duas cadeias de β -globina que são codificadas por dois genes localizados nos cromossomos 16 e 11, respectivamente (SAHA et al., 2014).

Cada uma dessas cadeias de globina é ligada ao grupo heme e este complexo contém sítios que facilitam a ligação química da molécula de oxigênio (O_2) de maneira reversível, permitindo à molécula de Hb realizar a sua função, que é o transporte e a distribuição do oxigênio dos pulmões para os tecidos periféricos do organismo, essencial para a manutenção da integridade e o bom funcionamento dos diversos órgãos vitais (SAFO et al., 2013).

Na doença falciforme ocorre uma mutação no gene da β -hemoglobina (STEINBERG, 2016). A simples substituição pontual de uma base nitrogenada, adenina por timina (GAG>GTG), no sexto códon do éxon 1 da molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) do cromossomo 11, acarreta o surgimento de uma hemoglobina alterada (BALLAS; MOHANDAS, 1996). A substituição de uma timina por uma adenina no DNA acarreta na substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β da hemoglobina, modificando sua estrutura molecular (BUNN; FORGET, 1986).

Essa alteração na cadeia da beta globina resulta na formação da hemoglobina S. Essa hemoglobina mutante (α_2/ β_2^S) tem propriedades físico-químicas diferentes da hemoglobina normal devido à perda de duas cargas elétricas por molécula de hemoglobina (causada pela perda do ácido glutâmico), além de diferir em estabilidade e solubilidade, mostrando uma forte tendência à formação de polímeros quando em sua forma de desoxiemoglobina (BUNN; FORGET, 1986).

Em situações de desoxigenação e de baixo potencial hidrogeniônico (pH) no sangue, ocorrem alterações intracelulares que acarretam na polimerização da HbS, fazendo com que o eritrócitos percam sua forma de disco flexível e bicôncavo, e assumam um formato de foice, a partir do qual a doença leva seu nome (Yawn et al., 2014; KATO et al., 2018). Os eritrócitos falciformes podem levar a recorrência de episódios vaso-oclusivos que são a marca da doença falciforme. A vaso-oclusão é um evento bastante complexo, mas a polimerização da HbS é o fato basal neste processo, no qual as alterações morfológicas e físico-químicas nos eritrócitos levam ao seu rompimento e maior adesividade aos vasos sanguíneos, ocasionando bloqueio da circulação sanguínea, particularmente em vasos menores. Esta vaso-oclusão pode danificar os órgãos afetados (KATO et al., 2018).

Sendo assim, a oclusão vascular na doença falciforme é um fenômeno complexo em que as interações entre eritrócitos, células endoteliais, leucócitos e plaquetas. As células endoteliais são provavelmente ativadas pelo contato direto dos eritrócitos falciformes, Hb e heme livres e espécies reativas de oxigênio induzida por hipóxia (KATO et al., 2018). A ativação das células endoteliais induz a produção de mediadores inflamatórios, como a IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), que levam a um estado inflamatório crônico.

Os leucócitos, geralmente encontrados em estado ativado na circulação de indivíduos com DF, também aderem com mais facilidade ao endotélio vascular, particularmente na presença de um estímulo inflamatório. Além disso, as plaquetas, também encontradas em estado ativado na DF, podem aderir ao endotélio vascular, exacerbando a inflamação local pela liberação de mediadores inflamatórios potentes. Indivíduos com a doença apresentam níveis elevados de marcadores de ativação de trombina, plaquetas e células endoteliais, tais como o dímero-D, Trombina-Antitrombina (TAT), ligante de CD40 solúvel (CD40L), Fator Tecidual (FT), Fator Ativador de Plaquetas (FAP), Fator de von Willebrand (FvW), entre outras moléculas. Assim, a fisiopatologia da DF está relacionada a um estado de hipercoagulabilidade (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Somado a esse estado inflamatório e de hipercoagulabilidade, o NO que é um gás sinalizador produzido constitutivamente pelas células endoteliais e é responsável pela regulação do tônus vasomotor, tem a sua biodisponibilidade diminuída na doença falciforme, principalmente devido ao seu consumo pela hemoglobina livre, liberada na circulação após a hemólise das hemácias. Essa diminuição da disponibilidade do NO resulta na inibição da vasodilatação dependente de NO nos vasos sanguíneos, contribuindo para a vasoconstrição e, portanto, favorecendo potencialmente a vaso-oclusão e participando da fisiopatogênese de manifestações clínicas da doença falciforme (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).). A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) secundária à hemólise e à liberação de hemoglobina livre e arginase das hemácias também afeta o fluxo sanguíneo e contribui para a ativação plaquetária e a coagulação (VERCELLOTTI; BELCHER, 2014). Essa biodisponibilidade reduzida de NO pode induzir a expressão de moléculas de adesão e produção de endotelina (NEEL, 1949). A elevação da expressão de moléculas de adesão endotelial (como a proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM1) (KAUL et al., 2000; SETTY; STUART, 1996), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1) (HINES et al., 2003), P-selectina, E-selectina, integrinas CD47 e α V β 3, antígenos de superfície de leucócitos) e

proteoglicanos de sulfato de heparina e fosfatidilserina expostos são responsáveis pela adesão eritrocitária e leucocitária.

As manifestações clínicas nas doenças falciformes são extremamente variáveis, mas são derivadas primariamente do processo de oclusão vascular e, em menor grau, da anemia. Praticamente todos os órgãos podem ser afetados pela oclusão vascular. As pessoas com doença falciforme podem apresentar períodos sem manifestações clínicas correspondentes à fase estável da doença, que pode ser interrompida por manifestações agudas, denominadas crises de falcização (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O fenômeno de vaso-oclusão resulta em isquemia, infarto e lesão de múltiplos órgãos e tecidos, o que produz uma resposta inflamatória crônica e disfunção vascular que pode causar dor e, eventualmente, falência de órgãos (QUINN, 2013). Os eventos de dor aguda que geralmente afetam as extremidades, peito e costas são as causas mais comuns de internação dos indivíduos com doença falciforme (BALLAS; GUPTA; ADAMS-GRAVES, 2012). Já a síndrome torácica aguda é o segundo motivo mais frequente de hospitalização e uma das principais causas de morte em pessoas com doença falciforme (NOVELLI; GLADWIN, 2016). A STA mimetiza a pneumonia, podendo apresentar como sinais e sintomas, a tosse, dor torácica, febre, dispneia, piora da anemia, leucocitose e crepitações nos pulmões (HOWARD; OTENG-NTIM, 2012). Quanto aos tipos de eventos anêmicos agudos mais comuns nas pessoas com doença falciforme se destacam a crise de seqüestro esplênico, crise aplástica (ausência temporária de eritropoiese) e crise hiper-hemolítica. Na crise de seqüestro esplênico agudo ocorre o rápido inchaço do baço e hipovolemia com uma queda súbita nos níveis de Hb, sendo a detecção precoce crucial, e a transfusão seguida de esplenectomia eletiva geralmente é exigida (BROUSSE, 2012). A colelitíase (cálculos biliares) resulta da taxa acelerada crônica de destruição dos eritrócitos em pessoas com a doença falciforme. O heme dos eritrócitos é metabolizado em bilirrubina, e este excesso de bilirrubina pode formar os cálculos biliares se o metabolismo (conjugação) da bilirrubina estiver deficiente ou esgotado (VASAVDA, 2007).

Além dessas complicações, os indivíduos com doença falciforme também têm uma susceptibilidade aumentada a infecções secundárias, função esplênica alterada (CREARY; WILLIAMSON; KULKARNI, 2007), disfunção renal, hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, retinopatia, úlceras nas pernas e doença pulmonar como asma. A dor crônica causada pela doença falciforme está frequentemente associada com aumento da ansiedade,

depressão, insônia e uma sensação de isolamento e solidão (MATTHIE; JENERETTE, 2015). O acidente vascular cerebral é uma das mais graves complicações da DF, comum em pessoas adultas com a doença, com uma incidência 10 vezes maior do que ocorre em pessoas sem a DF. A recorrência é uma característica dessa complicação (SWITZER et al., 2006; VALADI et al., 2006).

1.3 A DOR NA DOENÇA FALCIFORME E FORMAS DE TRATAMENTO

A dor tem papel importante no organismo, soando como um alarme de que alguma estrutura do corpo está sendo afetada. Esta possui características singulares e manifesta-se de maneira diferenciada em cada pessoa, e isso independe de causa comum relacionada a uma determinada doença (BRASIL, 2015). De acordo com a Associação Internacional para Estudo da Dor (Iasp), ela é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões. A dor é sempre subjetiva e, cada indivíduo aprende a usar este termo por meio de suas experiências (CHAVES, 2004).

A dor faz parte de muitas manifestações presentes nas pessoas com doença falciforme, podendo ser aguda ou crônica. A dor aguda é definida como "dor de início recente e duração limitada provável que geralmente tem uma relação temporal e causal identificável com lesão ou doença". O ponto em que a dor aguda se torna crônica tem sido sugerido em cerca de 12 semanas ou quando a dor já não se acredita que seja devido ao insulto inicial. No que se refere à dor crônica, é comum esta persistir além do tempo de cicatrização de uma lesão e frequentemente pode não haver nenhuma causa claramente identificável. Cada vez mais é reconhecido que a dor aguda e crônica podem representar um *continuum* em vez de entidades distintas (WHITE; KEHLET, 2010; NIRAJ; ROWBOTHAM, 2011). A dor também pode ser classificada de acordo com sua etiologia presumida, sendo considerada dor nociceptiva quando ocorre devido à estimulação de nociceptores por estímulos nocivos, enquanto a dor neuropática é resultante de disfunção do sistema nervoso (KONETI, JONES; 2016).

A sobrevivência mediana de pacientes com a doença falciforme na década de 1970 foi estimada em 20 anos, mas com a implementação de profilaxia antibiótica contra organismos

encapsulados, vacinações, hidroxiureia e melhora no manejo, os pacientes sobrevivem aos 50 e 60 anos na Mundo ocidental (DIGGS, 1973; GARDNER et al., 2016). Porém, a dor continua sendo uma das principais consequências da DF. A fisiopatologia complexa da DF sugere que a dor pode ocorrer via mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos (SMITH et al., 2008; BALLAS; GUPTA; ADAMS-GRAVES, 2012).

Compreende-se que a neurobiologia da dor envolve a transdução, transmissão, modulação e percepção da dor via sistemas somatossensoriais e límbicos (BALIKI; APKARIAN, 2015; PORRECA; NAVRATILOVA, 2017). A primeira etapa é a conversão de um estímulo nocivo, como agentes mecânicos, químicos, térmicos e outros agentes algôgenicos, em um impulso nervoso elétrico na forma de um potencial de ação. Os potenciais de ação propagam-se através das fibras nervosas aferentes primárias, cujos corpos celulares no gânglio da raiz dorsal da medula espinhal fazem sinapse com os neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal (TRAN; GUPTA; GUPTA, 2017).

Os neurônios de segunda ordem são responsivos aos insumos nocivos das fibras A- δ e C e aos insumos não-nocivos das fibras A- β . As fibras A- δ respondem a estímulos mecânicos e térmicos e são responsáveis por dores agudas, como as que podem ser provocadas pelas crises vasooclusivas da doença faciforme. As fibras C respondem a uma ampla gama de estímulos, incluindo estímulos térmicos, mecânicos e químicos, produzindo dor lenta e de longa duração. Já as fibras A- β carregam a sensação de toque; a ativação dessas fibras pode suprimir a dor (como massagear uma área dolorida para aliviar a dor) (TRAN; GUPTA; GUPTA, 2017).

Com relação à dor crônica, esta ocorre em uma proporção significativa de pacientes com DF e aumenta com a idade (SMITH et al., 2009; MCCLISH et al., 2017). A etiologia da dor crônica na DF não é clara. Porém, as causas de dor crônica subjacente incluem hiperalgesia prolongada após crises vasooclusivas, dor em órgão específico, como na necrose avascular, e hiperalgesia induzida por opióides (DAMPIER et al., 2017). Outras fontes de dor crônica na DF incluem infarto ósseo, úlceras nas pernas e osteomielites crônicas (WARE et al., 2017). O aumento do estresse oxidativo e interações neuroimunes podem contribuir para hiperexcitabilidade neuronal e dor crônica, caminhos que podem fornecer alvos para novas estratégias terapêuticas. Simultaneamente, o estresse psicossocial, o comprometimento cognitivo, o distúrbio do sono e os fatores patobiológicos, incluindo a inflamação, que

existem na DF, contribuem para a manutenção e o exagero da dor crônica (TRAN; GUPTA; GUPTA, 2017).

Outro fator importante é que as fibras C em seu estado ativado liberam neuropeptídeos vasoativos e pró-inflamatórios, incluindo substância P (SP) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que estimulam a vasodilatação arteriolar e a permeabilidade vascular. SP e CGRP são transportados para neurônios de segunda ordem que também contribuem para a sensibilização central e levam à sensibilização periférica ao serem liberados às fibras nervosas periféricas. Esses neuropeptídeos vasoativos e pró-inflamatórios podem promover disfunção vascular, aumentando a permeabilidade vascular, bem como a ativação nociceptora, contribuindo para múltiplas características da DF, incluindo a dor (VICENT et al., 2013; VICENT et al., 2016).

As mulheres com doença falciforme sofrem dor aguda e crônica, com crises de dor ocorrendo mais frequentemente com a gravidez, geralmente no terceiro trimestre e no período pós-parto. As crises de dor na doença falciforme ocorrem como resultado de série complexa de insultos decorrentes da oclusão capilar pelas células falciformes, dificultando a oxigenação adequada dos tecidos do corpo, tendo como resultado a isquemia, e desencadeando a via nociceptiva da dor (SMITH, 2014).

A frequência e a gravidade das crises variam consideravelmente de paciente para paciente, e em um mesmo paciente, modificando-se bastante em diferentes períodos da vida. Essas crises de dor em geral duram de 4 a 6 dias, e podem persistir por semanas (BRASIL, 2012). Situações de infecção, desidratação e tensão emocional de qualquer natureza são possíveis fatores desencadeantes dessas crises (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Nas pessoas com doença falciforme, a dor pode gerar ansiedade, depressão, comportamento agressivo e medo, uma vez que sendo uma doença crônica, as afasta do convívio social e produtivo diante das repetidas crises de dor que levam as inúmeras internações. Diante dessa situação, o desafio para a equipe de saúde é identificar alterações indiretas importantes, que denotem a presença da dor e minimizem, ao máximo, o sofrimento das mulheres com doença falciforme. Sendo assim, a avaliação é extremamente importante na compreensão da dor, na identificação de sua etiologia e na avaliação do seu impacto sobre a vida da mulher (BRASIL, 2015).

As crises de dor são de difícil tratamento e a conduta adequada depende da gravidade da dor e da presença ou não de outras complicações associadas. Os eventos de dor aguda que geralmente acometem as extremidades, tórax e costas, são a causa mais comum de hospitalização em pessoas com DF. No entanto, a maioria desses eventos é administrada em casa com anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) ou analgésicos opióides orais, sem o envolvimento de serviços de saúde (BALLAS; GUPTA; ADAMS-GRAVES, 2012). Quando esse manejo domiciliar com analgésicos orais, hidratação e repouso é ineficaz, recomenda-se uma triagem rápida com administração oportuna de opióides. O tratamento inicial em uma unidade ambulatorial, comparado a uma sala de emergência, diminui drasticamente a hospitalização (LANZKRON et al., 2015).

As regras básicas no tratamento dessas complicações são: a) procurar e tratar agressivamente o fator desencadeante, principalmente infecções; b) hidratação adequada por via oral ou endovenosa; c) utilização adequada de analgésico para aliviar a dor. Em casos de dor leve ou moderada, o tratamento pode ser ambulatorial, mas muitos casos necessitam de internação devido à gravidade do episódio doloroso. Paracetamol, ácido acetil-salicílico, dipirona e ibuprofeno, são os analgésicos mais utilizados para controle da dor. Frequentemente, são necessários opióides que incluem codeína, tramadol e morfina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). É necessário tratar prontamente a dor; reduzir o medo e a ansiedade garantindo suporte psicológico; retirar a causa desencadeante; estimular a ingestão oral de líquidos; estimular o repouso; evitar mudanças bruscas de temperatura; realizar aquecimento das articulações acometidas; realizar transfusão de concentrado de hemácias somente nos casos de queda maior do que 20% da Hb em relação ao valor basal do paciente; se a dor não for controlada com analgesia, utilizar anti-inflamatório, como diclofenaco oral na dose de 1mg/kg/dose 8/8 h e fazer reavaliação periódica (BRASIL, 2012). Estes cuidados são essenciais para possibilitar a resolução do quadro clínico de dor apresentado pelas pessoas com doença falciforme.

Além dessas formas de tratamento, a partir de 1995, a hidroxiureia (HU) tornou-se o primeiro medicamento que, comprovadamente, previne complicações da DF. Esse fármaco aumenta os níveis da HbF, além de diminuir o número dos neutrófilos e das moléculas de adesão dos eritrócitos (BRASIL, 2012; CHATURVEDI; DEBAUN, 2016). Dessa forma, reduz os fenômenos inflamatórios e de vaso-oclusão. Na prática, os efeitos já são observados nas primeiras semanas, com o aumento de reticulócitos repletos de Hb F e diminuição da viscosidade sanguínea. Observa-se também que a terapia com HU está associada ao aumento

de produção intravascular e intraeritrocitária de óxido nítrico, o que facilita a vasodilatação. A HU, agente quimioterápico, teve impacto positivo na sobrevida das pessoas com DF, com redução de crise vaso-oclusiva, de hospitalização e internação, melhorando a sua qualidade de vida (BRASIL, 2012; BRAWLEY et al., 2008). No entanto, a HU não é recomendada para uso em gravidez devido ao potencial de efeitos teratogênicos (PHILLIPS; BOYD, 2017).

1.4 MULHERES GRÁVIDAS COM DOENÇA FALCIFORME NO CONTEXTO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE NO BRASIL

As políticas de atenção à saúde das mulheres foram elaboradas a partir de amplas e complexas discussões, trazendo grandes contribuições para o processo de transformação no paradigma da saúde da mulher. Processo este que é dinâmico e acompanha as transformações da sociedade, além de trazer consigo um avanço singular na busca da saúde da mulher (FREITAS et al., 2009).

Na população brasileira, a saúde da mulher foi incorporada às políticas nacionais de saúde nas primeiras décadas do século XX, sendo restrita, nesse período, às demandas relativas à gravidez e ao parto. Os programas materno-infantis existentes, construídos nas décadas de 1930, 1950 e 1970, tinham um foco restrito sobre a mulher, baseado em sua especificidade biológica e no seu papel social de mãe e doméstica, responsável pela criação, pela educação e pelo cuidado com a saúde dos/as filhos/as e demais familiares (BRASIL, 2011).

No contexto do movimento feminista brasileiro, esses programas foram intensamente criticados pela perspectiva reducionista com que tratavam a mulher, que tinha somente acessibilidade a determinados cuidados de saúde no ciclo gravídico- puerperal, ficando sem assistência na maior parte de sua vida. Esse movimento de mulheres tinha forte atuação no campo da saúde e trouxe contribuições para a inclusão na agenda da política nacional, de questões, até então, relegadas ao segundo plano, por serem consideradas restritas ao espaço e às relações privadas (BRASIL, 2011).

Historicamente, fazendo-se uma análise das políticas públicas de saúde da mulher no Brasil, se revela que, até a década de 1970, priorizou-se a saúde materno-infantil. Destacam-

se nesse período documentos importantes, como: Diretrizes Gerais da Política Nacional de Saúde Materno-Infantil, que instituía a criação de programas voltados para a assistência ao parto, puerpério e à gravidez de risco; Programa de Saúde Materno-Infantil (PSMI), com foco na relação entre a nutrição infantil, gestantes, puérperas, parturientes e mulheres em idade fértil; e o Programa de Prevenção da Gravidez de Alto Risco, com a finalidade de prevenir as gestações de alto risco (BRASIL, 1975).

No entanto, a partir dos anos 1980, as políticas de saúde da mulher ampliam o enfoque gravídico, privilegiando a saúde integral com a criação do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), visando à inclusão da assistência à mulher desde adolescência até a terceira idade, respeitando e comprometendo-se com os seus direitos (NAGAHAMA; SANTIAGO, 2006).

Esse novo programa para a saúde da mulher incorporava ações educativas, preventivas, de diagnóstico, tratamento e recuperação, englobando a assistência, em todas as fases da vida, na clínica ginecológica, no pré-natal, parto e puerpério, no climatério, em planejamento familiar, Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), câncer de colo de útero e de mama, além de outras necessidades identificadas a partir do perfil da população de mulheres (BRASIL, 1984).

O PAISM introduziu como princípios e diretrizes as propostas de descentralização, hierarquização e regionalização dos serviços, bem como a integralidade e a equidade da atenção, num período em que, paralelamente, no âmbito do Movimento Sanitário, se concebia o arcabouço conceitual que daria suporte a formulação do Sistema Único de Saúde (SUS) ((BRASIL, 2011).

Desta forma, o processo de construção do SUS teve grande influência sobre a implementação do PAISM, que apresenta especificidades no período de 1984 a 89 e na década de 90, sendo influenciado, a partir da proposição do SUS, pelas características da nova política de saúde, pelo processo de municipalização e principalmente pela reorganização da Atenção Básica (AB) (BRASIL, 2012).

Na área da saúde das mulheres, ficou determinado para os municípios a garantia das ações básicas mínimas de pré-natal e puerpério, planejamento familiar e prevenção do câncer de colo uterino. Com a finalidade de garantir a acessibilidade às ações de maior

complexidade, previu-se a conformação de sistemas funcionais e resolutivos de assistência à saúde, por meio da organização dos territórios estaduais (COELHO, 2003).

Após duas décadas, em 2004 o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PNAISM), que incorporava um enfoque de gênero, integralidade e promoção da saúde como princípios norteadores, buscando consolidar avanços no campo dos direitos sexuais e reprodutivos, dando enfoque na melhoria da atenção obstétrica, no planejamento familiar, na atenção ao abortamento inseguro e no combate à violência doméstica e sexual (BRASIL, 2004).

Do PAISM até a implementação da PNAISM, reflexões foram necessárias para que a sociedade entendesse o conceito da mulher contemporânea, livre, independente e com plenos poderes de exercer suas capacidades nos vários contextos sociais, sob o amparo da Constituição, como o direito de vivenciar sua sexualidade e optar pela não maternidade (BRASIL, 2004).

A assistência à saúde das mulheres com doença falciforme, durante o período gestacional, no Brasil, foi e é regido pelas diretrizes e normas contidas na PNAISM e nos Programas mencionados. O governo do estado brasileiro tem investido na construção de políticas e programas com o objetivo de fornecer atendimento adequado à mulheres e homens com doença falciforme, em todo o seu ciclo de vida.

Nessa perspectiva, no ano de 1996, em resposta às demandas dos movimentos sociais, aconteceu a primeira iniciativa do governo federal no que se refere a implementação de uma política voltada para a população negra com a criação do Grupo de Trabalho Interministerial pela Valorização da População Negra (GTI). A partir do subgrupo de Saúde, fruto da parceria com Ministério da Saúde, o GTI desenvolveu, em abril do mesmo ano, uma mesa redonda com o objetivo de debater e identificar os principais problemas de saúde que afetam esta população (MACEDO, 2006).

Os participantes dessa mesa redonda apresentaram uma proposta de criação, em nível nacional, do Programa de Anemia Falciforme (PAF), cujo objetivo era ofertar diagnóstico neonatal às crianças recém-nascidas, prestar assistência às pessoas com doença falciforme, incentivar a ampliação dos serviços de diagnóstico e tratamento, dentre outras ações (MACEDO, 2006). Porém, o PAF alcançou resultados incipientes no que se refere à assistência qualificada à saúde das pessoas que têm a doença falciforme e seus familiares.

No ano de 2001, a doença falciforme começou novamente a ter apoio político, no Ministério da Saúde, através da Secretaria de Assistência à Saúde, que empenhou-se na reavaliação da Triagem Neonatal no SUS, o que resultou na publicação da portaria ministerial (Portaria GM/MS n.º 822, de 6 de junho de 2001) que criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (BRASIL, 2001). Esse programa tem como meta principal a prevenção e redução da morbimortalidade provocada pelas patologias triadas, entre as quais está a doença falciforme. Esse programa visa a detecção precoce, tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes diagnosticados.

Araujo (2007) afirma que o diagnóstico precoce através da triagem neonatal e a inclusão das pessoas com diagnóstico num programa de atenção integral podem mudar a história natural da doença no nosso país. A assistência multiprofissional com foco no cliente, descentralizada, com ações organizadas e de eficácia comprovada na prevenção, integrada ao modelo SUS, humanizada, com abordagem holística e na filosofia do desenvolvimento do autocuidado, são elementos que compõem a atenção integral.

Já a partir de março de 2005, a Secretaria Municipal de Saúde do município de Salvador iniciou a implantação do Programa de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme de Salvador (PAPDF), que estava de acordo com as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF) e outras Hemoglobinopatias e com a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra, levando-se em conta a diversidade racial da população e contribuindo para a promoção da equidade na atenção à saúde.

Em 16 de agosto de 2005, foi publicada a portaria de número 1.391, que instituiu no âmbito do SUS, as diretrizes para a PNAIPDF e outras Hemoglobinopatias: promoção da garantia do seguimento das pessoas diagnosticadas com hemoglobinopatias pelo PNTN; promoção da garantia da integralidade da atenção; a instituição de uma política de capacitação de todos os atores envolvidos que promova a educação permanente; promoção do acesso à informação e ao aconselhamento genético aos familiares e às pessoas com a doença ou o traço falciforme; promoção da integração da PNAIPDF e outras Hemoglobinopatias com o PNTN; promoção da garantia de acesso aos medicamentos essenciais; e estimulação da pesquisa (BRASIL, 2005). Desde a aprovação da (PNAIPDF) os avanços quanto à acessibilidade dessa população aos serviços e a descentralização das ações especializadas para assistência focada em suas prioridades tinha se mostrado de forma tímida no estado da Bahia, havendo uma concentração dessas atividades na capital do Estado (ARAÚJO et al., 2013).

Já em 2011, a Presidente da República, Dilma Roussef, propôs e o Ministério da Saúde formulou e implantou uma rede de cuidados com vistas a qualificar a atenção obstétrica e neonatal no país, denominado de Rede Cegonha. De acordo com Ratter (2014) a implantação dessa rede representou um avanço no sentido de proteção integral ao processo de gestação-parto-nascimento-puerpério e início da vida, tanto em termos da gestão do cuidado, como da gestão do sistema, fazendo parte de uma política nacional ampliada de atenção integral à saúde das mulheres e das crianças. Nesse mesmo ano foi publicada uma Nota Técnica do Ministério da Saúde de número 35 que regulamentou a exigência do exame diagnóstico da doença falciforme, Eletroforese de Hemoglobina, nos Exames de Pré- Natal – Rede Cegonha (BRASIL, 2011).

Santos (2015) afirma que é extremamente importante a inserção da eletroforese de hemoglobina no pré-natal, uma vez que, no Brasil, homens e mulheres chegam à idade adulta sem diagnóstico da doença. Além disso, a oferta de diagnóstico da doença falciforme no pré-natal possibilitará a ampliação dos direitos reprodutivos das mulheres que, não sendo diagnosticadas, correm o risco de complicações na gestação e parto pela falta da atenção qualificada. Nos casos de mulheres com diagnóstico de traço falciforme, cujo companheiro tenha também esta condição e, não o sabendo, vir a ter uma gestação sem conhecimento da sua condição genética.

Recentemente, foi aprovada a Política Estadual de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme, por meio da Resolução número 10/2018, em 6 de setembro de 2018 (BRASIL, 2018), com a finalidade de garantir as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços no estado baiano. Essa nova política segue as diretrizes já estabelecidas nacionalmente e deve direcionar a rede de atenção para as nove macrorregiões de saúde da Bahia, melhorando a acessibilidade das pessoas com a doença aos serviços de saúde, tratamento e assistência adequada para garantir seu completo bem-estar e melhora da qualidade de vida.

1.5 GESTAÇÃO DE ALTO RISCO EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

A gestação é um fenômeno fisiológico e deve ser vista pelas gestantes e equipes de saúde como parte de uma experiência de vida saudável incluindo mudanças dinâmicas do

ponto de vista físico, social e emocional. Porém, trata-se de uma situação limítrofe que pode resultar em riscos tanto para a mãe quanto para o feto e há um determinado número de gestantes que, por características individuais, tem maior probabilidade de evoluir desfavoravelmente, sendo estas denominadas de “gestantes de alto risco” (BRASIL, 2012).

De acordo com Soma-Pillary et al. (2016), a gravidez pode ser desafiadora mesmo para mulheres saudáveis, e alterações fisiológicas associadas à gravidez agravam a risco para uma mulher com doença falciforme. O estado de gravidez promove adaptações em praticamente todos os sistemas corporais que são necessários para acomodar e apoiar o desenvolvimento fetal e preparar o corpo para o parto e nascimento.

A gestação em mulheres com doença falciforme é considerada de alto risco e é associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade materna e fetal (KUU; CAUGHEY, 2016). Durante a gestação, ocorrem alterações fisiológicas no volume sanguíneo e na hemostasia. O conhecimento dessas alterações é essencial, tendo em vista que são capaz de potencializar a ocorrência de problemas hematológicos na gestação, como anemias, hemorragias e tromboembolismo. A DF pode influenciar desfavoravelmente a evolução da gestação (BRASIL, 2015).

O aumento da frequência e da gravidade das crises dolorosas e das infecções ocorrem durante a gravidez de mulheres com doença falciforme. Os riscos materno-fetais incluem elevação das crises vaso-oclusivas no pré e no pós-parto, infecções no trato urinário, complicações pulmonares, anemia, pré-eclâmpsia e até óbito. Com relação às complicações fetais, observam-se partos pré-termo, restrição do crescimento intrauterino devido à vaso-oclusão placentária, sofrimento fetal durante o trabalho de parto e no parto, além do aumento da taxa de mortalidade perinatal (BRASIL, 2015).

De acordo com Araújo (2007), durante o período gestacional nas mulheres com DF, o risco de pré-eclâmpsia e trombose venosa profunda é aumentado. A oclusão de vasos sanguíneos da placenta, com rígidas hemácias deformadas, pode causar abortos de repetição e óbito fetal intrauterino. Apresentam também maior risco de ruptura da placenta, oligodramnia e parto cesáreo (KUU; CAUGHEY, 2016).

As mulheres com DF também sofrem com dor aguda e crônica, com crises de dor (também denominadas vaso-oclusivas) ocorrendo mais frequentemente com a gravidez, particularmente no terceiro trimestre e no período pós-parto. Essas crises ocorrem como

resultado da oclusão capilar pelas células falciformes (SMITH, 2014). É necessário que os fatores precipitantes mais frequentes das crises álgicas sejam afastados, como desidratação, exposição ao frio, exercícios físicos extenuantes e estresse (ZANETTE, 2007). Além disso, é importante também estar atento às infecções, pois a bacteriúria, sintomática ou não, pode levar ao desencadeamento das crises falcêmicas (BRASIL, 2015).

As alterações vasculares durante a gravidez induzem um efeito fisiológico ou anemia dilucional, resultado de um aumento no volume plasmático associado a um aumento mais lento da massa de hemácias. A combinação de anemia fisiológica e anemia hemolítica da doença falciforme resulta em uma diminuição acentuada da hemoglobina e pode causar piora dos sintomas. Além disso, o débito cardíaco aumenta durante a gravidez, assim como o volume sistólico, potencialmente comprometendo a estabilidade cardiovascular em mulheres com doença falciforme, principalmente, se as mulheres têm doença hipertensiva pulmonar preexistente. A gravidez induz um estado de hipercoagulabilidade com aumentos nos fatores VIII, IX e X, bem como o fibrinogênio. Sendo assim, as mulheres com doença falciforme têm um risco elevado de eventos tromboembólicos durante a gravidez (JAMES, 2014).

Com relação as alterações no sistema renal, incluem aumento da taxa de filtração glomerular e da vascularização renal; dilatação do sistema coletor, que predispõe as gestantes a hidronefrose; e infecção do trato urinário. No que se refere às mulheres com doença falciforme, estas possuem um risco maior de infecção e são, portanto, mais suscetíveis à infecção do trato urinário (ROGERS; MOLOKIE, 2010).

Além disso, conforme aponta Andemariam e Browning (2013), na gravidez, há aumento da demanda por oxigênio para satisfazer as necessidades da placenta e do feto em crescimento. Ocorre uma elevação da posição do diafragma, levando a uma diminuição na capacidade residual funcional. Assim, as gestantes com doença falciforme que já estão expostas a baixos estados de oxigênio devido ao quadro de anemia hemolítica, apresentam um aumento da demanda de oxigênio na gravidez que pode causar exacerbação da doença falciforme.

Em decorrência das complicações supracitadas, a gestação em mulheres com doença falciforme é considerada de alto risco, em que a gestante e/ou o feto tem maior probabilidade de terem a saúde comprometida e a sua vida em risco em percentagem elevada em comparação com as demais mulheres. A não realização do pré-natal, por si só, pode ser considerado um fator de risco para qualquer gestação (XAVIER et al., 2013).

Nesse sentido, o acompanhamento através da assistência pré-natal de alto risco torna-se essencial, uma vez que visa interferir no curso de uma gestação que possui elevada chance de ter um resultado desfavorável, de maneira a reduzir o risco ao qual estão expostos a gestante e o feto, ou minimizar suas possíveis consequências adversas. É importante que a equipe de saúde responsável pelo cuidado a essas mulheres esteja preparada para enfrentar quaisquer fatores que possam afetar de forma adversa a gravidez, sejam eles clínicos, obstétricos, ou relacionados a aspectos socioeconômico ou emocional (BRASIL, 2012; XAVIER et al., 2013).

Apesar das mulheres com doença falciforme estarem sujeitas a riscos durante o período gestacional, isso não as impede de almejar a gravidez. No entanto, os serviços e profissionais de saúde estão ainda pouco preparados para cuidar dessas mulheres, principalmente durante a gestação, o que pode contribuir para aumentar a insegurança e o medo que elas experimentam nessa fase da vida (XAVIER et al., 2013).

É importante que a gestante seja sempre informada sobre as condições de sua gestação e orientada quanto aos comportamentos e atitudes que deve tomar para melhorar sua condição de saúde, bem como sua família, companheiro(a) e pessoas de convivência próxima, que devem ser preparados para garantir um suporte adequado a esta gestante (BRASIL, 2012).

Alayed e colaboradores (2016) reforçaram em seu estudo o impacto da doença falciforme em resultados maternos e fetais, apontando como recomendação a necessidade de se estabelecer uma adequada vigilância obstétrica com abordagem multidisciplinar. Além disso, apontaram que a crise de dor desenvolvida na gravidez pelas mulheres com doença falciforme é um importante preditor de resultados adversos com um aumento de dezesseis vezes na mortalidade materna. Devido a essa situação, recomendam que a prevenção da ocorrência de crise de dor deve ser uma prioridade.

Sendo assim, faz-se necessário que o acompanhamento do pré-natal seja diferenciado e iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente em serviços com equipes capacitadas para reduzir a incidência das complicações, assegurando tratamento adequado, reduzindo assim a mortalidade materna e perinatal (BRASIL, 2015), e melhorando a sua qualidade de vida.

1.6 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA DOENÇA FALCIFORME

O hemograma fornece informações complementares por meio dos índices hematimétricos e da contagem leucocitária, que são importantes na evolução da doença. A doença falciforme é considerada grave quando o RDW (índice relacionado ao tamanho eritrocitário) está acima de 19%. Frequentemente, há leucocitose (aumento leucocitário), às vezes com desvio à esquerda, alteração que nem sempre está relacionada a processo infeccioso, podendo ser observada mesmo na fase estável (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Pode ocorrer leucocitose com neutrofilia (relacionada à infecção e trombos) durante as crises vasooclusivas (BATISTA; ANDRADE, 2008).

Essas alterações no volume eritrocitário culminam no desequilíbrio da relação desidratação/hidratação do eritrócito. Células com concentração de hemoglobina corpuscular média elevada, ou células densas, apresentam baixa afinidade pelo oxigênio, pouca deformabilidade, alta viscosidade, alta propensão à formação de polímeros de HbS na desoxigenação e menor sobrevida. Sendo assim, a concentração de HbS é fator determinante do início e da progressão da falcização, a habilidade do eritrócito é de manter sua hidratação, e conseqüente volume intracelular, sendo importante na fisiopatologia da doença falciforme (FIGUEIREDO, 2007).

Com relação aos níveis de hemoglobina, as pessoas com doença falciforme na fase estável variam entre 6 a 10 g/dL. De uma maneira geral, a anemia é normocrômica e normocítica, embora os níveis de reticulócitos sejam elevados (entre 5 e 20%). Os reticulócitos (células jovens) e a bilirrubina indireta também se elevam, assim como em qualquer anemia hemolítica (BATISTA; ANDRADE, 2008). Na doença falciforme, o aumento dos reticulócitos indica atividade proliferativa compensatória da medula óssea frente ao aumento de hemólise (ARAI et al., 2011). Eventualmente, podem ser identificados eritroblastos circulantes. Ocasionalmente, pode ocorrer deficiência de ferro em pacientes com doenças falciformes, que também pode levar à hipocromia e à microcitose (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Com a menor sobrevida das hemácias falciformes na DF, ocorre o aumento dos níveis séricos de bilirrubina, à custa de bilirrubina indireta, sendo frequente a presença de icterícia. Esta pode exacerbar-se em situações de aumento da taxa de hemólise, o que se confirma

laboratorialmente pela diminuição dos níveis de hemoglobina e o aumento nos números de reticulócitos (BRASIL, 2012). De acordo com Traina e Saad (2007), a elevação de bilirrubinas, LDH e TGO podem ser atribuídas ao processo de hemólise que ocorre nos paciente com DF. No entanto, alterações nos níveis plasmáticos de TGP são os melhores indicadores laboratoriais de lesão hepática crônica em pessoas com DF.

No que se refere ao parâmetro plaquetário, a contagem de plaquetas está em geral elevada, podendo atingir até 1.000.000/ μ L. Provavelmente, tanto a leucocitose quanto a trombocitose estão associadas à hiperplasia de medula óssea em pacientes com hipofunção esplênica, além do estado inflamatório crônico. As provas de coagulação são normais durante a fase estável, mas, durante os episódios vaso-oclusivos, alguns testes podem apresentar alterações características de hipercoagulabilidade. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Plaquetopenia (deficiência de plaquetas, índice abaixo do normal) pode ocorrer em quadros de seqüestro esplênico, que consiste no afoiçamento das hemácias do baço levando à retenção do sangue, diminuindo os níveis de hemoglobina, causando palidez e dor. (BATISTA; ANDRADE, 2008).

É importante que os exames laboratoriais sejam realizados de forma periódica. Em se tratando da parte hematológica, o hemograma e a contagem de reticulócitos normalmente são solicitados em todas as consultas e os demais exames tais como, provas de função renal e hepática, ferritina e exames da coagulação devem ser realizados anualmente. De acordo com a gravidade clínica, que é variável, faz-se necessário o acompanhamento integral dos pacientes objetivando tanto a prevenção como o tratamento das complicações (MATOS, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

A DF é caracterizada por hemólise crônica, infecções de repetição e oclusões vasculares recorrentes, as quais causam crises de dor e podem resultar em lesão orgânica crônica.

O conhecimento das alterações fisiológicas que ocorrem ao longo da gestação é essencial, pois elas são capazes de potencializar a ocorrência de problemas hematológicos como anemias, hemorragias e tromboembolismo. Estes problemas têm impacto ainda maior no caso da DF, influenciando de maneira desfavorável a evolução da gestação, que já é considerada de alto risco.

Considerando que a gravidez pode aumentar a frequência e a gravidade das crises de dor, geralmente no terceiro trimestre e no período pós-parto é especialmente importante a realização de um estudo específico sobre as características clínicas e alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos, hepático e hemolíticos de gestantes com DF em estado de crise de dor.

Como não há estudos sobre as crises de dor em gestantes brasileiras com doença falciforme, considerou-se importante a realização deste estudo, com a finalidade de investigar as alterações nos parâmetros laboratoriais e clínicos que ajudem a explicar a frequência e gravidade das crises de dor durante a gestação de mulheres com DF. Os resultados alcançados a partir desse estudo poderão fornecer informações que ajudarão no prognóstico das gestantes com DF, por meio do monitoramento da evolução clínica e laboratorial, contribuindo para a instituição de uma terapêutica mais individualizada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as características clínicas e laboratoriais de gestantes com doença falciforme diante de crises de dor em comparação com mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas, histórico clínico e obstétricas das gestantes com doença falciforme em comparação com mulheres nulíparas com doença falciforme;
- Caracterizar as crises de dor vivenciadas pelas gestantes com doença falciforme em comparação com o grupo de mulheres nulíparas com doença falciforme;
- Determinar a frequência de crises de dor apresentadas pelas gestantes com doença falciforme de acordo com o trimestre de gestação e tipo de hemoglobinopatia;
- Analisar os parâmetros laboratoriais hematológicos, leucocitários, plaquetário, hepático e hemolíticos de gestantes com doença falciforme em estado de crise de dor em comparação com os parâmetros laboratoriais de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo é do tipo observacional, de coorte longitudinal, prospectivo, descritivo, exploratório, com abordagem quanti-qualitativa. A pesquisa tem a finalidade de realizar a observação do fenômeno em estudo acompanhando cada participante por um período de tempo com o intuito de descrever as peculiaridades dessas populações e proporcionar maior conhecimento sobre as características clínicas e laboratoriais de gestantes com doença falciforme diante de crises de dor.

4.2 CENÁRIO DE ESTUDO

O estudo foi realizado em duas instituições de saúde de referência para atendimento a pessoas com doença falciforme: a Maternidade Professor José Maria de Magalhães Netto, referência para o Estado da Bahia no acompanhamento de gestantes com doença falciforme e o Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, referência para a população de pessoas com a doença residentes no município de Salvador. Ambas instituições estão localizadas no município de Salvador, Bahia.

4.2.1 Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto

A Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, situada na Rua Marquês de Maricá, no bairro do Pau Miúdo, foi inaugurada em 2006 e compõe o Sistema Estadual de Referência Hospitalar para atendimento à gestação de alto risco e assistência aos recém-natos que demandam cuidados especiais, seja devido a prematuridade ou por apresentarem algum tipo de doença. O atendimento prestado por este serviço de referência é exclusivamente para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Nessa instituição são oferecidos serviços de pronto atendimento, ambulatório e internação, especializados para o acompanhamento a gestante de alto risco, bem como atenção neonatal e terapia intensiva. Atualmente está sendo gerenciada pelo Instituto Hygia, uma Organização Social (OS) que atua na gestão em saúde, assistência social, educação de forma sustentável, por meio da valorização, promoção e defesa dos bens e direitos humanos, visando o exercício da cidadania.

A Maternidade possui 243 leitos ativos distribuídos em: 31 de Obstetrícia clínica, 93 leitos de Obstetrícia Cirúrgica, 61 leitos de Neonatologia Clínica, 20 leitos de UTI Neonatal, 10 leitos de UTI adulto (especializada para atendimento a gestação de alto risco) e 28 leitos de Cuidados Intermediários Neonatal, além de Ambulatório Especializado, voltado para o pré-natal em gestação de alto risco e acompanhamento de recém-nascidos egressos da UTI Neonatal.

São oferecidos pelos serviços de diagnóstico e terapia da maternidade: agência transfusional, eletrocardiografia, patologia clínica, radiologia convencional, ultrassonografia com doppler e ecocardiograma. Além desses serviços, a instituição dispõe de: centro cirúrgico, centro obstétrico, unidade de recuperação pós-anestésica, central de material esterilizado, banco de leite humano, serviços de almoxarifado, nutrição, arquivo de prontuários, centro de estudos e cartório para recém-nascidos.

4.2.2 Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme

O outro local utilizado como campo de estudo foi o Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, situado na Rua Carlos Gomes, no Centro da Cidade, que foi inaugurado em 28 de novembro de 2013, com o intuito de prestar atendimento multidisciplinar, diagnóstico, prevenção e aconselhamento aos pacientes e familiares através da atuação de 1 hematologista, 1 hematopediatra, 2 enfermeiras, 2 assistentes sociais, 2 nutricionistas, 2 psicólogas e 2 técnicas de enfermagem. Esta instituição está sendo gerenciada atualmente pelo Instituto Médico de Gestão Integrada (IMEGI), uma associação civil de direito privado sem fins lucrativos nem econômicos, que apresenta como missão prestar com excelência serviços de saúde no setor hospitalar, fomentar a produção do conhecimento, preservar a saúde, além de zelar pela segurança e a qualidade de vida das pessoas, a partir de um atendimento profissional, ético, humano e personalizado.

Esse Ambulatório possui 6 consultórios para atendimento com enfermeiras, hematologista, hematopediatra, assistência social e psicologia, além de 1 sala para verificação de sinais vitais e dados antropométricos e coleta de sangue para análise de exames laboratoriais, sob responsabilidade das técnicas de enfermagem. De acordo com as demandas apresentadas pelas pessoas com doença falciforme nas consultas, estas podem ser referenciadas para outros serviços, como a oftalmologia, odontologia, ginecologia, urologia, dentre outros.

4.3 APROXIMAÇÃO AO CENÁRIO DE ESTUDO

No dia 16 de março de 2017 foi enviado o projeto de pesquisa para o Núcleo de Pesquisa e Vigilância Epidemiológica da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto solicitando autorização para a coleta de dados. Foi também encaminhada uma proposta de atividade de extensão intitulada “Práticas educativas em saúde: a enfermagem na promoção do autocuidado de mulheres grávidas com doença falciforme”, registrada no Sistema de Registro e Acompanhamento de Atividades de Extensão (SIATEX) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e coordenado pela professora Silvia Lúcia Ferreira do Centro de Pesquisas e Estudos sobre Mulheres, Gênero, Saúde e Enfermagem (GEM) da Escola de Enfermagem da UFBA. Essa atividade extensionista seria realizada na sala de espera, no dia de atendimento médico às gestantes com doença falciforme.

No que se refere ao processo de solicitação da autorização para a coleta de dados no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, foi feito o encaminhamento do projeto de pesquisa para análise da Subcoordenadoria de Capacitação e Desenvolvimento de Pessoal da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Salvador no dia 26 de dezembro de 2016.

Após análise, autorização e liberação da carta de anuência pelo Núcleo de Pesquisa e Vigilância Epidemiológica e da Subcoordenadoria de Capacitação e Desenvolvimento de Pessoal, o projeto de pesquisa foi submetido, apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/Bahia. A partir disso, teve início a coleta de dados da pesquisa.

Durante as terças-feiras, dia em que ocorre o atendimento às gestantes com doença falciforme, no turno vespertino, foram desenvolvidas atividades de extensão universitária. Essa proposta extensionista teve como objetivo realizar práticas educativas em saúde, como instrumento potencializador para o autocuidado de mulheres grávidas com doença falciforme, acompanhadas no Ambulatório Especializado da Maternidade.

As atividades de educação em saúde foram realizadas com as gestantes com doença falciforme e familiares/acompanhantes que aguardavam a consulta na sala de espera do Ambulatório. Foram desenvolvidas rodas de conversa com minha participação e de estudantes de enfermagem, bolsistas de iniciação científica e extensão do GEM, entre os meses de outubro de 2017 a julho de 2018, com a finalidade de informar e elucidar os principais aspectos da doença falciforme, bem como os cuidados essenciais para o ciclo gravídico-puerperal. A metodologia utilizada foi fundamentada na participação e problematização, buscando a aprendizagem a partir do confronto com as situações reais.

Foram abordadas durante as rodas de conversa temas referentes a tipos de parto; sinais de trabalho de parto; aleitamento materno; cuidados com o corpo e as mamas; cuidados com o recém-nascido; planejamento reprodutivo; imunização; cuidados para evitar complicações decorrentes da doença, principalmente relacionados às crises de dor; importância do acompanhamento no pré-natal de alto risco e na unidade de saúde mais próxima de sua residência; aspectos emocionais da gravidez e do puerpério; alimentação saudável; queixas mais comuns na gestação; dentre outras temáticas.

O desenvolvimento dessa atividade de extensão na sala de espera do ambulatório na maternidade foi bastante produtiva, pois a partir da interação das gestantes com doença falciforme com as estudantes de enfermagem e a pesquisadora foi possível discutir de maneira mais ampla os aspectos relacionados as práticas de autocuidado, estimulando esse público a desenvolver hábitos mais saudáveis, visto que a adoção dessas ações influencia diretamente na melhoria de sua qualidade de vida. É importante ressaltar, que essa atividade foi uma importante estratégia de aproximação ao cenário de estudo, favorecendo a criação de vínculos com profissionais de saúde e gestantes com doença falciforme, antes de iniciar a coleta de dados da pesquisa.

Sendo assim, a sala de espera como estratégia de educação em saúde oportunizou a aproximação com a mulher gestante com doença falciforme, permitindo com que relatasse as suas opiniões, dúvidas, anseios, medos, reconhecendo-a como detentora de saberes, e

tornando-a protagonista de seu processo saúde-doença, ao mesmo tempo em que contribuiu para orientá-la em relação à sua corresponsabilidade em relação as práticas de autocuidado.

Já durante as quintas-feiras e sextas-feiras, dias em que ocorre o atendimento para adultos com doença falciforme, nos turnos vespertino e matutino, respectivamente, foram acompanhadas algumas consultas de enfermagem realizadas com mulheres nulíparas com doença falciforme no Ambulatório Especializado em Doença Falciforme, como forma de aproximação ao cenário de estudo. Nessas consultas tive a oportunidade de contribuir com a coleta de informações contidas na anamnese e realização de exame físico, além do fornecimento de orientações de enfermagem quanto aos cuidados na doença falciforme e de acordo as necessidades das mulheres, sempre acompanhada da enfermeira atuante do referido ambulatório.

Além disso, outra estratégia de aproximação utilizada, foi a minha participação nas reuniões mensais da Associação Baiana das Pessoas com Doença Falciforme (ABADFAL), realizadas em uma Biblioteca Pública no município de Salvador. Essa associação é uma organização social sem fins lucrativos, criada em 2001, quando pessoas com a doença, familiares e profissionais de saúde decidiram se unir e lutar não pela doença, mas sim pelas pessoas com doença falciforme. A organização luta pela conquista dos direitos das pessoas com doença falciforme como a informação adequada, acesso aos serviços de saúde, assistência à saúde de qualidade e, principalmente, a uma vida digna sem preconceitos.

É importante destacar que em cada reunião da associação, as estudantes de enfermagem, bolsistas de iniciação científica e de extensão do GEM, sob a minha tutoria, realizam o “Momento Saúde”. Esse espaço é uma atividade de extensão da Universidade que permite o desenvolvimento de práticas de educação em saúde voltada para o estímulo do autocuidado de pessoas com doença falciforme, através do uso de variadas metodologias participativas como, por exemplo, a construção de murais, painéis, dinâmicas de grupo, dentre outros. A participação nas reuniões com a realização das atividades educativas permitiu a criação de vínculos com as mulheres nulíparas com doença falciforme, integrantes da referida associação e acompanhadas no Ambulatório Especializado em Doença Falciforme, cenário de estudo desta pesquisa.

4.4 PARTICIPANTES DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada com 27 participantes, destas 14 foram gestantes com doença falciforme acompanhadas pelo Pré-natal no Ambulatório da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, para atendimento a gestação de alto risco; e 13 foram mulheres nulíparas com doença falciforme atendidas no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme para acompanhamento de pessoas com Doença Falciforme.

Para a seleção das gestantes com doença falciforme foram utilizados os seguintes critérios de inclusão na pesquisa: ter diagnóstico confirmado de doença falciforme, estar gestante, ser acompanhada pelo Pré-natal do Ambulatório da Maternidade de Referência para atendimento a gestação de alto risco, possuir idade igual ou superior a 18 anos e aceitar participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No entanto, para a seleção das mulheres nulíparas com doença falciforme, foram atendidos os seguintes critérios de inclusão na pesquisa: ter diagnóstico confirmado de doença falciforme, ser nulípara, ser atendida no Ambulatório Municipal Especializado para acompanhamento de pessoas com doença falciforme, possuir idade igual ou superior a 18 anos e aceitar participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As participantes selecionadas conforme os critérios estabelecidos foram identificadas, através do número do prontuário, incluídos no relatório de marcação de consulta do serviço de Obstetrícia e Hematologia, para as gestantes com doença falciforme e mulheres nulíparas com doença falciforme, respectivamente. Foi realizado um contato prévio por telefone com as possíveis participantes, fornecendo informações sobre o objetivo, justificativa e procedimentos referentes a essa pesquisa na instituição que estavam sendo acompanhadas e também foi feita a confirmação do comparecimento a consulta pré-agendada com a especialidade médica.

4.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS

4.5.1 Entrevista estruturada

Os dados foram coletados a partir da entrevista estruturada, no período de outubro de 2017 a julho de 2018, no Ambulatório da Maternidade de Referência e no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, ambos campos de estudo.

A entrevista estruturada é aquela em que o entrevistador segue um roteiro previamente determinado e as perguntas feitas ao indivíduo são preestabelecidas. Ela é realizada de acordo com um formulário construído e é efetuada de preferência com pessoas selecionadas de acordo com um plano (LAKATOS; MARCONI, 2017). Ainda para estas autoras, a entrevista apresenta as seguintes vantagens: pode ser utilizada com todos os segmentos da população; oferece maior oportunidade para avaliar atitudes e condutas; possibilita a coleta de informações mais precisas, permite obter dados que não se encontram em fontes documentais e que podem ser quantificados e submetidos a tratamento estatístico.

Desse modo, para a condução da entrevista foi utilizado um roteiro composto por duas partes: a primeira, destinada a identificar à caracterização sociodemográfica, histórico da doença falciforme e histórico obstétrico (APÊNDICE C); e a segunda, com intuito de avaliar a caracterização das crises de dor (APÊNDICE D).

As entrevistas duraram entre 30 a 45 minutos na avaliação trimestral inicial. Nas avaliações posteriores, o tempo de duração da entrevista variou entre 10 a 20 minutos. As participantes do estudo podiam ver as informações registradas no roteiro contendo as questões da pesquisa, após o término da entrevista, podendo incluir novos aspectos, se fosse da sua vontade.

Foi utilizado na apresentação dos resultados, com relação a classificação da variável idade, o parâmetro de idade preconizado por Brasil (2004) para mulheres em idade reprodutiva, no caso, de 10 a 49 anos. No que se refere a variável idade do diagnóstico da doença falciforme, de acordo com a classificação preconizada por Brasil (2016), é considerado diagnóstico precoce se a triagem neonatal realizada por meio do teste do pezinho, for feita com idade entre 0 a 28 dias de vida; e diagnóstico tardio, se realizado com idade > 28 dias de vida.

Para a variável trimestre de início do pré-natal foram utilizadas as classificações: 1º trimestre (≤ 13 semanas de gestação), 2º trimestre (≥ 14 semanas a < 28 semanas de gestação) e 3º trimestre (≥ 28 semanas de gestação); para a variável número de recém nascidos de acordo com a idade gestacional de nascimento utilizou-se as seguintes classificações: pré-termo (< 37 semanas de gestação), a termo (≥ 37 a < 42 semanas de gestação), pós-termo (≥ 42 semanas de gestação); e para a variável peso de nascimento foram utilizadas as classificações: muito baixo peso ($< 1500\text{g}$), baixo peso ($< 2500\text{g}$), peso adequado (≥ 2500 a $\leq 4000\text{g}$) e macrosomia ($> 4000\text{g}$). Quanto à variável número total de consultas pré-natal, foi considerada o dado preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na qual recomenda que o número adequado seria igual ou superior a 6 consultas. Todas as classificações apresentadas são preconizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

4.5.2 Exames laboratoriais

Foi realizado também nessa pesquisa o acompanhamento dos resultados de exames laboratoriais, no período de outubro de 2017 a julho de 2018.

Os exames laboratoriais analisados nesse estudo foram os seguintes: hemograma completo, contagem de reticulócitos, níveis de bilirrubina total e frações, desidrogenase láctica (LDH), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e transaminase glutâmico-oxalacética (TGO). A ocorrência de crises de dor pode ser influenciada pelas alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos, leucocitários, plaquetário, hepático e hemolíticos. Diante disso, foi escolhido acompanhar a dosagem de marcadores de hemólise, de dano celular e de processos infecciosos, que são exames comumente utilizados para o acompanhamento de pacientes com doença falciforme e também são utilizados para acompanhar as crises de dor.

Na Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto foi feita a coleta de resultados dos exames laboratoriais supracitados através dos registros no prontuário eletrônico, solicitados durante o atendimento das gestantes com doença falciforme no serviço de emergência da Instituição devido a um quadro de crise de dor ou quando a ocorrência da dor seja durante o internamento hospitalar.

No Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, devido ao fato de alguns exames laboratoriais incluídos neste estudo não serem de rotina da Instituição, foi necessário firmar parceria com o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia (LACTFAR) da Universidade Federal da Bahia.

O LACTFAR desenvolve atividades de extensão articuladas com as atividades de ensino e pesquisa. São atendidos em média de 160 pacientes por dia, encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), através do convênio entre a Prefeitura Municipal de Salvador e a Universidade Federal da Bahia, para realização exames de baixa, média e alta complexidade, nas áreas de bioquímica, biologia molecular, imunologia das doenças autoimunes, imunologia das doenças infecciosas, hematologia, parasitologia e toxicologia.

Este laboratório funciona para a Faculdade de Farmácia como um Laboratório Escola, onde os alunos de graduação e de pós-graduação desenvolvem muitas das suas atividades. O Laboratório realiza diagnóstico de doenças endêmicas de relevância para a Saúde Pública do Estado da Bahia, como também, o diagnóstico de outras doenças não endêmicas.

Desse modo, após a realização da entrevista estruturada aplicada pela pesquisadora às mulheres nulíparas acompanhadas no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme, foi coletado no mesmo dia pelas técnicas de enfermagem da Instituição, cerca de 9 mL de sangue para análise dos exames investigados nesse estudo.

As amostras biológicas coletadas foram armazenadas e transportadas pela pesquisadora obedecendo as normas de biossegurança. Essas amostras coletadas foram identificadas e devidamente acondicionadas em uma caixa térmica impermeável e higienizável que continha gelo reciclável para garantir a estabilidade das mesmas até a chegada ao laboratório. Estas foram encaminhadas junto com a requisição de exames em mãos assinadas pelo médico hematologista responsável pelo atendimento no Ambulatório Especializado em Doença Falciforme.

No LACTFAR foi feito o recebimento, cadastramento e análise de amostras biológicas das mulheres nulíparas e entregue a pesquisadora o Protocolo de Entrega de Resultados. Os resultados dos exames laboratoriais foram entregues em média com 20 dias após a data de cadastro, de forma impressa ou através do e-mail cadastrado da pesquisadora. Na data prevista de entrega dos resultados, quando solicitado de forma impressa, a pesquisadora foi diretamente ao laboratório e fez a entrega do Protocolo de Entrega de Resultados. Quando

solicitado por e-mail, foi realizada ligação por telefone pela pesquisadora para o laboratório e fornecido o número da ordem de serviço (OS) contida no Protocolo de Entrega de Resultados de cada mulher nulípara.

4.5.3 Instrumentos para avaliação da dor

Neste estudo, a dor foi avaliada por dois instrumentos distintos: Escala Visual Analógica de Dor (EVA) e Questionário de Dor de *McGill* em sua forma abreviada. A Escala Visual Analógica de Dor é comumente utilizada para avaliar a intensidade da dor em uma escala de 0 (ausência de dor) a 10 (dor intensa ou dilacerante). Já o Questionário de Dor de *McGill* é utilizado para auxiliar o paciente na descrição subjetiva da experiência algica. Utiliza-se de palavras para identificar a dor, sendo particularmente útil para avaliação da dor crônica (CLAYTON, 2012).

A EVA consiste em uma escala unidimensional de intensidade da dor (ROCHA et al, 2011). Já o Questionário de Dor de *McGill* é um instrumento multidimensional que avalia a dor por meio de descritores que o paciente escolhe para expressar a sua dor. Os descritores são divididos em quatro grupos: sensorial discriminativo, afetivo motivacional, avaliativo cognitivo, e miscelânea. O índice numérico de descritores é o número de palavras escolhidas pelo paciente para caracterizar a sua dor, sendo, no máximo, uma palavra de cada subgrupo com o valor máximo de 20. Já o índice de dor é calculado pela somatória dos valores de intensidade de cada descritor, tendo este o máximo de 78. Além disso, este instrumento conta com um diagrama corporal para melhor localização da dor (MARTINEZ, 2011).

No trimestre de estudo, foi feita a avaliação das participantes com aplicação da EVA e do Questionário de Dor de *McGill* com a finalidade de elaborar uma caracterização das crises de dor, bem como identificar a forma de tratamento utilizada para controle dessa situação clínica e se houve a necessidade de busca do serviço de emergência ou de internamento hospitalar.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares Graph Pad Prism* versão 6, *SPSS (Statistical Package for Social Science)* versão 22, e programa Excel versão 2010. A análise descritiva se apresenta como frequência relativa em percentagem ou média \pm desvio padrão. A análise estatística foi conduzida utilizando o teste exato de Fisher para análise das associações entre as variáveis selecionadas; e teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn para as variáveis não paramétricas. O teste não-paramétrico de Kruskal Wallis foi utilizado para comparar os valores médios das variáveis quantitativas discretas e contínuas entre quatro grupos. Posteriormente, foi realizado o teste de comparação múltipla de Dunn com a finalidade de identificar quais pares de grupos diferiam entre si. Nessa análise foi determinado o grupo de nulíparas com doença falciforme como grupo controle. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo atendeu à Resolução número 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que refere sobre a ética na pesquisa com seres humanos, recomendando o seguimento dos fundamentos éticos e científicos como a obtenção do consentimento do participante da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a ponderação entre os riscos e benefícios tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, a garantia de que danos previsíveis serão evitados e a relevância social da pesquisa (BRASIL, 2016).

O projeto de pesquisa foi encaminhado via Plataforma Brasil ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz (Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ-Bahia). Após apreciação pelo CEP, o projeto de pesquisa foi aprovado sob número do parecer 2.117.084 e foi iniciado o contato com as participantes do estudo.

Todas as participantes da pesquisa foram informadas sobre os objetivos e contribuições da pesquisa, bem como o anonimato e sigilo das informações e a liberdade de decidir não participar do estudo, e também desistir em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer dano pessoal. Posteriormente, após consentimento verbal da aceitação em participar da pesquisa, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, uma cópia para a participante do estudo e outra para a pesquisadora, conforme proposta no APÊNDICE A e B.

As entrevistas foram realizadas em um consultório, em ambiente privativo, tanto no Ambulatório da Maternidade de Referência como no Ambulatório Especializado em Doença Falciforme, a fim de assegurar a privacidade das participantes. As participantes foram informadas que podiam ver as informações registradas no roteiro contendo as questões da pesquisa, após o término da entrevista, podendo incluir novos aspectos, se fosse da sua vontade.

Todo o material coletado na pesquisa será arquivado durante cinco anos pela pesquisadora, sob responsabilidade do Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), a qual esse estudo é vinculado, conforme recomendações da Resolução número 510/2016 (BRASIL, 2016).

A pesquisadora deve estar sempre atenta aos riscos que a pesquisa possa acarretar aos participantes em decorrência dos seus procedimentos, devendo para tanto serem realizadas medidas de precaução e proteção, a fim de evitar danos ou atenuar seus efeitos (BRASIL, 2016). No caso de algum dano a participante decorrente da participação nessa pesquisa, a exemplo, riscos associados com a coleta de sangue que incluem: dor no local da punção, equimose (mancha arroxeadada na pele), tontura e, raramente, síncope (desmaio) e infecção no local da punção; a participante teve direito à assistência gratuita, imediata, sendo assegurada as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral, e orientação, conforme o caso.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES

Foram entrevistadas 27 mulheres com doença falciforme, sendo destas 13 nulíparas e 14 gestantes, acompanhadas no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme e no Ambulatório da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, respectivamente. A análise dos dados possibilitou caracterizar a situação sociodemográfica, histórico da doença falciforme e histórico obstétrico das participantes, apresentados a seguir.

5.1.1 Caracterização sociodemográfica

Foi estabelecido um perfil das participantes de acordo com as informações relacionadas a idade, estado civil, raça/cor, religião, município de naturalidade e de residência, grau de instrução, ocupação, renda familiar, tipo de hemoglobinopatia e idade ao diagnóstico.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto à idade, estado civil e raça/cor.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)	p valor
Idade (em anos)			
≥ 18 a ≤ 49 anos	11 (84,6)	14 (100,0)	0,2222*
> 49 anos	2 (15,4)	-	
Estado civil			
Solteira	11 (84,6)	7 (50,0)	0,1032*
Outros	2 (15,4)	7 (50,0)	
Raça/cor			
Preta	9 (69,2)	9 (64,3)	1,0000*
Parda	4 (30,8)	5 (35,7)	
Total	13 (100,0)	14 (100,0)	

* Teste de Fisher

A idade variou entre 18 e 53 anos nas mulheres nulíparas com doença falciforme, e entre 18 e 37 anos nas gestantes com doença falciforme. Conforme se verifica na tabela 1, a maioria das mulheres nulíparas com doença falciforme e todas as gestantes com doença falciforme, encontram-se em idade reprodutiva, ou seja, dentro da faixa etária de 10 a 49 anos.

No que se refere ao estado civil, a tabela 1 mostra que 11 mulheres nulíparas com doença falciforme (84,6%) e 7 gestantes com doença falciforme (50,0%), são solteiras.

Com relação aos dados referentes à raça/cor, 9 das mulheres nulíparas com doença falciforme (69,2%) se autodeclararam pretas e 4 pardas (30,8%). Já as gestantes com doença falciforme, 9 se autodeclararam pretas (64,3%) e 5 pardas (35,7 %) (Tabela 1). Nenhuma das participantes se autodeclarou brancas, amarelas ou indígenas.

Tabela 2. Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto à religião, município de naturalidade e de residência.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)	p valor
Religião			
Tem religião	10 (76,9)	12 (85,7)	0,6483*
Não tem religião	3 (23,1)	2 (14,3)	
Município de naturalidade			
Salvador	11 (84,6)	6 (42,9)	0,0461*
Outros municípios	2 (15,4)	8 (57,1)	
Município de residência			
Salvador	13 (100,0)	6 (42,9)	0,0019*
Outros municípios	-	8 (57,1)	
Total	13 (100,0)	14 (100,0)	

* Teste de Fisher

Nesse estudo, 10 mulheres nulíparas com doença falciforme (76,9%) e 12 gestantes com doença falciforme (85,7%), informaram ter religião, conforme apontado na tabela 2.

Quanto à naturalidade, 11 mulheres nulíparas com doença falciforme (84,6%) são naturais do município de Salvador. Já as gestantes com doença falciforme, 8 (57,1%) são naturais de outros municípios do estado da Bahia. Todas as mulheres nulíparas com doença falciforme atualmente residem no município de Salvador e as gestantes com doença falciforme, em sua maioria, residem em outros municípios do estado baiano (Tabela 2).

Tabela 3. Caracterização sociodemográfica de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme quanto o nível de escolaridade, ocupação e renda familiar.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes	p valor
Nível de escolaridade			
Até o Ensino fundamental	1 (7,7)	-	0,4815*
Entre Ensino médio a Ensino Superior	12 (92,3)	14 (100,0)	
Ocupação			
Empregada/Beneficiada por auxílio-doença	5 (38,5)	7 (50,0)	0,7036*
Desempregada	8 (61,5)	7 (50,0)	
Renda familiar			
< 1 salário mínimo a 2 salários mínimos	10 (76,9)	12 (85,7)	0,6483*
≥ 3 salários mínimos	3 (23,1)	2 (14,3)	
Total	13 (100,0)	14 (100,0)	

* Teste de Fisher

No que se refere ao nível de escolaridade, observa-se na tabela 3 que 12 das mulheres nulíparas com doença falciforme (92,3%) e todas as gestantes com doença falciforme (100,0%), tinham o ensino médio ou ensino superior completo.

Com relação aos dados relacionados à ocupação, identifica-se que das mulheres nulíparas com doença falciforme, 8 encontram-se desempregadas (61,5%). Das gestantes com doença falciforme, 7 declararam estarem desempregadas (50,0%) (Tabela 3).

Apesar de parte das participantes estarem desempregadas, algumas estão inseridas no mercado de trabalho ou recebe benefício (auxílio-doença), conforme apontado na tabela 3.

Em relação à distribuição das participantes segundo a renda familiar, identifica-se que a maioria possui renda < 1 salário mínimo a 2 salários mínimos: 10 das mulheres nulíparas com doença falciforme (76,9%) e 12 das gestantes com doença falciforme (85,7%).

Tabela 4. Caracterização de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo o tipo de hemoglobinopatia e a idade do diagnóstico.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes	p valor
Tipo de hemoglobinopatia			
Hemoglobina SS	7 (53,8)	9 (64,3)	0,7036*
Outras hemoglobinopatias	6 (46,2)	5 (35,7)	
Idade do diagnóstico			
Diagnóstico precoce (entre 0 a 28 dias de vida)	-	1 (7,1)	1,0000*
Diagnóstico tardio (> 28 dias de vida)	13 (100,0)	13 (92,9)	
Total	13 (100,0)		14 (100,0)

* Teste de Fisher

Analisando o tipo de hemoglobinopatia identifica-se que hemoglobina SS é a alteração hematológica hereditária mais frequente nas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme, seguida pelas outras hemoglobinopatias (HbSC e Hb S β Talassemia).

Quanto à idade do diagnóstico da doença, foi verificado que todas as mulheres nulíparas com doença falciforme (100,0%) e 13 gestantes com a doença falciforme (92,9%), tiveram diagnóstico considerado tardio, ou seja, após 28 dias de vida. Algumas mulheres foram diagnosticadas na idade adulta, devido a ocorrência de complicação decorrente da doença.

5.1.2 Histórico clínico

No que se refere ao histórico clínico, foram identificadas as manifestações clínicas decorrentes do processo fisiopatológico da doença falciforme e infecções progressas apresentadas pelas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme antes do início do estudo. Além disso, foram analisadas as co-morbidades já apresentadas, os medicamentos de uso regular e os métodos anticoncepcionais já utilizados pelas participantes desse estudo.

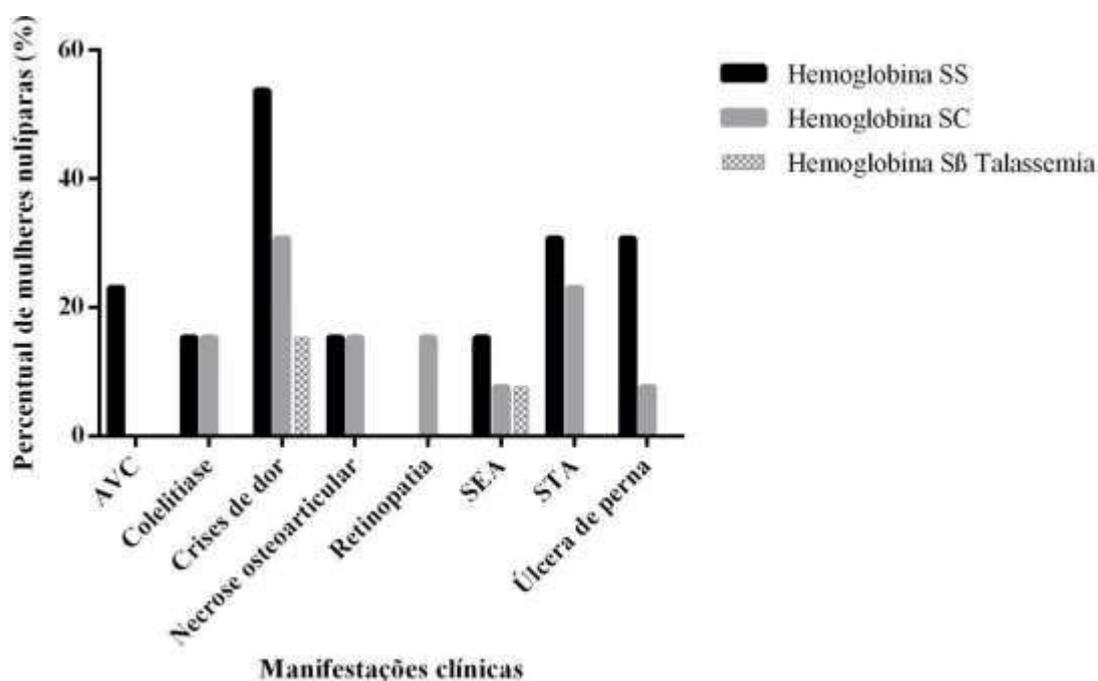


Figura 2. Manifestações clínicas de mulheres nulíparas com doença falciforme segundo tipo de hemoglobinopatia.

AVC: Acidente vascular cerebral, SEA: Sequestro esplênico agudo, STA: Síndrome torácica aguda.

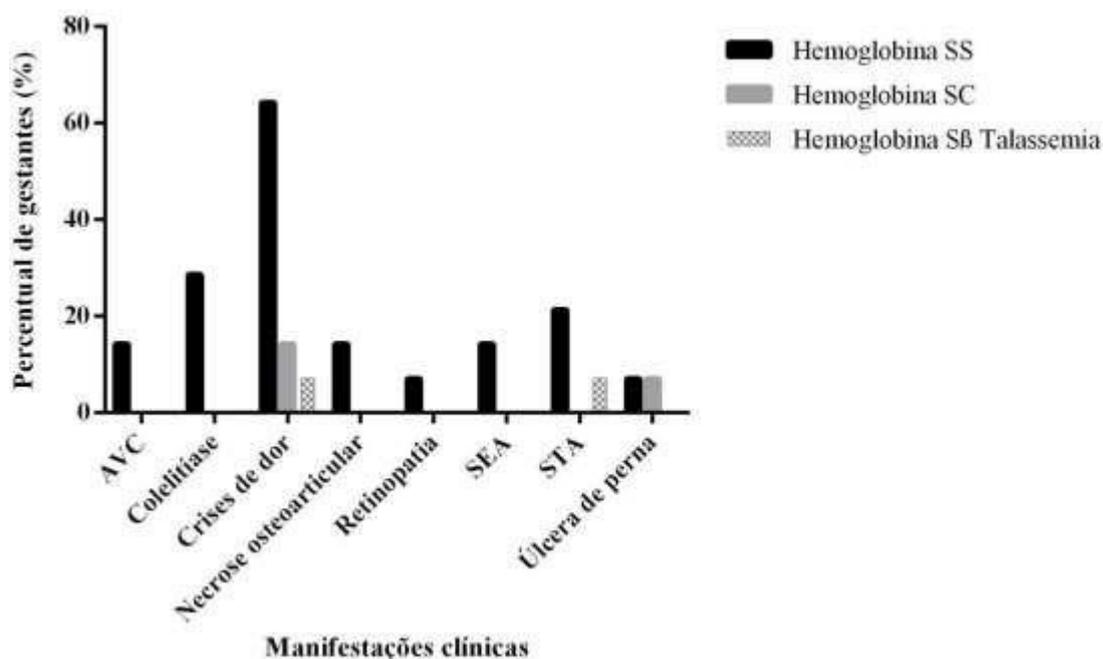


Figura 3. Manifestações clínicas de gestantes com doença falciforme segundo tipo de hemoglobinopatia.

AVC: Acidente vascular cerebral, SEA: Sequestro esplênico agudo, STA: Síndrome torácica aguda.

Conforme apresentado nas figuras 2 e 3, as três manifestações clínicas mais frequentes já apresentadas pelas mulheres nulíparas e gestantes foram crises de dor – 13 (100%), síndrome torácica aguda – 7 (53,9%) e úlcera de perna 5 (38,5%); e crises de dor – 12 (85,7%), colelitíase – 4 (28,6%) e síndrome torácica aguda – 4 (28,6%), respectivamente.

Foi observado que, dentre as hemoglobinopatias, as mulheres nulíparas e as gestantes com diagnóstico de hemoglobina do tipo SS apresentam uma maior variabilidade de manifestações clínicas decorrentes do processo fisiopatológico da doença em comparação com as participantes do estudo que possuem diagnóstico de hemoglobina do tipo SC e S β Talassemia (Figuras 2 e 3).

Das 13 mulheres nulíparas, 3 (23,1%) já tiveram acidente vascular cerebral (Figura 2). Destas mulheres, uma apresentou a referida complicação do tipo hemorrágico, uma do tipo isquêmico, e outra não foi possível identificar o tipo de acidente vascular cerebral devido à falta de registro em prontuário. Duas delas (15,4%) tiveram acidente vascular cerebral mas não apresentaram sequelas e uma (7,7%) teve acidente vascular cerebral apresentando como sequelas a dislalia e hemiparesia à esquerda.

Das 14 gestantes, 2 (14,3%) já tiveram acidente vascular cerebral (Figura 3), sendo que destas mulheres, uma apresentou essa complicação do tipo isquêmico e outra apresentou os dois tipos, hemorrágico e isquêmico. Uma (7,1%) teve acidente vascular cerebral mas não apresentou sequelas e outra (7,1%) teve acidente vascular cerebral apresentando como sequelas a hemiparesia à esquerda.

No que se refere as mulheres nulíparas que já apresentaram colelitíase - 4 (30,8%), identificou-se que três destas realizaram colecistectomia, procedimento cirúrgico para remoção da vesícula biliar. Das gestantes com doença falciforme, 4 (28,6%) já apresentaram colelitíase, sendo que duas destas fizeram o supracitado procedimento cirúrgico.

Quatro das mulheres nulíparas (30,8%) já tinham manifestado o sequestro esplênico agudo, sendo que duas destas realizaram esplenectomia, procedimento cirúrgico para remoção total ou de uma parte do baço. Quanto as gestantes, 2 (14,3%) já manifestaram o sequestro esplênico agudo, mas não houve necessidade de realização do procedimento cirúrgico.

Com relação às mulheres nulíparas que apresentam necrose osteoarticular – 4 (30,8%), identificou-se que duas destas mulheres tem essa complicação localizada no membro inferior esquerdo, uma com localização em ambos membros inferiores e outra tem localizada tanto

nos membros superiores e inferiores. Duas das gestantes com doença falciforme (14,3%) apresentam necrose osteoarticular, uma delas possui esta complicação localizada no membro inferior direito e outra gestante tem ela localizada no membro inferior esquerdo.

Duas das mulheres nulíparas (15,4%) já apresentaram retinopatia, uma apresentou redução difusa da espessura retiniana e outra atrofia iriana com área de hemorragia em retina. Doze das mulheres nulíparas (92,3%) realizam acompanhamento oftalmológico periodicamente com a finalidade de identificar alterações oftalmológicas precocemente que são decorrentes do processo fisiopatológico da doença e iniciar o tratamento em tempo hábil. Somente uma das gestantes (7,1%) já apresentou retinopatia, tendo como consequência a redução difusa da espessura retiniana. Oito gestantes (57,1%) fazem acompanhamento periódico com oftalmologista.

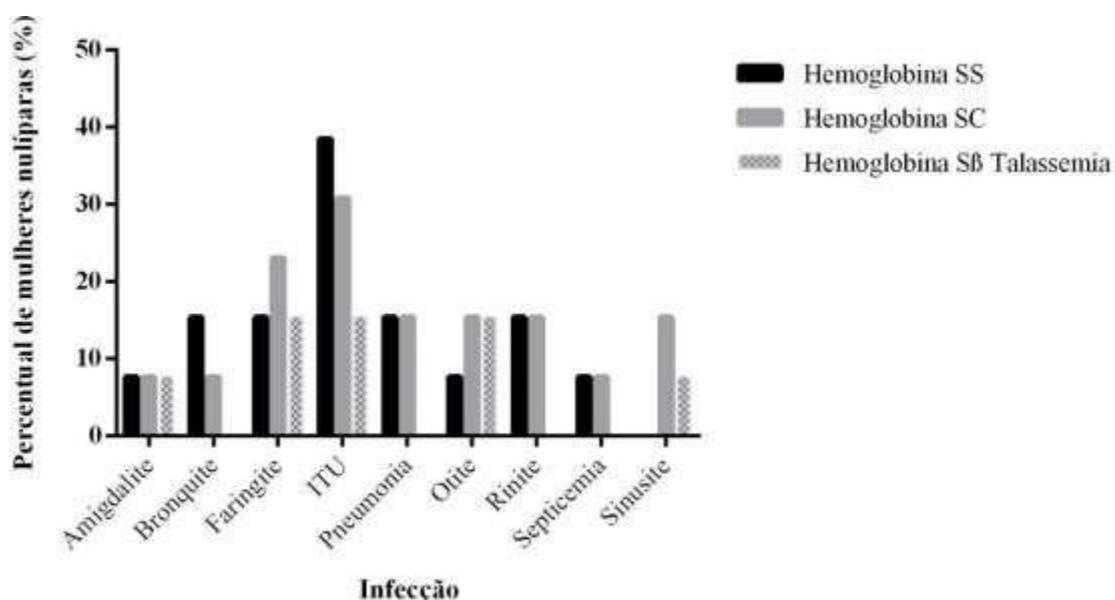


Figura 4. Distribuição percentual de infecções apresentadas pelas mulheres nulíparas com doença falciforme.

ITU: Infecção do trato urinário

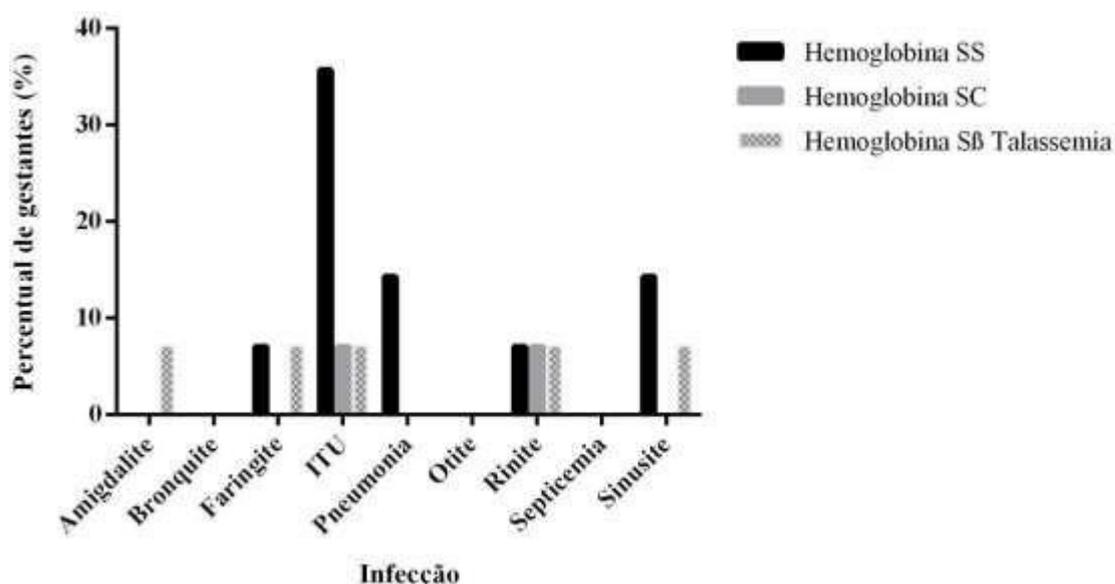


Figura 5. Distribuição percentual de infecções apresentadas pelas gestantes com doença falciforme.

ITU: Infecção do trato urinário

De acordo com os dados apresentados nas figuras 4 e 5, verifica-se que as mulheres nulíparas e as gestantes já apresentaram uma variabilidade de infecções relacionadas ao trato respiratório superior e inferior, trato urinário, aparelho auditivo e da corrente sanguínea.

Com relação às infecções do trato respiratório superior apresentadas pelas mulheres nulíparas, 7 (53,8%) já tiveram faringite; 4 (30,8%) rinite; 3 (23,1%) amigdalite; e 3 (23,1%) sinusite. Das gestantes, 3 (21,4%) tiveram rinite; 3 (21,4%) sinusite; 2 (14,3%) faringite; e 1 (7,1%) amigdalite.

No que diz respeito às infecções do trato respiratório inferior apresentadas pelas mulheres nulíparas, 30,8% (4) já tiveram pneumonia; e 23,1% (3) bronquite. Duas das gestantes (14,3%) já apresentaram pneumonia.

Onze das mulheres nulíparas (84,7%) e 7 das gestantes (50,0%) já apresentaram infecção do trato urinário.

Cinco (38,5%) e duas (15,4%) das mulheres nulíparas, já tiveram otite e septicemia, respectivamente.

Observa-se que dentre as hemoglobinopatias, as mulheres nulíparas e as gestantes com diagnóstico de hemoglobina do tipo SS apresentam uma maior variabilidade de infecções em comparação com as participantes do estudo que possuem diagnóstico de hemoglobina do tipo SC e S β Talassemia (Figuras 4 e 5).

Com relação às comorbidades apresentadas pelas participantes do estudo, identifica-se que as mulheres nulíparas e as gestantes apresentam algumas doenças que podem agravar ainda mais o quadro fisiopatológico da doença de base, no caso a doença falciforme.

Foi possível identificar as seguintes comorbidades apresentadas pelas mulheres nulíparas: arritmia sinusal, cisto mamário, cisto ovariano, displasia mamária, fibromialgia, glaucoma, hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência respiratória, lesão intra-epitelial de alto grau, mioma uterino, osteoporose, pólipos uterinos, refluxo gastroesofágico e sopro cardíaco. Já no grupo de gestantes foi identificada a hepatite B, hepatite C, insuficiência de válvula tricúspide e moya-moya.

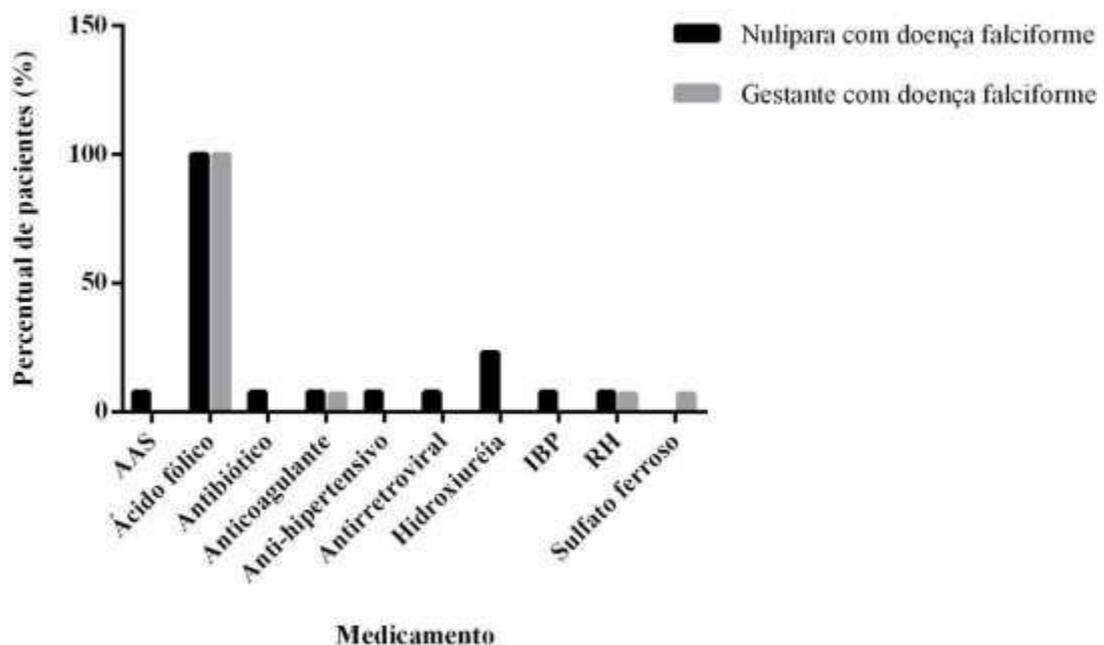


Figura 6. Distribuição percentual de medicamentos de uso regular pelas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.

AAS: Ácido acetilsalicílico, IBP: Inibidor da bomba de prótons, RH: Repositor hormonal.

Conforme os dados apresentados na figura 6, verifica-se que dentre os medicamentos de uso regular utilizados pelas mulheres nulíparas com doença falciforme, se destacam o ácido fólico e hidroxiuréia, medicamentos estes utilizados no tratamento da doença pesquisada nesse estudo. Quanto ao grupo de gestantes com doença falciforme, se destaca o ácido fólico.

É importante destacar que três das gestantes que utilizavam a hidroxiuréia (21,4%) para o tratamento da doença fizeram a interrupção do uso dessa medicação, sob recomendação médica, devido aos seus possíveis efeitos teratogênicos. Duas das gestantes interromperam o uso do medicamento com 12 semanas de gestação e uma gestante interrompeu o uso do medicamento anterior à gestação pois esta realizou planejamento reprodutivo.

Das mulheres nulíparas, 1 (7,7%) utiliza o ácido acetilsalicílico para prevenção de recidiva de acidente vascular cerebral; 1 (7,7%) faz uso de antibiótico contínuo para tratamento de infecção na úlcera de perna; 1 (7,7%) usa anticoagulante na prevenção de recidiva de tromboembolismo pulmonar; 1 (7,7%) utiliza anti-hipertensivo para tratamento da hipertensão arterial sistêmica; 1 (7,7%) usa antirretrovirais no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV); 1 (7,7%) faz uso de protetor gástrico para tratamento de refluxo gastroesofágico; e 1 (7,7%) usa a levotiroxina (repositor hormonal) no tratamento do hipotireoidismo.

Das gestantes, 1 (7,1%) faz uso de anticoagulante para tratamento da Moya-moya e prevenção de recidiva de acidente vascular cerebral; 1 (7,1%) utiliza repositor hormonal (progesterona) para tratamento da deficiência do referido hormônio prevenindo a ocorrência de aborto espontâneo; e 1 (7,1%) usa sulfato ferroso indicado para tratamento e prevenção de anemia ferropriva.

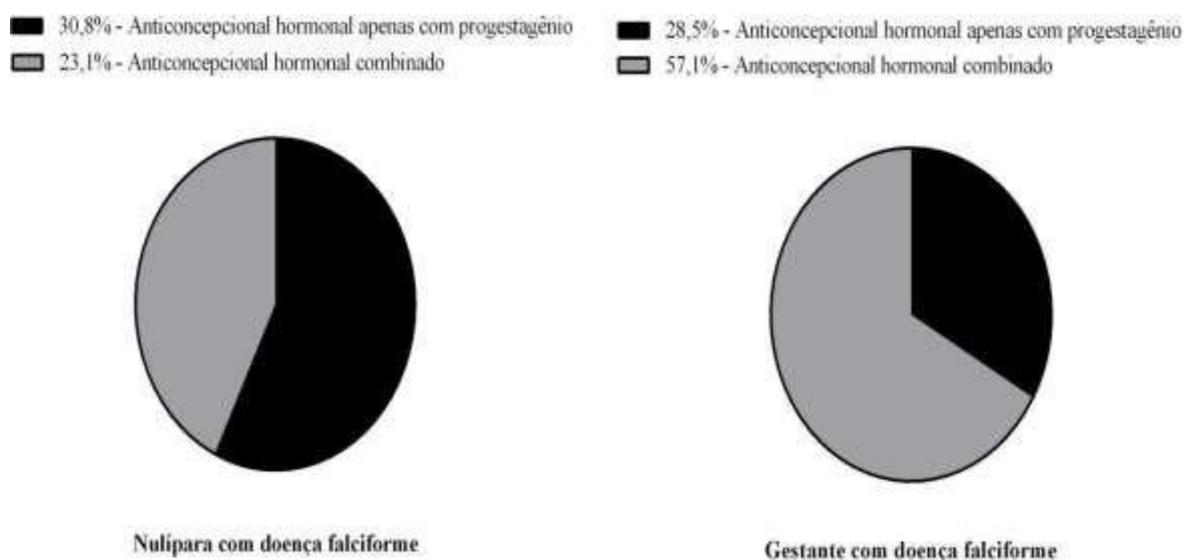


Figura 7. Métodos anticoncepcionais utilizados por mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme.

Segundo os dados apresentados na figura 7, referente aos métodos anticoncepcionais já utilizados pelas participantes do estudo, identifica-se que das mulheres nulíparas, 4 (30,8%) destas já usaram métodos anticoncepcionais a base somente de progestagênio e 3 (23,1%) já utilizaram métodos anticoncepcionais hormonais combinados, ou seja, contendo estrógeno e progestagênio. Das gestantes, 8 (57,1%) já utilizaram métodos anticoncepcionais hormonais combinados e 4 (28,5%) já usaram métodos anticoncepcionais a base de progestagênio.

5.1.3 Histórico obstétrico

Com relação ao histórico obstétrico, foi determinado um perfil das participantes quanto às informações obstétricas anteriores (número de gestações, abortos e filhos/as vivos/as) e atuais (trimestre de início do pré-natal, número total de consultas pré-natal, tipo de parto, número de recém-nascidos e peso de nascimento), bem como as manifestações clínicas/doenças apresentadas pelas gestantes com doença falciforme durante o período de gestação e no momento do parto.

Tabela 5. Informações obstétricas anteriores de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)
Nº de gestações anteriores		
0	11 (84,6)	10 (71,4)
1	2 (15,4)	2 (14,3)
2	-	1 (7,1)
3	-	1 (7,1)
Nº de abortos anteriores		
0	11 (84,6)	10 (71,4)
1	2 (15,4)	3 (21,4)
2	-	1 (7,1)
Nº de filhos/as vivos/as		
0	13 (100,0)	12 (85,7)
1	-	2 (14,3)
Total	13 (100,0)	14 (100,0)

A partir da análise da tabela 5, identifica-se que o número de gestações variam de 0 a 1 para mulheres nulíparas e 0 a 3 para gestantes. Onze (84,6%) mulheres nulíparas nunca engravidaram. Das gestantes, 10 (71,4%) são primigestas. Quatro (28,5%) das gestantes com doença falciforme são multíparas.. Duas (15,4%) das mulheres nulíparas com doença falciforme e 4 (28,5%) das gestantes com doença falciforme, já tiveram história pregressa de aborto espontâneo. No que se refere ao número de filhos/as vivos/as, todas as mulheres nulíparas com doença falciforme não tem filhos/as e 2 (14,3%) das gestantes com doença falciforme possuem um filho/a vivo/a (Tabela 5).

Tabela 6. Informações obstétricas atuais de gestantes com doença falciforme.

Variável	n (%)
Trimestre de início do pré-natal	
1º trimestre (≤ 13 semanas de gestação)	7 (50,0)
2º trimestre (≥ 14 semanas a < 28 semanas de gestação)	7 (50,0)
3º trimestre (≥ 28 semanas de gestação)	-
Nº total de consultas pré-natal	
< 6 consultas	1 (7,1)
≥ 6 consultas	13 (92,9)
Tipo de parto	
Parto simples natural em vértice	2 (14,3)
Parto simples artificial cesáreo	10 (71,4)
Parto simples assistido por fórceps	2 (14,3)
Nº de recém-nascidos	
Pré-termo (< 37 semanas de gestação)	6 (42,9)
A termo (≥ 37 a < 42 semanas de gestação)	8 (57,1)
Pós-termo (≥ 42 semanas de gestação)	-
Peso de nascimento	
Muito baixo peso (< 1500 g)	1 (7,1)
Baixo peso (< 2500 g)	5 (35,7)
Peso adequado (≥ 2500 a ≤ 4000 g)	7 (50,0)
Macrossomia (> 4000 g)	1 (7,1)
Total	14 (100,0)

De acordo com a tabela 6, referente aos dados obstétricos atuais, das 14 gestantes 7 (50,0%) teve início do acompanhamento pré-natal no primeiro e segundo trimestre de gestação. Nesse estudo, verifica-se que 13 (92,9%) das gestantes com doença falciforme realizaram ≥ 6 consultas de acompanhamento pré-natal durante o período gestacional.

Dez (71,4%) das gestantes com doença falciforme realizaram parto simples artificial cesáreo na maternidade de referência que estavam sendo acompanhadas. Oito (57,1%) dos recém-nascidos foram a termo e 6 (42,9%) foram pré-termo. Dentre os recém nascidos à termo, um foi diagnosticado durante o acompanhamento pré-natal da gestante com doença falciforme, como portador de uma malformação fetal com cardiopatia congênita (defeito do septo atrioventricular) e agenesia parcial do vermis cerebelar fetal, evoluindo a óbito após o seu nascimento. Com relação ao peso de nascimento, 7 (50,0%) dos recém-nascidos tinham peso adequado; 5 (35,7%) baixo peso; 1 (7,1%) muito baixo peso; e 1 (7,1%) com macrossomia (Tabela 6).

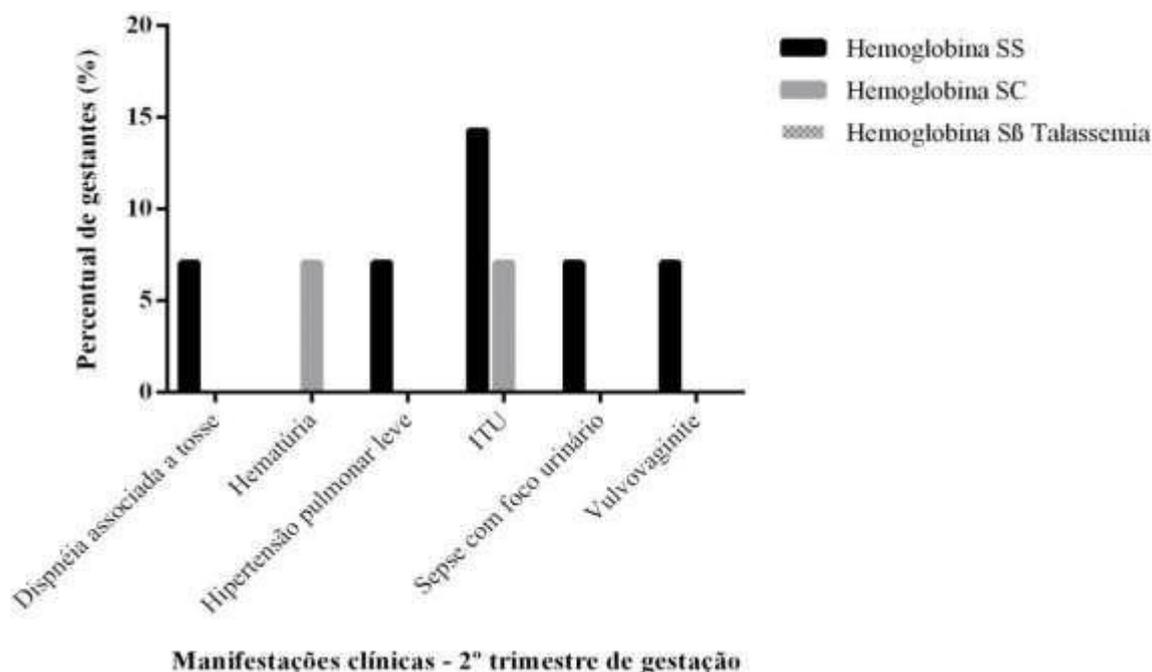


Figura 8. Manifestações clínicas das gestantes com doença falciforme no segundo trimestre gestacional de acordo com tipo de hemoglobinopatia.

ITU: Infecção do trato urinário

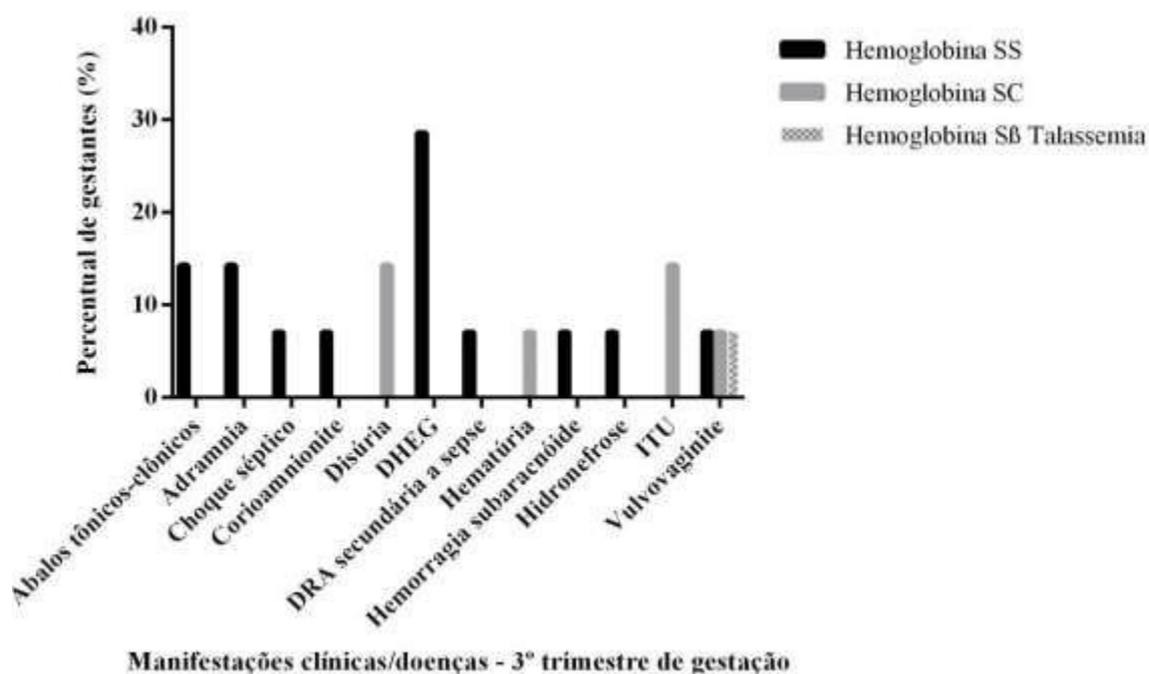


Figura 9. Manifestações clínicas das gestantes com doença falciforme no terceiro trimestre gestacional de acordo com tipo de hemoglobinopatia.

DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gravidez, DRA: Doença renal aguda, ITU: Infecção do trato urinário.

Durante o acompanhamento das gestantes, identificou-se que estas apresentaram manifestações clínicas/doenças durante o período de gestação que poderiam agravar o quadro da doença falciforme. Conforme dados apresentados nas figuras 8 e 9, observa-se que as gestantes com doença falciforme tiveram durante o último trimestre de gestação, maior expressão de manifestações clínicas/doenças em comparação ao segundo trimestre gestacional.

Durante o primeiro trimestre de gravidez, as gestantes não tiveram manifestações clínicas/doenças, com exceção da crise de dor, que será abordada em tópico posterior nesse trabalho. Com relação ao segundo trimestre gestacional teve destaque a ITU, com 3 (21,4%) gestantes apresentando essa complicação infecciosa. Quanto ao terceiro trimestre, se destaca a DHEG e vulvovaginite, com 4 (28,6%) e 3 (21,4%) gestantes apresentando essa intercorrência hipertensiva e infecciosa, respectivamente; seguida pelos abalos tônico-clônicos, adramnia, disúria e ITU apresentadas por 2 (14,3%) gestantes em cada manifestação (Figuras 8 e 9).

Dentre as hemoglobinopatias, as gestantes com doença falciforme com diagnóstico de hemoglobina do tipo SS apresentaram mais manifestações clínicas/doenças no segundo e terceiro trimestre de gestação em comparação com as que possuem diagnóstico de hemoglobina do tipo SC e S β Talassemia (Figuras 8 e 9).

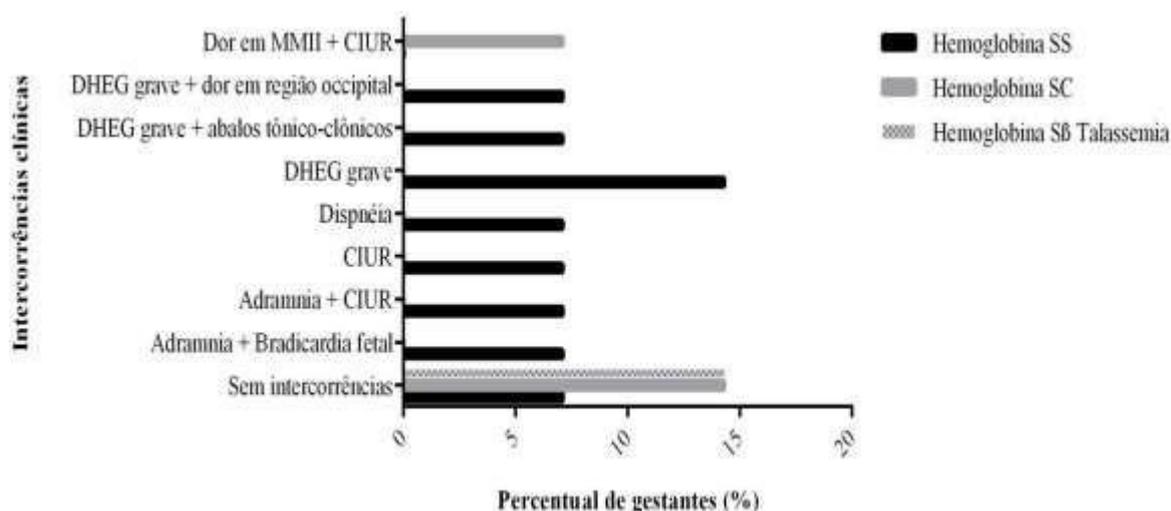


Figura 10. Intercorrências clínicas das gestantes com doença falciforme no parto de acordo com tipo de hemoglobinopatia.

MMII: Membros inferiores, CIUR: Crescimento intra uterino restrito, DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gravidez.

Com relação ao momento do parto, identifica-se que as gestantes com diagnóstico de hemoglobina do tipo SS apresentaram mais intercorrências clínicas em comparação com as que possuem diagnóstico de hemoglobina do tipo SC e S β Talassemia (Figura 10).

Seis gestantes com doença falciforme (42,9%), precisaram realizar a interrupção da gestação devido a intercorrência clínica apresentada que trazia riscos para o bem-estar materno e fetal: 1 (7,1%) gestante teve dor em MMII e CIUR; 1 (7,1%) DHEG grave e dor em região occipital; 1 (7,1%) DHEG grave e abalos tônico-clônicos, 1(7,1%) CIUR, 1 (7,1%) adramnia e CIUR e 1 (7,1%) DHEG grave. Estas gestantes apresentaram parto pré-termo, ou seja, pariram com < 37 semanas de gestação. Além destas, uma outra gestante (7,1%) apresentou DHEG grave mas realizou o parto à termo, ou seja, teve o nascimento do bebê com \geq 37 a < 42 semanas de gestação. Já 5 (35,7%) gestantes não apresentaram nenhuma intercorrência clínica no parto.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA DOR

Foi estabelecida a caracterização da dor de nulíparas e gestantes com doença falciforme quanto à frequência, duração, intensidade e período do dia de ocorrência; locais anatômicos acometidos pela dor; descritores da dor; e os medicamentos utilizados para controle da dor. Além disso, foi identificado o número de crises de dor apresentadas pelas gestantes com doença falciforme no período gravídico.

De acordo com os dados apresentados na tabela 7, na categoria frequência de dor, nota-se que teve maior quantidade de participantes, nulíparas e gestantes, que identificaram a dor como frequente. Quanto à duração da dor, 4 nulíparas (30,8%) e 5 gestantes (35,7%) apresentaram dor que duraram 3 dias e < 1 dia, respectivamente. No que se refere a intensidade da dor, identifica-se que a maior parte das nulíparas apresentaram dor moderada (38,5%); e das gestantes apresentaram dor moderada (21,4%) e dor intensa (21,4%). Uma nulípara e três gestantes não apresentaram crise de dor durante o desenvolvimento do estudo.

Tabela 7. Caracterização da dor de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo frequência, duração e intensidade.

Categoria	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)
Frequência da dor		
Nenhuma	1 (7,7)	3 (21,4)
Raramente	3 (23,1)	-
Às vezes	3 (23,1)	4 (28,6)
Frequentemente	5 (38,5)	6 (42,9)
Sempre	1 (7,7)	1 (7,1)
Duração da dor		
Não teve crise de dor	1 (7,7)	3 (21,4)
< 1 dia	-	5 (35,7)
1 dia	-	-
2 dias	1 (7,7)	-
3 dias	4 (30,8)	1 (7,1)
4 dias	1 (7,7)	-
5 dias	-	2 (14,3)
6 dias	-	-
1 semana	3 (23,1)	2 (14,3)
> 1 semana	3 (23,1)	1 (7,1)
Intensidade da dor		
Não teve crise de dor	1 (7,7)	3 (21,4)
Dor leve	-	2 (14,3)
Dor moderada	5 (38,5)	3 (21,4)
Dor intensa	2 (15,4)	3 (21,4)
Variação entre dor leve a moderada	3 (23,1)	1 (7,1)
Variação entre dor moderada a intensa	2 (15,4)	2 (14,3)
Total	13 (100,0)	14 (100,0)

Quanto ao período do dia em que teve mais ocorrência de crises de dor, se destaca o período matutino e noturno, tanto no grupo de nulíparas com doença falciforme como no grupo de gestantes com doença falciforme (Tabela 8).

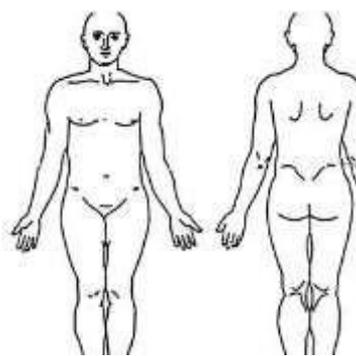
Tabela 8. Caracterização da dor de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme segundo período do dia de ocorrência.

Categoria	Mulheres nulíparas n* (%)	Gestantes n* (%)
Período do dia		
Não teve crise de dor	1 (7,7)	3 (21,4)
Manhã	10 (76,9)	6 (42,9)
Tarde	2 (15,4)	3 (21,4)
Noite	10 (76,9)	7 (50,0)

*= Uma mesma participante pode relatar mais de um período do dia.

A tabela 9 apresenta as frequências dos locais anatômicos dolorosos, a partir do diagrama corporal do questionário de dor de *McGill*. Identifica-se que os locais mais acometidos pelo quadro algico foram os MMSS (76,9%) e MMII (76,9%), no caso das mulheres nulíparas; e MMII (64,3%) e colunar lombar (57,1%), no grupo de gestantes.

Tabela 9. Frequência dos locais anatômicos acometidos pelas crises de dor.



Fonte da imagem: (BARROS et al., 2010)

	Mulheres nulíparas	Gestantes
	n* (%)	n* (%)
· Cabeça	3 (23,1)	5 (35,7)
· Face	-	2 (14,3)
· Coluna cervical	1 (7,7)	1 (7,1)
· MMSS	10 (76,9)	6 (42,9)
· Coluna torácica	3 (23,1)	5 (35,7)
· Coluna lombar	2 (15,4)	8 (57,1)
· Abdome	2 (15,4)	5 (35,7)
· MMII	10 (76,9)	9 (64,3)

*= Uma mesma participante pode relatar dor em mais de um local anatômico. MMSS: Membros superiores, MMII: Membros inferiores

As tabelas 10 e 11 referem-se aos descritores selecionados no questionário de dor de *McGill*, conforme as categoriais sensorial, afetiva, avaliativa e miscelânea. Foram escolhidos pelas participantes do estudo descritores em todas as categorias, tendo destaque para o nível sensorial e afetiva. Os descritores da dor que obtiveram maior frequência na categoria sensorial foram: latejante, pontada e fina. No grupo de nulíparas, 11 (84,6%) descreveram a dor como latejante; 10 (76,9%) como pontada; e 5 (38,5%) como fina. Já no grupo de gestantes, 7 (50,0%) descreveram a dor como latejante, 7 (50,0%) como pontada; e (7) 50,0% como fina. Quanto o nível afetiva, destaca-se o descritor cansativa tanto no grupo de nulíparas como no de gestantes, com 53,8% e 50,0%, respectivamente.

Tabela 10. Caracterização da dor em mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme de acordo com a categoria sensorial do questionário de McGill.

Categoria	Descritor	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)
Sensorial	latejante	11 (84,6)	7 (50,0)
	como pancada	-	1 (7,1)
	pulsante	1 (7,7)	-
	pontada	10 (76,9)	7 (50,0)
	choque	1 (7,7)	-
	perfurante	1 (7,7)	1 (7,1)
	facada	1 (7,7)	-
	punhalada	1 (7,7)	-
	agulhada	2 (15,4)	3 (21,4)
	em lança	1 (7,7)	-
	fina	5 (38,5)	7 (50,0)
	cortante	-	1 (7,1)
	aperto	-	4 (28,6)
	esmagamento	-	1 (7,1)
	cólica	-	2 (14,3)
	beliscão	-	1 (7,1)
	estraçalha	2 (15,4)	-
	em torção	3 (23,1)	1 (7,1)
	figgada	5 (38,5)	3 (21,4)
	puxão	2 (15,4)	1 (7,1)
	queimação	3 (23,1)	1 (7,1)
	fervente	3 (23,1)	-
	em brasa	1 (7,7)	-
	calor	2 (15,4)	2 (14,3)
	formigamento	3 (23,1)	1 (7,1)
	ferroada	2 (15,4)	1 (7,1)
	dolorida	3 (23,1)	4 (28,6)
	pesada	3 (23,1)	2 (14,3)
	machucada	1 (7,7)	1 (7,1)
	amedrontadora	1 (7,7)	-
	mal localizada	1 (7,7)	1 (7,1)
	sensível	4 (30,8)	2 (14,3)
	esticada	1 (7,7)	2 (14,3)
esfolante	-	1 (7,1)	
rachando	1 (7,7)	-	

Tabela 11. Caracterização da dor em mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme de acordo com a categoria afetiva, avaliativo e miscelânea do questionário de McGill.

Categoria	Descritor	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)
Afetiva	cansativa	7 (53,8)	7 (50,0)
	exaustiva	5 (38,5)	-
	enjoada	6 (46,2)	3 (21,4)
	sufocante	3 (23,1)	1 (7,1)
	amedrontadora	3 (23,1)	2 (14,3)
	aterrorizante	2 (15,4)	1 (7,1)
	apavorante	1 (7,7)	2 (14,3)
	maldita	2 (15,4)	1 (7,1)
	castigante	5 (38,5)	3 (21,4)
	cruel	2 (15,4)	1 (7,1)
	atormenta	-	1 (7,1)
	enlouquecedora	5 (38,5)	2 (14,3)
	miserável	2 (15,4)	2 (14,3)
	Avaliativo	que incomoda	2 (15,4)
desgastante		2 (15,4)	2 (14,3)
forte		5 (38,5)	2 (14,3)
chata		3 (23,1)	-
Miscelânea	espalha	1 (7,7)	4 (28,6)
	irradia	2 (15,4)	-
	atravessa	2 (15,4)	-
	penetra	1 (7,7)	3 (21,4)
	aperta	5 (38,5)	1 (7,1)
	repuxa	2 (15,4)	2 (14,3)
	rasga	1 (7,7)	1 (7,1)
	adormece	1 (7,7)	2 (14,3)
	congelante	1 (7,7)	1 (7,1)
	gelada	1 (7,7)	-
	fria	1 (7,7)	1 (7,1)
	torturante	3 (23,1)	2 (14,3)
	aborrecida	4 (30,8)	1 (7,1)
	pavorosa	1 (7,7)	-
	dá náusea	1 (7,7)	1 (7,1)
agonizante	1 (7,7)	2 (14,3)	

Os medicamentos mais utilizados para controle da dor apresentada pelas nulíparas com doença falciforme foram analgésicos não opióides (ANOs), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e analgésicos opióides (AOs). Já no grupo de gestantes se destacam os ANOs e AOs. Em determinados quadros álgicos, foi utilizada pelas nulíparas e gestantes, medicação com associação de dois componentes como AO+AINE e AO+ANO; e AO+ANO, respectivamente (Figura 11).

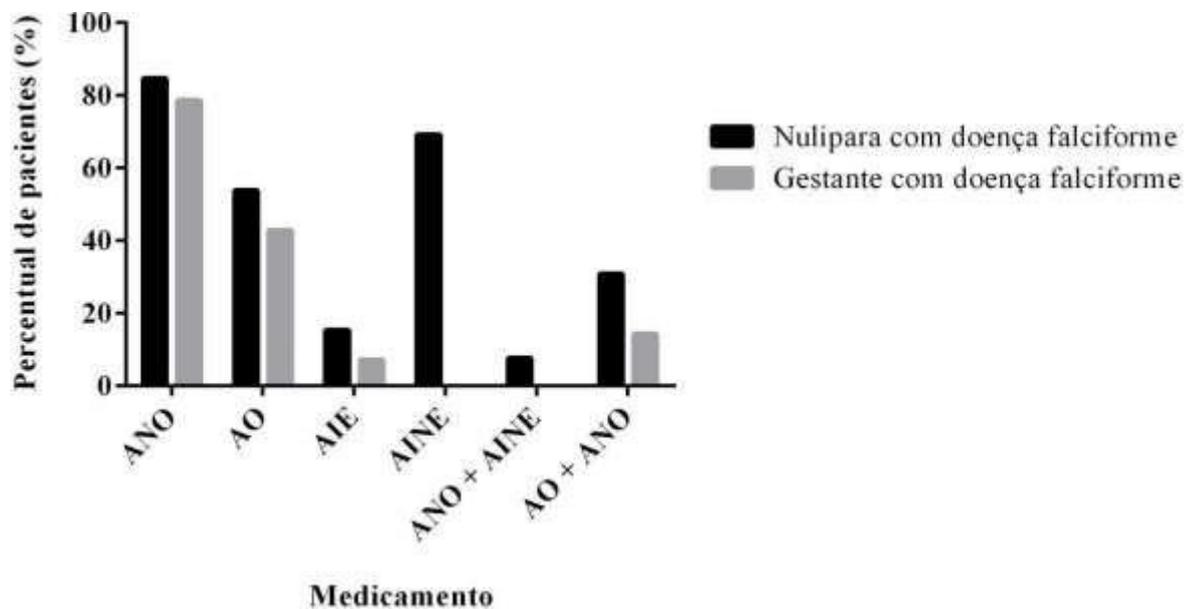


Figura 11. Distribuição percentual de medicamentos para controle da dor pelas mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.

ANO: Analgésico não opióide, AO: Analgésico opióide, AIE: Anti-inflamatório esteróide, AINE: Anti-inflamatório não esteróide.

Na avaliação do número de crises de dor apresentadas pelos grupos de gestantes durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação, foi encontrada uma diferença estatística significativa ($p = 0,0009$). Posteriormente, ao realizar o teste de comparação múltipla de Dunn, demonstrou-se que o grupo do terceiro trimestre de gestação apresentou maior número de crises de dor em relação ao grupo do primeiro trimestre (Figura 12).

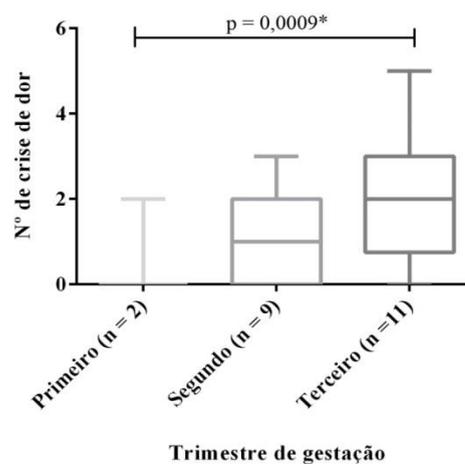


Figura 12. Número de crises de dor apresentadas por gestantes com doença falciforme segundo período gestacional.

*Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos-hoc.

No que se refere aos dados apresentados na figura 13, identifica-se que as gestantes tiveram maior número de crises no terceiro trimestre de gestação em comparação com o primeiro e segundo trimestre. Com relação ao número de crises de acordo com o tipo de hemoglobinopatia, nota-se que as mulheres grávidas com diagnóstico de HbSS apresentaram maior quantidade de crises, seguido pelas gestantes com diagnóstico de Hb SC e Hb S β Talassemia (figura 13).

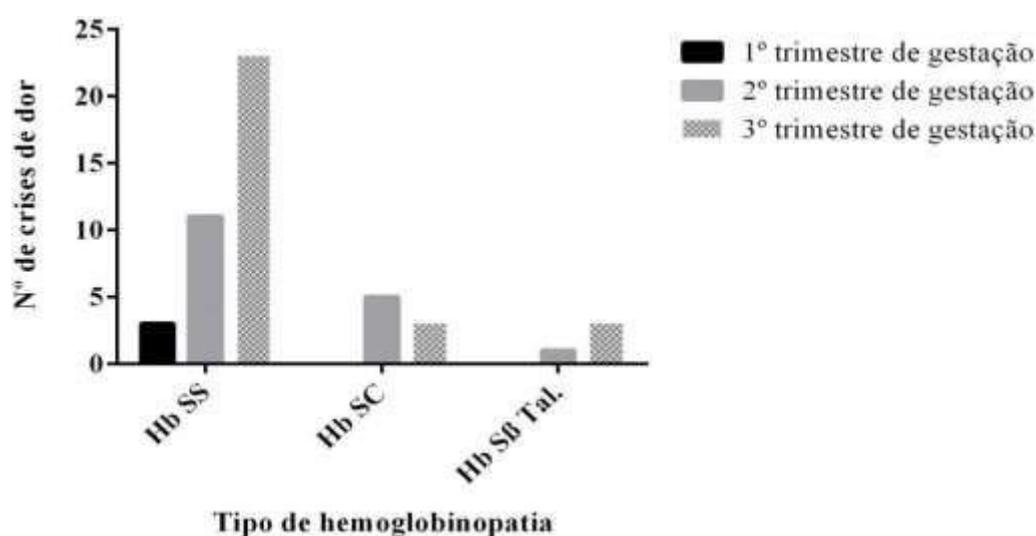


Figura 13. Número de crises de dor apresentadas por gestantes com doença falciforme segundo período gestacional e tipo de hemoglobinopatia.

Hb: Hemoglobina, Tal.: Talassemia.

5.3 INTERNAMENTO

Foram identificados os motivos de internamento das mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme, os tempos médios de duração do internamento, uso de transfusão sanguínea no internamento e os motivos de sua indicação, apresentados a seguir.

Tabela 12. Motivos de internamento de mulheres nulíparas com doença falciforme e gestantes com doença falciforme.

Variável	Mulheres nulíparas n (%)	Gestantes n (%)
Motivo de internamento		
Dor de cabeça associada a PA elevada	-	1 (7,1)
Crise de dor	1 (7,7)	4 (28,6)
Crise de dor e dispnéia	-	1 (7,1)
Derrame pleural secundário a pneumonia	1 (7,7)	-
Dispnéia	-	1 (7,1)
Hematúria	-	1 (7,1)
Hematúria, dor lombar e disúria	-	1 (7,1)
Hemólise acentuada	-	1 (7,1)
Procedimento cirúrgico no MIE	1 (7,7)	-
Sepse de foco urinário	-	1 (7,1)

PA: Pressão arterial, MIE: Membro inferior esquerdo.

Dentre os motivos de internamento das mulheres nulíparas, uma foi devido a quadro de crise de dor, uma em decorrência de derrame pleural secundário a pneumonia e outra por conta de procedimento cirúrgico no MIE para retirada de projétil de arma de fogo. O motivo de internamento das gestantes que se destacou foi a crise de dor (50,0%) (Tabela 12).

Em alguns casos, as gestantes, apresentaram a dor como motivo de internamento, associada a outras manifestações clínicas, como PA elevada, hematúria e dispnéia (Tabela 12).

O tempo médio de duração do internamento das mulheres nulíparas foi de 13.00 ± 12.27 dias e uma mediana de 9 dias. Já o tempo médio de duração do internamento das gestantes com doença falciforme foi de 8.571 ± 8.310 dias e uma mediana de 7 dias.

Das três nulíparas com doença falciforme que se internaram, 1 (33,33%) delas precisou realizar transfusão sanguínea apresentando tendo como motivo de indicação a hipohemoglobinemia. Dentre os 22 internamentos das gestantes com doença falciforme, 10 (45,4%) destas gestantes necessitaram realizar transfusão sanguínea, tendo todas como motivo de indicação a hipohemoglobinemia.

5.4 ANÁLISE DE EXAMES LABORATORIAIS

Foi realizada a avaliação dos parâmetros laboratoriais hematológicos - hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio (VGM), hemoglobina globular média (HGM), concentração da hemoglobina globular média (CHGM), red cell distribution width (RDW) (Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos); leucócitos, bastonetes, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos típicos, monócitos; e plaquetas; hepático - transaminase glutâmica pirúvica (TGP); e hemolíticos - transaminase glutâmico oxalacética - TGO, bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), lactato desidrogenase (LDH), reticulócitos; das mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme no momento de crise de dor.

5.4.1 Parâmetros laboratoriais hematológicos

Na análise dos parâmetros laboratoriais hematológicos, foram encontradas diferenças significativas nos valores das hemácias, hemoglobina, hematócrito e CHGM entre o grupo de nulíparas estáveis e os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, com valores de $p = 0,0084$, $p = 0,0045$, $p = 0,0010$, $p = < 0,0001$, respectivamente (Tabela 13, Figura 14). Posteriormente, ao realizar o teste de comparação múltipla de Dunn, identificou-se que no grupo de nulíparas estáveis, os valores médios das hemácias e do hematócrito foram significativamente maiores em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no segundo e no terceiro trimestre de gestação.

Com relação à hemoglobina, o valor médio foi estatisticamente maior no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação, tendo valores de 9.876 ± 2.098 e 7.240 ± 1.695 , respectivamente. Diferentemente, o valor médio da CHGM foi significativamente menor no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e no terceiro trimestre de gestação, tendo valores de $33,72 \pm 1,390$, $37,50 \pm 0,1414$, $36,88 \pm 1,309$ e $36,22 \pm 1,736$, respectivamente (Tabela 13).

No grupo de nulíparas estáveis, os valores médios da HGM e RDW foram menores, em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e no terceiro trimestre de gestação, porém essa diminuição não foi significativa (Tabela 13).

No que se refere aos parâmetros laboratoriais leucocitários, foram encontradas diferenças significativas nos valores dos leucócitos, bastonetes (neutrófilos), segmentados (neutrófilos), eosinófilos e linfócitos típicos entre o grupo de nulíparas estáveis e os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, com valores de $p = 0,0072$, $p = 0,0210$, $p = 0,0025$, $p = 0,0055$ e $p = 0,0035$, respectivamente (Tabela 13, Figura 15). Logo após realizar o teste de comparação múltipla de Dunn, demonstrou-se que no grupo de nulíparas estáveis, o valor médio dos leucócitos foram significativamente menores em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no segundo e no terceiro trimestre de gestação, com valores de 7713 ± 3416 , 16113 ± 12878 e 14190 ± 6692 , respectivamente. Diferentemente, o valor médio dos eosinófilos foi significativamente maior no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no segundo e no terceiro trimestre de gestação (Tabela 13).

Foi também identificada uma diferença significativamente menor nos valores médios dos bastonetes e segmentados no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação. Já em relação ao parâmetro laboratorial de linfócitos típicos, o valor médio foi significativamente maior no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação, com valores de $34,00 \pm 9,524$ e $20,99 \pm 7,357$, respectivamente (Tabela 13).

Com relação ao parâmetro laboratorial plaquetário, não foi encontrada diferença significativa no valor médio das plaquetas entre o grupo de nulíparas estáveis e os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação (Tabela 13).

5.4.2 Parâmetro laboratorial hepático

Não foi encontrada diferença significativa no valor médio da enzima TGO entre o grupo de nulíparas estáveis e os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação (Tabela 13).

5.4.3 Parâmetros laboratoriais hemolíticos

Na avaliação da distribuição dos parâmetros laboratoriais hemolíticos, foi encontrada uma diferença significativa nos níveis de bilirrubina total e de bilirrubina direta entre o grupo de nulíparas estáveis e os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, com valores de $p = 0,0126$ e $p = 0,0002$, respectivamente (Tabela 14, Figura 16). Posteriormente, ao realizar o teste de comparação múltipla de Dunn, identificou-se que no grupo de nulíparas estáveis, o valor médio do nível de bilirrubina total foi significativamente menor em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação, com valores de $1,311 \pm 1,304$ e $2,998 \pm 1,777$, respectivamente. Já o valor médio do nível de bilirrubina direta foi significativamente menor no grupo de nulíparas estáveis em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no segundo e terceiro trimestre de gestação, com valores de $0,3295 \pm 0,1277$, $1,364 \pm 1,753$ e $2,178 \pm 1,691$ (Tabela 14).

No grupo de nulíparas estáveis, os valores médios da contagem de reticulócitos e dos níveis de LDH foram menores, em comparação com os grupos de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, no entanto essa diminuição não foi significativa (Tabela 14).

Tabela 13. Distribuição dos parâmetros laboratoriais hematológicos, leucocitários, plaquetário e hepático de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.

	Mulheres nulíparas		Gestantes			p valor*
	(n=21)	1º trimestre (n=2)	2º trimestre (n=8)	3º trimestre (n=10)		
Marcadores hematológicos						
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		p valor*
Hemácias (10 ⁰ /μL)	3,459±1,085	2,225±0,5586	2,348±0,9826	2,298±0,7069		0,0084
Hemoglobina (g/dl)	9,876±2,098	7,050±2,192	7,463±2,415	7,240±1,695		0,0045
Hematócrito (%)	29,32±6,284	18,80±5,798	20,28±6,420	19,98±4,447		0,0010
VGM (fl)	88,44±15,23	83,85±5,020	88,88±9,736	88,51±8,102		0,8384
HGM (pg)	29,92±5,837	31,45±1,909	32,70±3,034	32,06±3,318		0,3188
CHGM (g/dL)	33,72±1,390	37,50±0,1414	36,88±1,309	36,22±1,736		< 0,0001
RDW (%)	18,11±3,582	22,15±3,323	18,24±2,861	21,05±3,138		0,0524
Marcadores leucocitários						
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		p valor*
Leucócitos (/ μL)	7713±3416	9350±212,1	16113±12878	14190±6692		0,0072
Bastonetes (neutrófilos) (%)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,2500±0,4629	0,7000±1,059		0,0210
Segmentados (neutrófilos) (%)	54,48±10,01	50,05±5,586	64,90±9,616	68,68±6,838		0,0025
Eosinófilos (%)	3,381±3,074	1,450±0,7778	1,138±1,082	0,8700±0,8693		0,0055
Basófilos (%)	0,8095±0,8729	0,1000±0,1414	0,1625±0,2066	0,0600±0,1578		0,1383
Linfócitos típicos (%)	34,00±9,524	37,55±3,606	25,89±9,376	20,99±7,357		0,0035
Monócitos (%)	7,238±2,047	10,85±2,616	7,288±2,953	8,080±6,083		0,4156
Marcador plaquetário						
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		p valor*
Plaquetas (10 ³ /μL)	391,2±291,4	387,0±53,74	350,6±146,5	322,2±105,7		0,7311
Marcador hepático						
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP		p valor*
TGP (U/L)	29,37±19,77	28,50±6,364	24,27±16,84	34,50±27,80		0,8541

DP: Desvio-padrão, VGM: Volume globular médio, HGM: Hemoglobina globular média, CHGM: Concentração da hemoglobina globular média, RDW: Red Cell Distribution Width (Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos), TGP: Transaminase glutâmica pirúvica *Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos-hoc.

Tabela 14. Distribuição dos parâmetros laboratoriais hemolíticos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.

	Mulheres nulíparas	Gestantes			p valor*
		1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	
Marcadores hemolíticos	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
TGO (U/L)	38,62±20,35	61,50±7,778	32,03±14,11	54,70±31,82	0,0691
Bilirrubina total (mg/dL)	1,311±1,304	2,785±0,1061	2,151±1,946	2,998±1,777	0,0126
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,3295±0,1277	1,265±0,6152	1,364±1,753	2,178±1,691	0,0002
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,9814±1,232	1,520±0,5091	0,7871±0,5969	0,8200±0,7972	0,4034
LDH (U/L)	689,8±215,8	1674±1108	755,3±395,7	2145±3074	0,2190
Reticulócitos (%)	2,976±1,785	5,100±5,091	3,183±1,673	4,525±3074	0,1429

DP: Desvio-padrão, TGO: Transaminase glutâmico oxalacética, LDH: Lactato desidrogenase, *Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos- hoc.

TGO: Mulheres nulíparas (n=21); Gestantes – primeiro trimestre (n=2), segundo trimestre (n=6), terceiro trimestre (n=10).

TGP: Mulheres nulíparas (n=19); Gestantes – primeiro trimestre (n=2), segundo trimestre (n=6), terceiro trimestre (n=10).

Bilirrubina total, direta e indireta: Mulheres nulíparas (n=21); Gestantes – primeiro trimestre (n=2), segundo trimestre (n=7), terceiro trimestre (n=10).

LDH: Mulheres nulíparas (n=20); Gestantes – primeiro trimestre (n=2), segundo trimestre (n=7), terceiro trimestre (n=9).

Reticulócitos: Mulheres nulíparas (n=17); Gestantes – primeiro trimestre (n=2), segundo trimestre (n=6), terceiro trimestre (n=8).

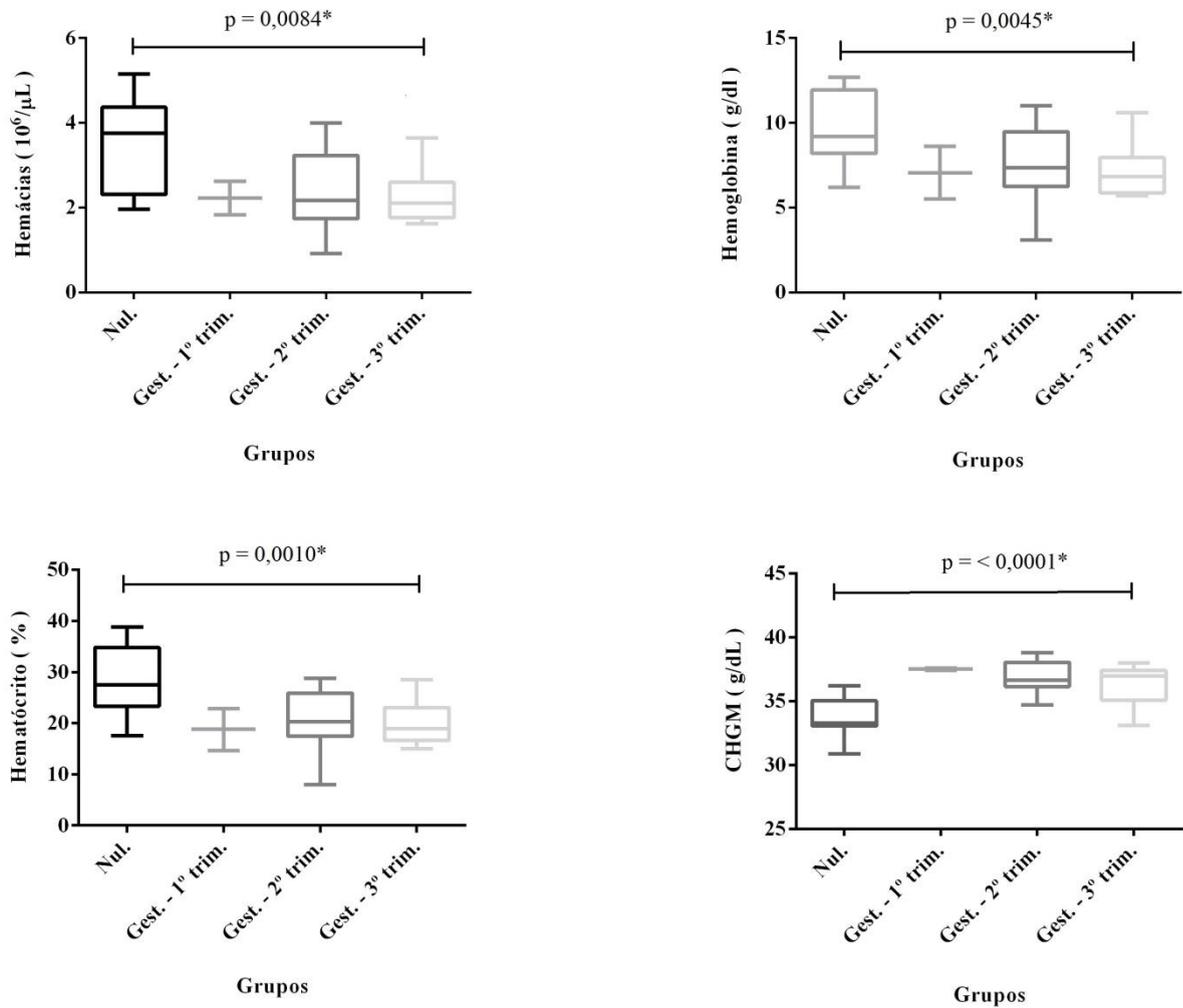


Figura 14. Parâmetros laboratoriais hematológicos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.

Nul.: Nulíparas, Gest.: Gestantes, Trim.: Trimestre, CHGM: Concentração da hemoglobina globular média, *Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos-hoc.

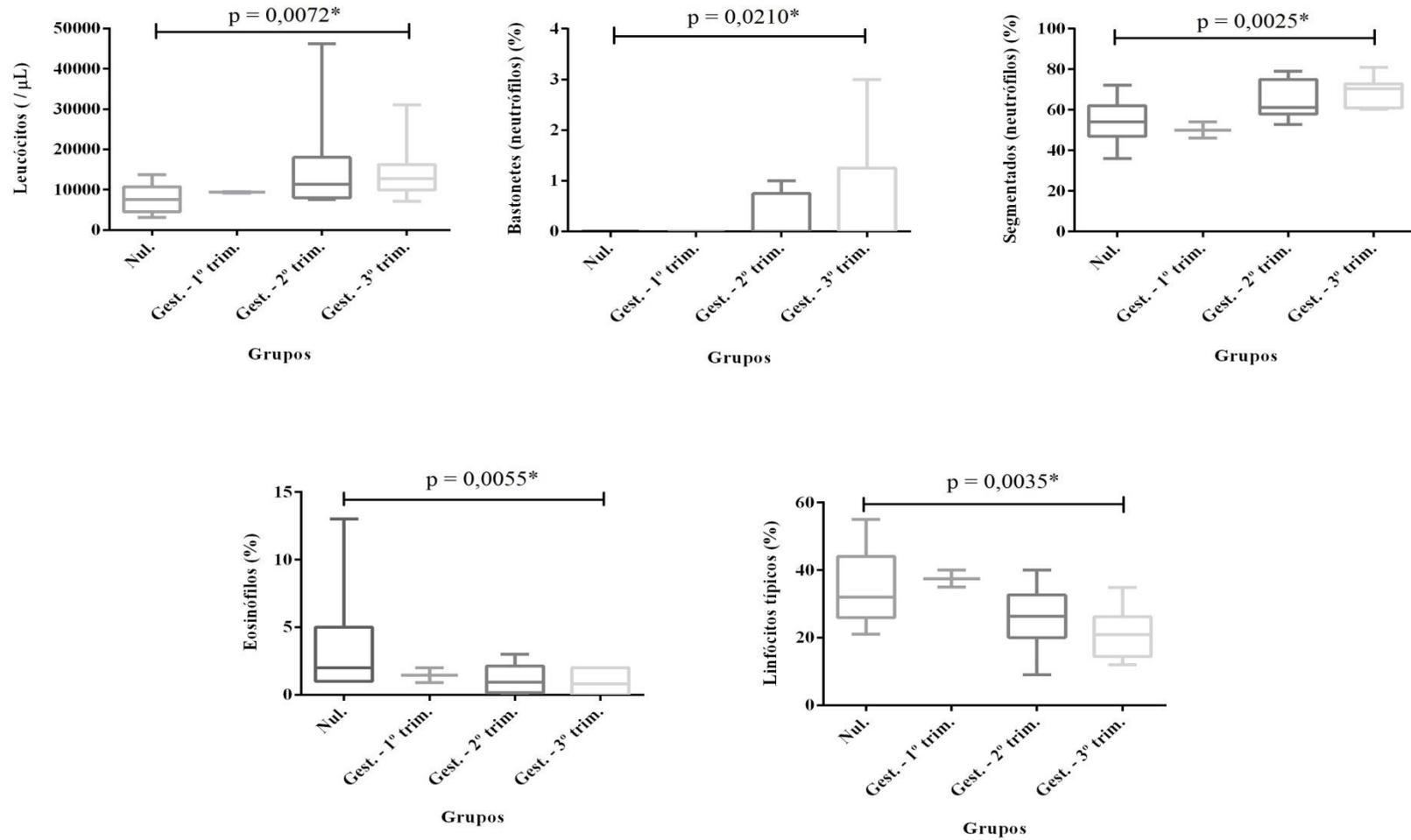


Figura 15. Parâmetros laboratoriais leucocitários de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.

Nul.: Nulíparas, Gest.: Gestantes, Trim.: Trimestre, *Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos-hoc.

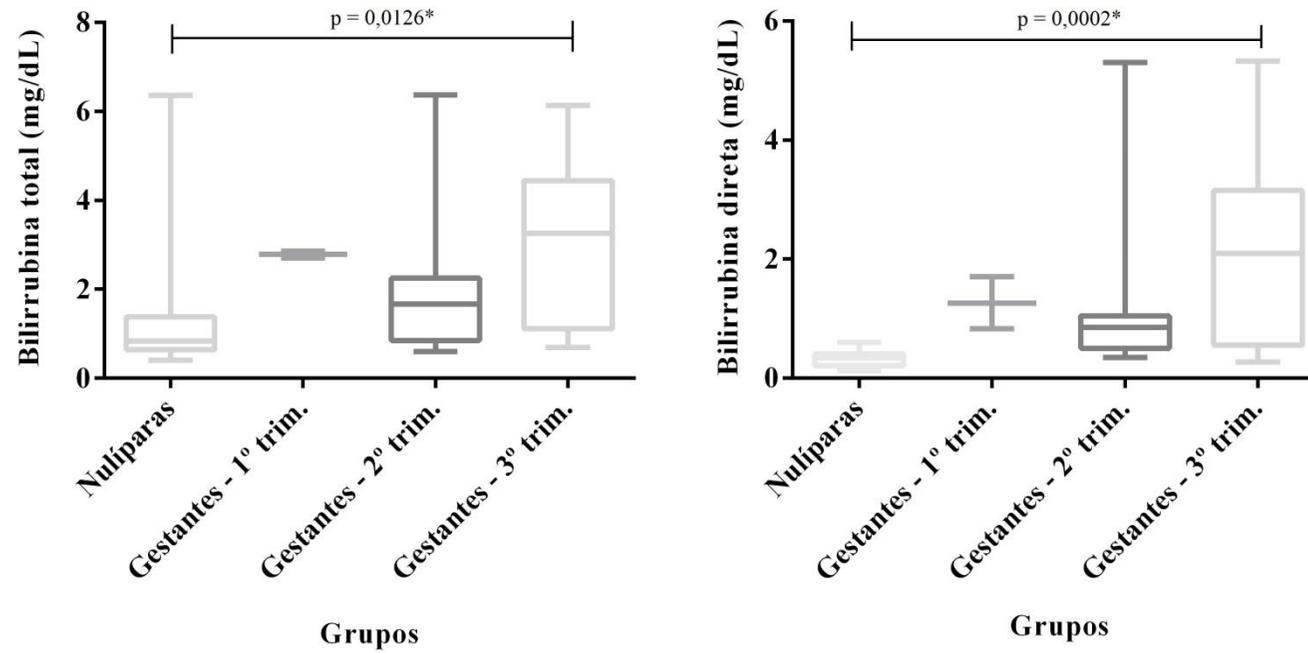


Figura 16. Parâmetros laboratoriais hemolíticos de mulheres nulíparas com doença falciforme estáveis e gestantes com doença falciforme em crise de dor conforme o trimestre gestacional.

Nul.: Nulíparas, Gest.: Gestantes, Trim.: Trimestre, *Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Comparação Múltipla de Dunn como pos-hoc.

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho, foram estudadas as características sociodemográficas de mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme. Quanto à variável idade, identificou-se nesse estudo que a maioria das mulheres nulíparas e todas as gestantes com doença falciforme, encontravam-se em idade reprodutiva. De acordo com Brasil (2004), as mulheres são consideradas em idade reprodutiva quando estão dentro da faixa etária de 10 a 49 anos. Os resultados desse estudo confirmam com a média de faixa etária apresentadas em estudos realizados com mulheres com doença falciforme em idade reprodutiva (SANTOS, 2015; LOPES, 2014; CORDEIRO, 2013; XAVIER et al., 2013).

No que se refere ao estado civil, identifica-se nesse estudo que parte das participantes são mulheres solteiras. Tal informação corrobora com os achados encontrados nos estudos desenvolvidos por Larceda (2016), Silva (2013), Xavier (2011) e Carvalho (2010), com mulheres com doença falciforme. O suporte social prestado por familiares e pelo próprio parceiro pode amenizar os conflitos vivenciados por essas mulheres, atuando como uma forma de superar a doença e os seus efeitos tanto físicos como emocionais (LOPES, 2014).

Com relação aos dados referentes à raça/cor, as mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme se autodeclararam pretas ou pardas, reafirmando a maior prevalência da doença falciforme na população negra. A doença falciforme é uma das alterações genéticas mais frequentes no Brasil, onde se distribui de forma heterogênea, apresentando maior prevalência nos locais onde a proporção da população negra é maior, sendo que as frequências do gene variam de 2% a 3% em todo o país, aumentando para 6% a 10% entre pretos e pardos (BRASIL, 2015). A ênfase na doença falciforme como doença étnico-racial apoia-se em três aspectos relacionados a essa patologia que caracterizariam uma maior suscetibilidade da população negra e parda: origem geográfica, etiologia genética e estatísticas de prevalência (LAGUARDIA, 2006).

Nesse estudo, a maior parte das mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme informaram ter religião. A fé e a religiosidade/espiritualidade são forças capazes de mobilizar o ser humano possibilitando uma aceitação melhor do instante vivido, significando em determinados momentos a força de que se precisa para continuar caminhando e vencendo todos os limites postos na vida diária (SILVA, 2013). Para Paula, Nascimento e Rocha

(2009), a religiosidade pode ser compreendida como um conjunto de crenças e práticas, rituais ou símbolos religiosos determinados por uma doutrina que busca aproximar a pessoa de uma divindade. Já a espiritualidade pode ser entendida como um sentimento pessoal de busca sobre determinados significados para vida. A religiosidade e a espiritualidade têm sido identificadas como importantes fatores para lidar com o estresse e na determinação da qualidade de vida das pessoas com DF, havendo uma possível relação entre religiosidade/espiritualidade com uma melhor saúde física e mental (HARRISON et al., 2005).

O fato de todas as mulheres nulíparas com doença falciforme investigadas serem atualmente residentes do município de Salvador facilita o seu acesso aos serviços de saúde especializados, considerando que a cidade já conta com um Programa Municipal de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Falciformes, Hemocentro e Hospitais de referência para internamentos. No caso das gestantes com doença falciforme, que, em sua maioria, residem em outros municípios no interior do estado baiano, necessitam realizar o deslocamento para o município de Salvador para acompanhamento médico/multiprofissional e tratamento de intercorrências e complicações, nos serviços de referência, devido a falta de acessibilidade e oferta de serviços de saúde nos seus municípios de residência. Segundo Silva (2013), a insuficiência de profissionais médicos e de uma rede de serviços de saúde destaca-se, sobretudo, nas áreas interioranas, rurais e nas periféricas do Brasil, principalmente na região Nordeste, sendo um problema antigo que se estende até os dias de hoje e que acarreta à população um desigual nível de acesso à saúde. É possível constatar que a acessibilidade aos serviços de saúde varia entre os diferentes grupos que compõem a população, com desvantagem para negros e pobres, e que os diferentes níveis de reprodução da desigualdade social e de saúde têm suas origens fortemente fincadas na raça e classe social (CORDEIRO; FERREIRA, 2009).

Quanto ao nível de escolaridade, a maior parte das mulheres nulíparas e gestantes já tinham o ensino médio ou superior. Esses resultados corroboram com outros estudos realizados com mulheres com doença falciforme, nos quais foram encontrados bons níveis de escolaridade (LACERDA, 2016; SANTOS, 2015; LOPES, 2014). Para Loureiro (2005) os internamentos hospitalares devido às crises de dor e outras manifestações clínicas da doença geram grande impacto social na vida das pessoas com doença falciforme, influenciando na frequência escolar, que pode repercutir na perda do ano escolar ou abandono. Já Lopes

(2014) aponta em seu estudo que os bons níveis de escolaridade, podem ser justificados pelo maior incentivo do Governo para aumentar a acessibilidade da população mais carente à educação, através de bolsas e incentivos financeiros. Levando-se em conta todas as limitações que a doença impõe, prejudicando muitas vezes a continuidade dos estudos, devido às manifestações clínicas da doença, identifica-se assim que a maior parte das participantes desse estudo apresentam um bom nível de escolaridade. Os resultados encontrados neste estudo podem apontar que a maior parte das participantes estão superando os fatores que as impediam de frequentar a escola, muito provavelmente por meio do autocuidado.

Contudo, apesar da melhora dos níveis de escolaridade, identificou-se nesse trabalho que em relação à ocupação, parte das mulheres nulíparas e gestantes se encontravam desempregadas. O fato de ter acesso a um maior nível de escolaridade e informação sobre a doença, pode repercutir diretamente na realização de práticas de autocuidado evitando o surgimento de complicações decorrentes da doença, que levariam ao afastamento do trabalho ou, muitas vezes, impossibilitariam a sua inserção no mercado de trabalho (ARAÚJO, 2015).

É importante considerar também que, por vezes, a própria doença limita a atuação da mulher no mercado de trabalho, devido à fragilidade física, às recorrentes internações e às crises de dor frequentes. Essa situação pode trazer como consequências a falta de garantia dos direitos trabalhistas, bem como a insuficiência da renda familiar para suprir suas necessidades básicas, essenciais para melhoria da sua qualidade de vida.

Nesse estudo, a renda familiar predominante entre as mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme foi entre < 1 salário mínimo a 2 salários mínimos. Em decorrência das complicações da doença, muitas são as limitações enfrentadas pelas pessoas com DF, que variam desde as crises de dor que as desestabiliza emocionalmente e fisicamente, até às constantes mudanças nos seus hábitos, geradas pelo uso de vários medicamentos ao longo das diversas fases da vida e da doença, recorrentes internações hospitalares, diversidade de procedimentos médicos e perda de parte da sua capacidade física e laboral (PITALUGA, 2007; LOBO et al., 2007; FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010; MENEZES et al., 2013). A ansiedade, a depressão, as limitações de gasto energético e o isolamento social são eventos de ocorrência constante, que se acentuam nos episódios de crises de dor e nas internações, o que, além de impactar na qualidade de vida, afeta também a renda familiar desses

indivíduos. Como consequência, ocorrem adversidades socioeconômicas como o desemprego e a evasão escolar, problemas no relacionamento familiar/social, são relatos comuns e se somam à dificuldade de transporte para o acompanhamento clínico nos centros de referência hematológica, além de hospedagem e alimentação, que nem sempre são garantidos pelo Estado, impondo sérias limitações à vida dessas pessoas e de seus familiares (SILVA, 2015; FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010; THOMPSON, 1998). Sendo assim, a renda familiar influencia diretamente na condição de saúde do indivíduo, que enfrenta dificuldades no acesso aos serviços de saúde (SILVA et al., 2018).

No que se refere ao tipo de hemoglobinopatia, a hemoglobina SS foi a alteração hematológica hereditária mais frequente nas mulheres nulíparas e gestantes com doença falciforme, seguida pelas hemoglobinas SC e S β Talassemia. Esses resultados corroboram com outros estudos realizados por Martínez et al. (2012), Martins et al. (2010), e Felix, Souza e Ribeiro (2010). Os genótipos da DF determinam a gravidade e a presença ou não de manifestações clínicas. A HbS β talassemia e a HbSC são consideradas genótipos de gravidade média, enquanto que o genótipos HbSS, que caracteriza a anemia falciforme, possuem maior relevância clínica (VALÊNCIO; DOMINGOS, 2016; FURTADO; MOTTA; SANTOS, 2014).

A gravidade clínica pode ser influenciada pela idade do diagnóstico da doença. Todas as mulheres nulíparas e a grande maioria das gestantes com a doença, tiveram diagnóstico tardio, ou seja, após 28 dias de vida, classificação esta preconizada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). De acordo com Xavier, Ferreira e Santos (2013), no caso da DF, quanto mais cedo se tem o diagnóstico, mais precocemente podem-se instituir medidas para reduzir a morbimortalidade nesse grupo de pacientes e prevenir agravos que interfiram diretamente na qualidade de vida. Estas autoras realizaram um estudo com 25 mulheres com DF, no qual todas tiveram diagnóstico na idade adulta e que as diversas limitações existentes nesta fase da vida, em decorrência da doença, foi por conta do diagnóstico ter sido tardio (XAVIER; FERREIRA; SANTOS, 2013).

Dentre as manifestações clínicas já apresentadas pelas participantes desse estudo, se destacaram as crises de dor, síndrome torácica aguda e úlcera de perna no grupo de mulheres nulíparas com DF; e as crises de dor, colelitíase e síndrome torácica aguda no grupo de gestantes com DF. A principal manifestação da DF é a crise dolorosa (VAN et al., 2010), causada pela vaso-oclusão, decorrente da falcização das hemácias. A dor é intensa, de início

abrupto e constitui a maior causa das hospitalizações. A dor é considerada a principal causa de desestabilização física e emocional dos pacientes com DF (DAMPIER et al., 2011). Já a síndrome torácica aguda, é uma intercorrência clínica que ocorre devido a acometimento pulmonar agudo, de etiologia imprecisa, caracteristicamente multifatorial, incluindo infecção, falcização intrapulmonar e tromboembolismo de medula óssea necrótica. As principais manifestações clínicas são dor torácica, taquipneia, febre, dispneia e hipoxemia. Essa intercorrência clínica pode gerar elevada morbimortalidade em todas as faixas etárias (REZENDE, 2016).

No caso das úlceras de perna, estas são complicações graves e extremamente debilitantes para as pessoas com doença falciforme. Seu surgimento está relacionado ao aporte insuficiente de sangue e de oxigênio na circulação, decorrente da disfunção endotelial e da vaso-oclusão (MINNITI et al, 2014). Vaso-oclusão, hipóxia tecidual e traumas locais são fatores que podem desencadear o surgimento das primeiras lesões. Outros motivos para o início são níveis mais baixos de HbF, inibição do óxido nítrico, insuficiência venosa e as condições socioeconômicas (MARTINS, 2013). A colelitíase pode ocorrer também nas pessoas com DF, decorrentes da hemólise crônica que é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de litíase biliar. A formação de cálculos biliares pigmentados se dá pela destruição prematura dos eritrócitos falciformizados, acúmulo de seus precursores e precipitação dos sais biliares. Pode haver necessidade de realizar nesta situação clínica, a colecistectomia, realizada por três mulheres nulíparas e duas gestantes participantes desse estudo, que, mesmo sendo eletiva, apresenta risco cirúrgico não desprezível, atingindo 1% de mortalidade, e exposição a diversos fatores que precipitam a falcização dos eritrócitos, facilitando o desencadeamento de crise hemolítica grave (FROED et al., 2012).

Uma pequena parcela das mulheres nulíparas e gestantes já apresentaram também como manifestação clínica o acidente vascular cerebral. Os resultados apresentados nesse estudo corroboram outros achados, evidenciando que todas as participantes que tiveram AVC prévio tem o genótipo de HbSS, tendo em alguns casos, como consequência, as sequelas. Essa é uma das complicações mais graves nos pacientes com anemia falciforme (HbSS). Pode apresentar-se como AVC isquêmico, mais frequente nas crianças, ou hemorrágico, mais frequente em adultos. A pessoa com DF pode apresentar história de alterações de consciência, déficits neurológicos focais, convulsões, paresias, afasias, confusão mental ou cefaleia de grande intensidade (REZENDE, 2016). As doenças cerebrovasculares são comuns em pessoas adultas com DF, com uma incidência 10 vezes maior do que ocorre com negros sem DF. A

recorrência é uma característica dessa complicação: 67% das pessoas com a doença irão apresentar um novo evento, se não forem tratados adequadamente (SWITZER et al., 2006; VALADI et al., 2006).

O seqüestro esplênico é uma complicação aguda grave responsável por grande morbidade e mortalidade em pacientes com DF, caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina igual ou maior a 2g/dl comparada ao valor basal do paciente, aumento da eritropoiese e das dimensões do baço. Manifesta-se clinicamente com choque hipovolêmico e pode estar associado a infecções virais ou bacterianas (BRUNIERA, 2007). Neste trabalho, uma pequena parte do grupo das mulheres nulíparas e do grupo de gestantes apresentaram essa complicação aguda, onde em alguns casos do primeiro grupo referido foi indicada a esplenectomia. Como a sua recorrência é freqüente, estes pacientes devem receber tratamento preventivo, sendo que a melhor conduta ainda tem sido motivo de discussão – observação rigorosa, transfusão crônica e esplenectomia – na dependência da gravidade do caso e da idade do paciente (BRUNIERA, 2007).

Das participantes que possuem necrose osteoarticular, se destaca nesse estudo como local de acometimento a cabeça do fêmur dos MMII. Esta também é reconhecida na literatura como necrose avascular ou osteonecrose, que afeta principalmente adultos jovens na faixa etária de 30 a 50 anos. Tem etiologia multifatorial e mostra-se como resultado final de uma série de eventos que levam a injúria vascular da cabeça femoral e a conseqüente morte das células ósseas (FARIA et al., 2012). Na Doença Falciforme a cabeça femoral é a área mais comum de destruição óssea, seguido da articulação umeral (POWARS et al., 2008). Sendo assim, os resultados apresentados neste trabalho está em consonância com a literatura.

A retinopatia foi uma outra complicação somente apresentada por duas mulheres nulíparas e uma gestante, fator esse que pode estar sendo influenciado pelo acompanhamento periódico das participantes com oftalmologista, em sua grande maioria. O evento inicial na patogênese da retinopatia da DF é a vaso-oclusão que ocorre, geralmente, na região periférica da retina e está fortemente associada à interação anormal entre as hemácias falcizadas irreversíveis e o endotélio vascular (VILELA et al, 2007). O diagnóstico precoce através do exame oftalmológico periódico, com ênfase na oftalmoscopia da periferia retiniana é de extrema importância, pois permite a instituição de tratamento adequado em tempo hábil, evitando a progressão da doença, bem como o dano permanente à visão (HERRICK et al., 2001).

As participantes desse estudo também já apresentaram uma variabilidade de infecções prévias. O processo de vaso-oclusão ocasiona também a destruição progressiva do baço e conseqüentemente autoesplenectomia, que é responsável pela susceptibilidade aumentada às infecções que se constitui a principal causa de morbimortalidade até os três anos de idade, sendo as bactérias encapsuladas responsáveis pelas sepses, pneumonias, meningites e otites nesta faixa etária. (ARAÚJO, 2007; NAOUM, P.; NAOUM, F., 2004). As pessoas com DF têm a função esplênica reduzida (asplenia funcional), o que leva a uma significativa diminuição na capacidade imunológica de combater infecções por diversos microorganismos. Dificuldade de opsonização faz com que essas pessoas sejam particularmente susceptíveis às infecções por *Pneumococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (germes encapsulados) (BRASIL, 2012).

Nesse estudo, tanto no grupo de mulheres nulíparas como no grupo de gestantes, foi demonstrado que houve maior ocorrência de manifestações clínicas e infecções prévias nas que tinham diagnóstico de HbSS em relação as que tinham diagnóstico de HbSC e HbS β Talassemia. Esse achado é esperado e pode ser justificado pelo fato das mulheres nulíparas e gestantes com o genótipo HbSS, apresentarem maior concentração de HbS alteradas e, portanto, falcização mais grave (BRASIL, 2015), tendo como consequência maior possibilidade de ocorrência de complicações decorrentes do processo fisiopatológico da doença.

A DF tem sido associada a um risco reduzido de co-infecção por HIV e comorbidade (PANDIT, 1993; NOURAIE; NEKHAI; GORDEUK, 2012; OBARO, 2012), apesar de nesse trabalho ter sido identificada uma nulípara com doença falciforme infectada pelo HIV. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, foi observada uma menor taxa de comorbidade de HIV em afro-americanos com anemia falciforme que receberam alta hospitalar (NOURAIE; NEKHAI; GORDEUK, 2012). Diversas hipóteses têm sido postuladas para explicar esse fenômeno, como uma defesa imunológica aumentada na DF (PANDIT, 1993; NOURAIE; NEKHAI; GORDEUK, 2012), que pode ser causada pela regulação positiva da inflamação, metabolismo do ferro e alterações imunológicas na DF que não são favoráveis à replicação viral do HIV (OBARO, 2012).

Também foi identificado neste trabalho que uma gestante tinha hepatite B e outra hepatite C. A DF está associada ao aumento do risco de infecção pelo vírus da hepatite B, uma condição relacionada ao uso de drogas injetáveis e comportamentos sexuais de risco, e pelo vírus da hepatite C, que também é transmitido principalmente pelo uso de drogas injetáveis (NOURAIE; NEKHAI; GORDEUK, 2012). As infecções por HIV, vírus da hepatite B e vírus

da hepatite C também podem ser transmitidos por sangue contaminado, ainda que este risco seja mínimo nos últimos anos, devido ao intenso controle sorológico e molecular ao quais são submetidos os hemocomponentes antes da transfusão. Essas comorbidades aumentam a gravidade da anemia falciforme, podendo diminuir a chance de sobrevivência dos pacientes (NETO et.al, 2011).

Com relação aos medicamentos de uso regular pelas participantes do estudo, destacaram-se o ácido fólico e hidroxiuréia, medicamentos utilizados no tratamento da doença falciforme. A HU é um agente quimioterápico que tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, promovendo elevação dos níveis de HbF em 60% das pessoas tratadas, aumentando assim a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio (VCM), com redução do número de reticulócitos. A redução da expressão de moléculas de adesão, tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária e da anexina V e a diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais, são outras respostas favoráveis promovidas por esse agente terapêutico. A redução da adesão vascular contribui para a redução das crises vaso-oclusivas (BRASIL, 2014).

No caso das gestantes com doença falciforme participantes desse estudo que faziam uso da hidroxiuréia, foi realizada a interrupção da medicação. Conforme é preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), durante a gestação, o uso de hidroxiureia deve ser descontinuado de três a seis meses antes da gestação devido aos possíveis efeitos teratogênicos do fármaco. Esse agente quimioterápico atravessa a barreira placentária e vai para a circulação fetal, com potencial risco de causar defeitos congênitos no feto e até óbito fetal. Foram identificadas nesse estudo três gestantes que faziam uso de HU, e somente uma delas interrompeu o uso da droga antes da gestação. As duas outras gestantes interromperam o uso da HU com 12 semanas de gestação. É interessante registrar que uma delas no acompanhamento pré-natal teve o feto diagnosticado com uma malformação fetal com cardiopatia congênita (defeito do septo atrioventricular) e agenesia parcial do vermis cerebelar fetal, evoluindo a óbito após o seu nascimento.

O ácido fólico é um outro medicamento que compõe a rotina do tratamento da DF. Este desempenha papel fundamental no processo da multiplicação celular, participando do aumento do número de eritrócitos, volume uterino, crescimento da placenta e do feto e, por isso, é vitamina imprescindível na gravidez. É considerado requisito para o crescimento normal na fase reprodutiva. Durante a gravidez, as mulheres são susceptíveis a desenvolver deficiência de ácido fólico, em razão do aumento de sua demanda para o crescimento fetal e desenvolvimento de tecidos maternos. A suplementação periconcepcional, durante o primeiro trimestre de gravidez, reduz o risco de ocorrência de defeitos do tubo neural fetal (BRASIL, 2015; CZEIZEL, 1995; WALD, 2004).

Foram investigados os métodos anticoncepcionais já utilizados pelas participantes do estudo. Para as mulheres em geral, o uso contínuo de altas doses de contraceptivos combinados, principalmente com altas doses de estrogênios, ocasiona o aumento do risco de tromboembolismo. No caso das mulheres com DF, o risco é mais elevado devido à interferência da droga na coagulação sanguínea e à polimerização das hemácias que causa a vaso-oclusão (ZANETTE, 2007). Já os métodos compostos de progestogênio isolado são considerados categoria 01 para anemia falciforme (BRASIL, 2010), não havendo restrições para o uso. Trabalhos apontam que a utilização deste método, por mulheres com DF, tem apresentado bom prognóstico, com melhora clínica e diminuição das crises álgicas (ZANETTE, 2007; EGARDY; CURTIS, 2006). Assim, é extremamente importante a avaliação criteriosa dos profissionais de saúde quanto ao método hormonal a ser indicado para as mulheres com DF, tendo em vista que a utilização de um método inadequado pode contribuir para a ocorrência de agravos, que são potencializados pelo fenômeno fisiopatológico da doença. Os resultados desse estudo mostram que parte das mulheres nulíparas e gestantes já utilizaram métodos anticoncepcionais hormonais combinados, sendo este método utilizado considerado um fator de risco que pode ter contribuído para ocorrência dos agravos já apresentados, potencializados pelo fenômeno fisiopatológico da doença falciforme.

Considerando o histórico obstétrico anterior, duas mulheres nulíparas e quatro gestantes relataram ocorrência prévia de aborto espontâneo. No caso das duas nulíparas, estas nunca pariram, apesar de terem vivenciado uma gestação anterior que cursou com complicação, levando à ocorrência de aborto espontâneo.

Em um estudo realizado por Santos (2015) em Salvador com 15 mulheres grávidas com doença falciforme, 60% delas (9 mulheres) apresentaram complicações em gestações anteriores. Quando especificadas, houve maior incidência de aborto espontâneo, natimortalidade, crises algicas, hemotransfusão e infecção do trato urinário. Outro trabalho desenvolvido por Nomura et al. (2011), com 51 gestantes com doença falciforme, evidenciou que 25,5% dos casos (13) tinham histórico anterior de aborto. A elevada incidência de aborto, retardo de crescimento intra-uterino, parto prematuro e mortalidade perinatal pode ser explicada pela própria fisiopatologia da doença falciforme. A lesão da microvasculatura placentária pelas hemácias falcizadas pode ser uma das causas da maior incidência de aborto e de CIUR (BRASIL, 2006).

Em relação ao histórico obstétrico atual, 50% das gestantes com doença falciforme, participantes desse estudo, iniciaram o acompanhamento pré-natal no primeiro trimestre de gestação. Esse resultado está de acordo com o que o MS preconiza, que para se ter uma assistência pré-natal efetiva, deve-se procurar garantir a identificação precoce de todas as gestantes e o pronto início do acompanhamento pré-natal, para que tal início se dê ainda no 1º trimestre da gravidez, com a finalidade de intervir de maneira oportuna em todo o período gestacional, sejam elas preventivas e/ou terapêuticas (BRASIL, 2012).

Nesse sentido, fica evidente a necessidade do acompanhamento pré-natal diferenciado e iniciado o mais precocemente possível da gestante com DF e de preferência, realizado em serviço com equipe multidisciplinar qualificada (enfermeiras, nutricionistas, obstetras, clínicos, hematologistas, anesthesiologistas, entre outros) para reduzir a incidência e tratar adequadamente as complicações e reduzir a mortalidade materna e perinatal (NUPAD, 2009). O intervalo entre as consultas é, em geral, de duas semanas até a vigésima oitava semana e após esse período, deve ser de uma semana (BRASIL, 2009).

A maior parte das gestantes com DF realizaram ≥ 6 consultas pré-natal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número adequado de consulta pré-natal seria igual ou superior a 6 (seis) (Brasil (2012), sendo que atenção especial deverá ser dispensada às grávidas com maiores riscos, que é o caso das gestantes com doença falciforme. Os resultados encontrados estão em conformidade com as recomendações da OMS. A falta de realização do pré-natal, ou um reduzido número de consultas, são fatores que podem trazer riscos para qualquer gestação, agravando-se os riscos no caso da doença falciforme.

Conforme a rotina assistencial, o parto é evento geralmente programado, no qual é permitido o parto vaginal na ausência de contraindicações obstétricas. Nos casos de elevada gravidade com cesárea anterior ou riscos para o bem-estar materno-fetal, a cesárea é a via de parto de escolha. Nesse estudo, 71,4% (10) das gestantes realizaram parto cesáreo.

Dentre as gestantes com DF, observa-se que em sua grande maioria, tiveram recém-nascidos a termo e com peso adequado. Este resultado pode ter sido influenciado pela qualidade da assistência prestada pela equipe multiprofissional da maternidade de referência no pré-natal, parto e pós-parto. No entanto, também identificou-se a ocorrência de partos prematuros e com baixo peso e muito baixo peso. As seis gestantes que tiveram a ocorrência de parto prematuro realizaram a interrupção da gestação devido à intercorrências clínicas apresentadas que traziam riscos para o bem-estar materno e fetal, tendo destaque nesse estudo a DHEG, CIUR e crise de dor.

As gestantes com DF estão sob maior risco de desenvolver parto prematuro, sendo que 30% a 50% evoluem para o parto antes de completar 36 semanas de gestação, com idade gestacional média na ocasião do parto de 34 semanas (BRASIL, 2001). Além disso, a gravidez pode agravar a DF com o aumento da frequência e da gravidade das crises de dor e contribuir no surgimento de complicações maternas como pré-eclâmpsia, alterações pulmonares, ITU e até o óbito; e complicações fetais, como os partos pré-termo, CIUR devido à vaso-oclusão placentária, sofrimento fetal durante o trabalho de parto e no parto, além do aumento da taxa de mortalidade perinatal (BRASIL, 2015). O acompanhamento obstétrico é fundamental, durante a assistência ao parto dessas mulheres.

No que se refere às manifestações clínicas apresentadas pelas gestantes com DF no período gestacional, identificou-se através desse estudo maior expressão de manifestações clínicas/doenças no terceiro trimestre em comparação ao segundo trimestre de gestação. Esses resultados corroboram com os dados apresentados na literatura. As complicações ocorrem com maior frequência no terceiro trimestre da gestação, sendo que os fatores precipitantes mais frequentes das crises algicas devem ser afastados, como desidratação, exposição ao frio, exercícios físicos extenuantes e estresse (ZANETTE, 2007).

Com relação ao segundo trimestre de gestação, destacou-se a ITU como manifestação clínica mais frequente entre as gestantes. A maior estase urinária é fator que contribui para a ocorrência desta infecção na gestação (NOMURA et al., 2011). As modificações anatômicas e fisiológicas que ocorrem durante a evolução do processo gestacional, como o aumento das demandas metabólicas, nas vias urinárias quanto as vias respiratórias, que agrava a susceptibilidade às infecções nestes locais com exacerbação das manifestações clínicas da doença falciforme (ARMOND, 2003). Ressalta-se que essas infecções de repetição, como a urinária e a pneumonia, são fatores de risco para o surgimento de crises de dor (SHARMA; SHARMA; TYLER, 2011).

Quanto às manifestações clínicas apresentadas pelas gestantes no terceiro trimestre de gestação, destaca-se a DHEG e vulvovaginite, como intercorrências hipertensiva e infecciosa. Toda gestação traz em si risco potencial para as mulheres como para o bebê. Porém, apenas para pequeno número delas, esse risco está muito elevado, como no caso, das gestantes com DF (GOMES et al., 2001). Durante a gravidez de mulheres com DF, o risco de pré-eclâmpsia é elevado (BRASIL, 2015).

Em um estudo retrospectivo desenvolvido por Lee et al. (2012), sobre a mortalidade materna em Gana, realizado no período de 2008 a 2010, identificaram uma taxa geral de mortalidade materna de 1.004/100.000 recém-nascidos vivos. A DHEG foi a principal causa direta de óbitos, sendo que a DF foi relatada como causa principal do óbito, ocorrendo em 5% do total de casos e representando 22% das causas indiretas de óbito, isto é, aquelas não diretamente vinculadas à gravidez e ao puerpério. O estudo não cita, mas é possível que a DF também estivesse envolvida secundariamente em causas obstétricas de óbito. Os resultados encontrados nesse trabalho confirmam que é necessário realizar o acompanhamento adequado dessas mulheres com DF durante a gravidez.

Nesse estudo, as gestantes com hemoglobinopatia do tipo SS cursaram com maior expressão de manifestações clínicas no segundo e terceiro trimestre de gestação em comparação com as que possuem diagnóstico de hemoglobina do tipo SC e S β Talassemia. Esses resultados são esperados e corroboram com o estudo realizado por Leborgne-Samuel et al. (2000) com 68 grávidas, no qual foi identificado que as complicações mais graves aconteceram em mulheres com hemoglobinopatia SS (88%). Esse resultado desfavorável foi também observado na pesquisa de Serjeant et al. (2004).

Os fenômenos fisiopatológicos da DF correm o risco de exacerbar-se durante a gestação e de causar complicações materno-fetais, que podem evoluir para o óbito da gestante e/ ou do feto (HASSEL, 2005). Além disso, as infecções de repetição podem agravar também o quadro clínico das gestantes (BRASIL, 2015). Freitas et al. (2018) aponta que a doença tem elevada morbimortalidade, com manifestações clínicas variadas e intensas, as quais incluem dor, infecções e falência de múltiplos órgãos, que impactam sobremaneira na qualidade de vida dos pacientes com a doença. Assim, é necessário que cada caso seja abordado de forma individual, com suas especificidades, avaliando os fatores de risco que possam conduzir à evolução desfavorável da gestante com DF.

Nesse sentido, a gravidez para mulheres com doença falciforme pode trazer maior risco de morbidade e mortalidade materna e fetal e maior probabilidade de hospitalização por complicações, incluindo a crise de dor (PHILLIPS; BOYD, 2017). Com base na análise da caracterização da dor, demonstrou-se nesse estudo que a maior parte das mulheres nulíparas e gestantes classificaram a crise de dor como frequente. Com relação à duração da dor, a maior parte das mulheres nulíparas com DF demoraram mais dias para obter a resolução da sua dor em relação às gestantes com DF. Esse achado pode ter sido influenciado pelo fato das nulíparas apresentarem maior quantidade de comorbidades crônicas em comparação com as gestantes, as quais podem agravar ainda mais o quadro fisiopatológico da doença falciforme, sendo fator de risco para recorrência e maior duração de crises de dor. Quanto à intensidade da dor, houve variação entre dor leve a moderada nos dois grupos analisados, com destaque para a dor moderada no grupo de nulíparas; e dor moderada e intensa no grupo de gestantes.

A frequência e a gravidade das crises variaram consideravelmente de paciente para paciente, e em um mesmo paciente, modificando-se bastante em diferentes períodos da vida, principalmente, durante a gravidez. Os fatores desencadeantes são variados e incluem infecção, desidratação e tensão emocional de qualquer natureza (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os períodos do dia em que houve mais ocorrência de crises de dor, foram os períodos matutino e noturno, nos dois grupos de participantes, tendo como locais anatômicos dolorosos mais acometidos os MMSS e MMII no caso das mulheres nulíparas; e MMII e coluna lombar, no grupo de gestantes.

No caso das gestantes, a dor na região lombar é considerada uma das queixas mais comuns durante o período gestacional (BRASIL, 2012), achado esse evidenciado nesse estudo. Em achado corrobora com um estudo realizado por Santos (2015) com 15 gestantes com DF, em que as crises de dor foram presentes em 73,3% (11) das gestantes, localizadas em diversas regiões corporais como a cervical, articulações dos membros inferiores e superiores e também a lombar. Neste mesmo estudo, a gravidez foi apontada como um evento que agravava as crises de dor, além de provocar limitações na experiência cotidiana e interferir de forma negativa em todas as demandas de autocuidado.

De acordo com o questionário de dor de *McGill*, as categorias dos descritores de dor que tiveram destaque nos dois grupos analisados nesse estudo estavam relacionadas ao nível sensorial e afetiva. Os descritores da dor que obtiveram maior frequência na categoria sensorial foram latejante, pontada e fina, e na categoria afetiva foi o descritor cansativa. A categoria sensorial refere-se às propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor; e a categoria afetiva descreve a dimensão afetiva nos aspectos de tensão, medo e respostas neurovegetativas (PIMENTA; TEIXEIRA, 1996). Fatores sensoriais e afetivos apresentaram uma maior influência na percepção da dor desses indivíduos. Esse instrumento forneceu informações sobre as diferentes percepções dos vários domínios que integram o sintoma dor nas participantes com DF desse estudo, tendo em vista que a percepção desse sintoma está relacionada aos aspectos sensoriais, afetivos, motivacionais e não somente à intensidade.

Mulheres com doença falciforme sofrem dor aguda e crônica, com crises de dor ocorrendo mais frequentemente na gestação, particularmente no terceiro trimestre e no período pós-parto (PHILLIPS; BOYD, 2017). O presente estudo está em conformidade com a literatura, pois também ocorreu um aumento significativo do número médio de crises de dor no terceiro trimestre de gestação em comparação ao primeiro.

Nesse estudo, identificou-se que as mulheres grávidas com diagnóstico de HbSS apresentaram maior quantidade de crises, seguido pelas gestantes com diagnóstico de Hb SC e Hb S β Talassemia. Esse achado está em conformidade com estudo desenvolvido por Alayed et. al (2014), no período de 10 anos, em que anemia falciforme homocigótica (HbSS) foi o maior fator de risco para crise falciforme (crise de dor), representando 89,8% de todas as gestantes com DF que desenvolveram crise em comparação com as gestantes com HbSD, HbSE, HbSC e HbS β Talassemia.

Em outro estudo também se confirma o achado encontrado nessa pesquisa, estudo realizado por Sun et al.(2001) no período de 20 anos, 48% das mulheres norte-americanas com a HbSS desenvolveu crise aguda na gravidez, em comparação para 19% das mulheres com a HbSC. As crises de dor ocorreram principalmente entre mulheres com o genótipo HbSS, que geralmente apresentam a maior concentração de HbS anormal e, portanto, falcização mais grave (BRASIL, 2015).

Frequentemente, a abordagem dessas crises exige internação hospitalar para hidratação adequada e controle da dor (ZANETTE, 2007). O tempo médio de internação foi de 13 dias para as mulheres nulíparas com DF e 8,5 dias para gestantes com DF. Existe grande variabilidade no quadro clínico da doença falciforme. Considerando o ciclo gravídico da gestante com DF, pode haver resultados distintos de mortalidade materna fetal, apesar da gravidade da doença. A gravidez impõe alterações importantes no organismo, ocasionando uma maior incidência de complicações que necessitam de maiores cuidados para reduzi-las ou combatê-las.

Recente trabalho que fez comparação dos eventos adversos clínicos e obstétricos entre gestantes com DF de acordo com o genótipo, identificou que as crises de dor foram mais frequentes nas gestantes com genótipo HbSS em relação as gestantes com genótipo HbSC e HbS β Talassemia (SILVA et. al, 2018). Esses autores ainda apontaram em seu estudo que a principal causa de internações foram as crises de dor. Essa observação corrobora com este estudo, tendo como principal motivo de internamento entre as gestantes com DF as crises de dor. Em contrapartida, somente uma nulípara com DF apresentou a crise de dor como motivo de internamento.

Dentre os medicamentos utilizados para controle da dor, se destacaram no grupo de nulíparas, os analgésicos não-opioides e opioides, e anti-inflamatórios não-esteroidais. Eventualmente, os antiinflamatórios não-esteroidais são contra-indicados durante gravidez, particularmente depois da trigésima semana de gestação. Já no grupo de gestantes se destacam analgésicos não opioides e opioides. O tratamento baseia-se na atenção e no cuidado com a causa, se for identificada, iniciando a analgesia prontamente e aumentando o aporte hídrico (BRASIL, 2015). Estratégias de gestão da dor, como a aplicação de calor local, acupuntura e massagem, pode ser benéfico para algumas pessoas com doença falciforme, mas estas são terapias adjuntas e não se destinam a substituir a analgesia farmacológica (PHILLIPS; BOYD, 2017).

Nesse estudo desmontrou-se que as gestantes com DF não fizeram uso de anti-inflamatórios não esteróides nos momentos de crises de dor. Ressalta-se que o uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais está contra-indicado em gestantes devido ao risco de oligohidrânio e de fechamento prematuro do ductus arteriosus em idade gestacional mais avançada (TRAMPONT et.al, 2004). A dor deve ser tratada, inicialmente, com analgésicos não-opiáceos (dipirona ou paracetamol), em doses habituais e fixas, por via oral. Além disso, deve ser iniciada hidratação oral com água e outros líquidos. Se não houver melhora da dor após essa abordagem inicial, a pessoa deve ser internada, para intensificação desse tratamento (BRASIL, 2015). Nas crises dolorosas, os opiáceos são as drogas de escolha, sendo a morfina a de preferência nos episódios mais severos (ZANETTE, 2007).

Com relação a utilização de transfusão profilática durante a gestação, não há consenso na literatura sobre essa prática e não parece ter benefícios, além da diminuição da crise de dores, não alterando desfechos maternos, fetais ou operatórios. É preconizado pelo MS, as indicações para transfusão sanguínea em gestante com DF nos seguintes casos: níveis de hemoglobina < 5g/dl; diminuição de 20% nos níveis basais de hemoglobina, STA, hipoxemia, pré-eclâmpsia ou outros sintomas de anemia (BRASIL, 2015). Em conformidade com a literatura, nesse estudo todas as nulíparas e gestantes com DF que necessitaram realizar transfusão sanguínea durante o internamento hospitalar, tiveram como motivo de indicação a hipohemoglobinemia.

Em relação aos dados laboratoriais analisados, as gestantes com DF em estado de crise de dor apresentaram níveis de hemácias e hematócrito significativamente baixos no segundo e terceiro trimestre de gestação em comparação com as nulíparas com DF estáveis. A DF é caracterizada por hemólise crônica e oclusões vasculares recorrentes, as quais causam crises dolorosas e resultam em lesão orgânica crônica ((BRASIL, 2015). A lise dos eritrócitos promove a liberação de Hb livre no plasma, o que promove efeitos inflamatórios e oxidativos que contribuem para a disfunção endotelial (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007; BELANGER et al., 2015). Devido à hemólise, o heme, espécies reativas de oxigênio (ROS) e arginase são liberados na corrente sanguínea, elevando o estresse oxidativo e diminuindo os níveis de NO (VILAS BOAS et al., 2010; DUTRA et al., 2014). Com essa redução, há diminuição de seus efeitos benéficos, como inibição plaquetária, repressão de ligantes nas células endoteliais e vasodilatação, interferindo desta forma na homeostasia vascular (GLADWIN; KATO, 2005), contribuindo para agravamento do fenômeno vaso-oclusivo, tendo como resultado a ocorrência de crise de dor.

De acordo com Barabino, Platt e Kaul (2010), a reologia do sangue é ditada pelo hematócrito, viscosidade do plasma e deformabilidade do eritrócito. O aumento da viscosidade plasmática, que é resultante da hemólise crônica e diminuição da deformabilidade das hemácias falciformes devido à polimerização da Hb, contribui para o comprometimento do fluxo sanguíneo através dos capilares e vênulas pós-capilares de tecidos com alta demanda de oxigênio. No entanto, as alterações hormonais ocorridas durante a gravidez, com a ação direta da progesterona e do estrogênio no rim, causam a liberação de renina que resulta no aumento do volume plasmático durante a gravidez. Esse aumento é relativamente maior que o aumento da massa eritrocitária, o que resulta em uma queda na Hb materna e hematócrito (CARLIN; ALFIREVIC, 2008; CHANDRA et al., 2012; AKINBAMI et al., 2012). O presente estudo contribui para a confirmação desta observação, onde há diminuição do hematócrito como resposta do volume plasmático aumentado durante a gravidez.

O estado de crise de dor na DF é caracterizado por hemólise acentuada, resultante do processo de polimerização da HbS que promove alteração da morfologia da hemácia. Com a hemólise exacerbada de hemácias, ocorre a liberação da hemoglobina e a sua maior destruição, que resulta em um rápido catabolismo do heme (porção não proteica da Hb) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Adicionalmente, durante o período gravídico, as concentrações de Hb diminuem como resposta da expansão do volume plasmático, resultando em diminuição da viscosidade sanguínea. Esta hemodiluição denomina-se então anemia fisiológica (SOUZA et al, 2002). Esses fatores podem ter contribuído para que os níveis de hemoglobina das gestantes em estado de crise de dor fossem significativamente baixos no terceiro trimestre de gestação em comparação com as nulíparas com DF estáveis.

Diferentemente, o valor de CHGM foi significativamente maior nas gestantes em estado de crise durante o primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação. Esse achado também foi encontrado em um estudo desenvolvido por Ugwu et al. (2017) com 100 pacientes com anemia falciforme, no qual foi observado que os pacientes em crise de dor apresentaram maior concentração média de hemoglobina.

A desregulação da homeostase de cátions resultante da ativação de alguns canais iônicos, como o sistema de co-transporte K-Cl e o canal K dependente de Ca (canal de Gardos), em particular, leva a uma perda de potássio e desidratação celular que, por sua vez, aumenta a concentração de Hb intracelular e favorece a sua polimerização (ODIEVRE et al., 2011).

A desidratação celular aumenta a CHGM, com provável aumento da polimerização, facilitando a falcização, por aumentar a possibilidade de contato entre as moléculas de HbS. Como resultado da polimerização da HbS, do aumento da CHGM e das alterações de membrana, as hemácias são sequestradas e prematuramente destruídas pelo sistema monocítico fagocitário, levando à anemia hemolítica crônica, manifestação clínica importante da doença falciforme (BRASIL, 2001). O grau de formação de polímero de hemoglobina falciforme, que é uma função da concentração de hemoglobina, correlaciona-se estreitamente com a gravidade da hemólise (CURTIS et al., 2015), podendo resultar em maior ocorrência de crises de dor.

Apesar de não ser significativa, também houve um aumento no valor da HGM e RDW das gestantes em estado de crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação.

Células com concentração de HGM elevada, ou células densas, apresentam baixa afinidade pelo oxigênio, pouca deformabilidade, alta viscosidade, elevada propensão à formação de polímeros de HbS na desoxigenação e menor sobrevivência (FABRY; KAUL, 1991; SCHNOG, 2004). Indivíduos com maior número de células densas têm maior grau de hemólise e de anemia (STEINBERG, 2006), achado este identificado no grupo de gestantes com DF desse estudo.

O aumento na eritropoiese na medula óssea pode ocorrer em resposta à hemólise acentuada que ocorre durante os quadros de crises de dor. Assim, a elevação do RDW pode ser o primeiro indício de um distúrbio na eritropoiese, pois valores aumentados de RDW indicam uma elevação da variabilidade do tamanho dos eritrócitos conhecida como anisocitose, comumente observada nas deficiências nutricionais, como a de ferro, folato e vitamina B12. A quantidade desses nutrientes que está disponível para os precursores de células vermelhas pode variar amplamente, podendo resultar em alteração do tamanho eritrocitário (SILVA et al., 2015). Durante a gestação, as mulheres estão propensas a desenvolver deficiência de folato provavelmente devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e tecidos maternos (PONTES; PASSONI; PAGANOTTO, 2008). Somado a isso, ocorre um aumento significativo na demanda metabólica pelo ferro, decorrente de uma hematopoese aumentada, aumento de demanda pelo crescimento do feto e uma necessidade de compensar eventuais perdas durante o processo do parto, além de ser um mineral essencial no desenvolvimento do sistema nervoso central através da síntese de enzimas responsáveis pelo metabolismo cerebral (BRANDÃO; CABRAL; CABRAL, 2011). O conjunto de fatores referidos anteriormente podem ter contribuído no aumento do RDW das gestantes com DF durante o primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação.

A inflamação desempenha um papel fundamental no processo da doença e envolve interação intrincada entre leucócitos, plaquetas, eritrócitos falciformes e endotélio vascular. A leucocitose e a ativação de neutrófilos e monócitos elevam ainda mais a inflamação vascular e o dano endotelial e atuam como um fator desencadeante da crise vaso-oclusiva (WUN, 2001). O papel dos leucócitos na fisiopatologia da DF é descrito como essencial, e um aumento na contagem de leucócitos está associado com mortalidade e crise vaso-oclusiva (CURTIS et al., 2015; SEBASTIANI et al., 2007; COLLIER, 2005; PLATT et al., 1994). A contagem aumentada de leucócitos tem sido correlacionada com o aumento da frequência da dor (PLATT et al., 1991). Somando a esses eventos, o estresse fisiológico induzido pela gravidez (CHANDRA et al., 2012) tem sido implicado como um possível mecanismo de leucocitose associada à gravidez. Além disso, as vias de desenvolvimento da imunidade fetal, que incluem a tolerância imunológica seletiva e a modulação, também foram sugeridas como possíveis explicações (LUPPI, 2003). Esses achados foram encontrados nesse estudo, no qual a contagem de leucócitos foi significativamente maior nas gestantes em estado de crise durante o segundo e terceiro trimestre de gestação em comparação com as mulheres nulíparas.

Diferentemente, a porcentagem de eosinófilos foi significativamente menor no grupo de gestantes em crise de dor no segundo e no terceiro trimestre de gestação em comparação com o grupo de mulheres nulíparas estáveis. Em um estudo desenvolvido por Canalli et al. (2004), identificou-se que os eosinófilos de pacientes com anemia falciforme também demonstraram uma adesão significativamente maior ao ligante da matriz extracelular, fibrinectina, em ensaios de adesão estática. Dados demonstrando o aumento das propriedades adesivas dos eosinófilos da anemia falciforme inferem que essas células não apenas podem participar dos eventos vaso-oclusivos da doença, como essas células provavelmente existem em um estado ativado no sangue desses pacientes. A elevada adesão de eosinófilos pode ser mediado por alterações conformacionais ou na avidéz das moléculas de adesão expressas na superfície celular. Pode-se especular que o aumento da adesão de eosinófilos possa ser induzido pela presença de níveis elevados de citocinas circulantes no plasma de indivíduos com anemia falciforme. Níveis elevados de citocinas do tipo 2 (IL-4, IL-6 e IL-10) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) foram relatados no plasma de pacientes com DF em estado estáveis (TAYLOR, 1997; MALAVE, PERDOMO, ESCALONA; 1993), e é possível que alterações nos níveis de citocinas como estas podem ser responsáveis pelas propriedades adesivas aumentadas dos eosinófilos. Estas propriedades adesivas melhoradas são mediadas, pelo menos em parte, pelas integrinas $\beta 1$ e $\beta 2$, VLA-4, LFA-1 e Mac-1, e parece ser a

consequência de alterações na afinidade ou avidéz da integrina em vez da expressão da integrina (CANALLI et al., 2004). Não foi encontrada na literatura científica, dados referentes a participação de eosinófilos em quadros de crises de dor durante a gestação de mulheres com DF.

A porcentagem de neutrófilos, bastonetes e segmentados, foi significativamente maior no grupo de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação. Esses resultados corroboram com os dados encontrados no estudo realizado por SCHIMMEL et al. (2017), com 24 pacientes com DF internados por crise vaso-oclusiva, onde foi observado um agravamento agudo da resposta inflamatória acompanhada de ativação de neutrófilos. Os neutrófilos e as células moduladoras da resposta inflamatória também contribuem com o mecanismo de vaso-oclusão. São encontrados em elevado número no sangue periférico de pacientes com doença falciforme, e expressam um número maior de moléculas de adesão do que os neutrófilos de indivíduos normais, potencializando o fenômeno inflamatório (BRASIL, 2015). O meio inflamatório na DF também pode promover a ativação de neutrófilos, monócitos e plaquetas, levando ao aumento da adesão entre si e ao endotélio ativado (ZHANG; XU; MANWANI; FRENETTE, 2016; KATO; STEINBERG; GLADWIN, 2017; GLADWIN; OFORI-ACQUAH, 2014). Os pacientes com DF são conhecidos por ter níveis elevados de neutrófilos, monócitos e plaquetas no início, e níveis elevados de agregados de plaquetas de neutrófilos e plaquetas de monócitos circulantes no sangue humano que se correlacionam com a gravidade da doença (KENNY; GEORGE; STUART, 1980; WONGTONG et al., 2015).

A porcentagem de linfócitos típicos foi significativamente menor nas gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação em comparação com o grupo de nulíparas estáveis. Pacientes com DF exibem ativação plaquetária contínua, geração de trombina e fibrinólise, que se elevam durante episódios de crise de dor (TOMER et al., 2001), e o aumento da expressão de moléculas de adesão foi demonstrado nos linfócitos e monócitos de pacientes com DF durante a crise (OKPALA et al., 2002). No entanto, a gravidez é caracterizada por estimulação do sistema imunológico inato e supressão do sistema imunológico adaptativo (LUPPI et al., 2002). Durante a gestação o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) atua inibindo a proliferação e diferenciação de linfócitos e controlando a ativação de outros leucócitos. Somente com o equilíbrio e coordenação imunológica e hormonal é possível ocorrer uma gestação normal, onde esses fatores contribuem para a tolerância da mãe ao feto (WATANABE et al., 2014).

O número de linfócitos T e as proporções de subpopulações de células T em sangue periférico se alteram durante a gravidez, diminuindo desde o primeiro trimestre progressivamente até o termo, voltando aos níveis normais no puerpério (ALUVIHARE; BETZ, 2006).

Em decorrência da hemólise exacerbada que ocorre nas pessoas com a DF, os níveis séricos de bilirrubina, metabólito da degradação da hemoglobina, costumam estar aumentados (RAHIMY, 2017). Nesse estudo, o nível de bilirrubina total foi significativamente maior no grupos de gestantes em crise de dor no terceiro trimestre de gestação. Já o nível de bilirrubina direta foi significativamente maior nas gestantes em crise de dor no segundo e terceiro trimestre de gestação. Como consequência do catabolismo aumentado do heme, a quantidade de bilirrubina produzida aumenta, e leva à elevação da bilirrubina não conjugada (indireta) no plasma (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). No entanto, nesse estudo não foi identificada elevação da bilirrubina indireta, mas houve significativo aumento no nível de bilirrubina direta, que podem indicar lesão hepática ou obstrução biliar. Cerca de 96% da bilirrubina presente no plasma corresponde à bilirrubina indireta, o que pode explicar os níveis elevados de bilirrubina total encontrados em condições de hemólise, apesar de nesse estudo não ter resultado significativo para o nível de bilirrubina indireta em gestantes em estado de crise de dor (WANG; CHOWDHURY; CHOWDHURY, 2006; KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2014).

Apesar de não ser significativa, também houve aumento na contagem de reticulócitos e dos níveis de LDH no grupo de gestantes em crise de dor no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação. Esse aumento na contagem de reticulócitos em resposta a hemólise está relacionado ao estresse anêmico que promove a liberação de eritrócitos imaturos da medula óssea, o que, conseqüentemente, aumenta a contagem de reticulócitos no sangue periférico (DISCHER; NEY, 2015). A LDH normalmente está elevada na DF no estado estável, e ainda mais elevada durante a crise vaso-oclusiva; sendo este aumento uma indicação de dano tecidual (STANKOVIC et al., 2012; BALLAS, 2013). Para os autores, Kato; Gladwin; Steinberg (2007), Steinberg (2005) e Taylor et al. (2008), a LDH, enzima associada à hiper-hemólise; é um eficiente marcador bioquímico da gravidade da dor durante episódios vaso-oclusivos.

Pacientes com hemoglobinopatias falciformes têm fenótipos variáveis, com diferentes frequências e gravidade da dor. Danos aos eritrócitos circulantes ocorrem com elevada diversidade entre os indivíduos (VAN BEERS et al., 2014).

Essa heterogeneidade decorre de diferenças nas características intrínsecas dos eritrócitos falciformes, como distribuição da HbF, concentração de HbS (Serjeant; Serjeant; Mason, 1977), hidratação e densidade (NOGUCHI; TORCHIA; SCHECHTER, 1983; FABRY; NAGEL, 1982), e as transições ambientais da célula de macro para microcirculação, fluxo laminar para fluxo turbulento, normóxia para hipóxia, e ambiente isotônico para hipertônico.

A anemia hemolítica varia em intensidade entre genótipos da doença falciforme. É mais grave em pacientes com diagnóstico de HbSS e menos grave nos pacientes com diagnóstico de HbS β Talassemia e HbSC (KATO; GLADWIN; STEINBERG, 2007). As pessoas com DF com diagnóstico de HbSS apresentam elevada concentração de HbS, favorecendo a ocorrência de falcização, que culmina em uma anemia hemolítica mais acentuada, tendo como resultado maior possibilidade de ocorrência de complicações decorrentes do processo fisiopatológico da doença, como é o caso das crises de dor. Essa evidência justifica o resultado apresentado nesse estudo, no qual as gestantes com diagnóstico de HbSS apresentaram maior quantidade de crises de dor durante o período gestacional, possivelmente influenciada pelo acentuado estado inflamatório com repercussão sobre os parâmetros laboratoriais hematológicos e hemolíticos.

Limitações

Este estudo foi limitado devido ao número relativamente pequeno de mulheres nulíparas com DF e gestantes com DF incluídas na análise. Além disso, durante o acompanhamento das participantes, houve desistência da pesquisa de uma mulher nulípara com DF durante o seguimento do estudo. Em alguns casos, foi necessário o encaminhamento de gestantes com DF, acompanhadas na maternidade, para um serviço de referência mais especializado, devido a impossibilidade de tratamento na instituição de saúde da manifestação clínica apresentada durante o período gestacional ou por ter uma doença preexistente que poderia trazer maiores riscos para o bem estar materno-fetal. Esse fato impossibilitou o melhor acompanhamento dos dados clínicos de duas gestantes com DF, mas apesar disso, não prejudicou os dados referentes aos parâmetros laboratoriais, já que as mesmas não apresentaram crise de dor.

Novos estudos com amostras maiores contribuirão na validação dos achados, uma vez que a gravidez promove alterações fisiológicas no organismo materno, podendo influenciar de maneira desfavorável na evolução da gestação de uma mulher com DF, com maior expressão de manifestações clínicas, com atenção para as crises de dor que tem frequência elevada no terceiro trimestre do período gestacional, como resultado de alterações hematológicas e hemolíticas identificadas a partir da análise de exames laboratoriais.

7 CONCLUSÕES

Conclui-se nesse estudo que, apesar da melhora dos níveis de escolaridade das mulheres com DF, ocorre uma dificuldade de sua inserção no mercado de trabalho, tanto das mulheres nulíparas quanto das gestantes. Essa dificuldade pode ser justificada pela ocorrência de complicações da doença e de recorrentes internações. As gestantes com hemoglobinopatia do tipo SS tiveram maior expressão de manifestações clínicas/doenças no terceiro trimestre de gestação. Dentre as manifestações clínicas/doenças apresentadas pelas gestantes, destaca-se a ITU, no segundo trimestre de gestação; e a DHEG e a vulvovaginite, no terceiro trimestre. Considera-se que estas complicações infecciosas são fatores de risco para o surgimento de crises de dor. A DHEG, complicação hipertensiva, traz também riscos para o bem estar materno-fetal. A DHEG, CIUR e crise de dor foram as intercorrências clínicas apresentadas pelas gestantes desse estudo que ocasionaram a ocorrência de parto prematuro com necessidade da interrupção da gestação.

Nesse sentido, a gravidez para mulheres com doença falciforme pode trazer maior risco de morbidade e mortalidade materna e fetal e maior probabilidade de hospitalização por complicações, incluindo a crise de dor. Destaca-se que os fatores sensoriais e afetivos apresentaram uma maior influência na percepção da dor pelas participantes deste estudo.

Neste trabalho, ocorreu um aumento significativo do número médio de crises de dor no terceiro trimestre de gestação em comparação ao primeiro, sendo que as mulheres grávidas com diagnóstico de HbSS apresentaram maior quantidade de crises, seguido pelas gestantes com diagnóstico de Hb SC e Hb S β Talassemia.

O estado de crise de dor na DF é caracterizado por hemólise acentuada, que repercute no resultado dos exames laboratoriais. No presente trabalho, as gestantes com DF em estado de crise de dor apresentaram valores de hemácias, hematócrito, hemoglobina, eosinófilos e linfócitos significativamente baixos; e valores de CHGM, leucócitos e neutrófilos (bastonetes e segmentados) significativamente maiores em comparação com mulheres nulíparas com DF estáveis

Os resultados deste trabalho consolidam a hipótese de que a gestação é um fenômeno que está relacionado à crise de dor na doença falciforme e que é capaz de alterar determinados parâmetros laboratoriais, que devem ser levados em consideração para garantir uma assistência à saúde adequada, com a finalidade de evitar as complicações e proporcionar o bem-estar materno-fetal. Além disso, os achados deste estudo reforçam a importância do acompanhamento laboratorial trimestral durante todo o período gravídico pelas equipes de saúde atuantes nas maternidades de referência à gestação de alto risco, com o objetivo de identificar possíveis alterações que podem resultar em manifestações clínicas, como as crises de dor. Deste modo, o acompanhamento laboratorial contínuo da gestante com a doença falciforme é importante para que possam ser adotadas medidas de intervenção preventivas, conforme as alterações identificadas, que objetivem diminuir a ocorrência de agravos, como as crises de dor, decorrentes do processo fisiopatológico da doença e das alterações fisiológicas durante a gravidez.

REFERÊNCIAS

- ADORNO, E.V. *et al.* Hemoglobinopatias em recém-nascidos de Salvador, Bahia, Nordeste do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 292-298, 2005.
- AKINBAMI, A. *et al.* Haematological values in homozygous sickle cell disease in steady state and haemoglobin phenotypes AA controls in Lagos, Nigeria. **BMC Research Notes**, v.5, n. 396, 2012.
- AKINBAMI, A.A. *et al.* Hematological profile of normal pregnant women in Lagos, Nigeria. **International Journal of Women's Health**, v. 5, p. 227-32, 2013.
- ALAYED, N. *et al.* Sickle cell disease and pregnancy outcomes: population-based study on 8.8 million births. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 42, n.4, p. 487–492, 2014.
- ALUVIHARE, V.R; BETZ, A.G. The role of regulatory T cells in alloantigen tolerance. **Immunological Reviews**, v.212, p.330-343, 2006.
- AMARAL, J. L. *et al.* Perfil sóciodemográfico, econômico e de saúde de adultos com doença falciforme. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 16, n.3, p. 296-305, 2015.
- ANDEMARIAM, B.; BROWNING, S. L. Current management of sickle cell disease in pregnancy. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 33, n.2, p. 293–310, 2013.
- ARAÚJO, Lorena dos Santos. **O autocuidado de mulheres com doença falciforme frente às crises de dor**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.
- ARAÚJO, P. I. C. O autocuidado na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p. 239-246, 2007.
- ARAÚJO, Paulo Ivo. O autocuidado na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p. 239-246, 2007.
- BALIKI, M.N.; APKARIAN, A.V. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. **Neuron**, v. 87, n.3, p. 474-491, 2015.
- BALLAS, S. K.; GUPTA, K.; ADAMS-GRAVES, P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. **Blood**, v. 120, n. 18, p. 3647-3656.
- BALLAS, S.K. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. **Blood**, v. 122, n.6, p. 1091–1092, 2013.
- BALLAS, S.K.; GUPTA, K.; ADAMS-GRAVES, P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. **Blood**, v.120, n.18, p. 3647-3656, 2012.
- BALLAS, S.K.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of vaso occlusion. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v.10, n.6, p. 1221-1239, 1996.

BARABINO, G.A; PLATT, M.O.; KAUL, D.K. Sickle cell biomechanics. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v.15, n. 12, p. 345–367, 2010.

BARROS, I.A. *et al.* Qualidade de vida e intensidade de dor em portadores de osteoporose. **ConScientiae Saúde**, v. 9, n. 4, p. 633-641, 2010.

BATISTA, Amanda; ANDRADE, Tania Cristina. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Universitas Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 83-99, 2008.

BELANGER, A.M. *et al.* Effects of nitric oxide and its congeners on sickle red blood cell deformability. **Transfusion**, v.55, n.10, p. 2464–2472, 2015.

BENSON, J. M.; THERRELL, B. L. History and current status of newborn screening for hemoglobinopathies. **Seminars in Perinatology**, v. 34, n. 2, p. 134-144, 2010.

BRAGA, J. A. *et al.* Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 38, n. 2, p. 147-157, 2016.

BRANDÃO, A.H.F.; CABRAL, M.A.; CABRA, A.C.V. A suplementação de ferro na gravidez: orientações atuais. **Femina**, v.39, n. 5, 2011.

BRANDELISE, S. *et al.* Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. **International Journal of Laboratory**, v. 26, n. 1, p. 15-19, 2004.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016**. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: conhecer para cuidar**. Brasília, DF: Ministério da Saúde , 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença Falciforme: Atenção Integral à Saúde das Mulheres**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme**: condutas básicas para tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher**: Princípios e Diretrizes/Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.048, de 3 de setembro de 2009. Aprova o Regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, set. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestação em Mulheres com Anemia Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.391, de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção integral à saúde da mulher**: princípios e diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**. Brasília: ANVISA, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 822, de 6 de junho de 2001. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 6 jun. 2001.

BRASIL. . Ministério da Saúde. **Assistência integral á saúde da mulher**: bases da ação programática. Brasília: Ministério da Saúde, 1984.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Saúde. **Programa nacional de saúde materno-infantil**. Brasília: Ministério da Saúde, 1975.

BRAWLEY, O. W. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine**, v.148, n.12, p. 932–938, 2008.

BROUSSE, V. *et al.* Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. **British Journal of Haematology**, v. 156, n. 5, p. 643-648, 2012.

BRUNIARA, P. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p. 259-261, 2007.

BUNN, H.F.; FORGET, B.G. **Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects**. 1. ed. Philadelphi: W.B. Saunders Company, 1986, 690p.

CANALLI, A. A. *et al.* Increased adhesive properties of eosinophils in sickle cell disease. **Experimental Hematology**, v.32, n.8, p. 728–734, 2004.

CANÇADO, R. D. *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 5, p.361-366, 2009.

CARLIN, A. *et al.* Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 22, n.5, p. 801-23, 2008.

CARVALHO, Ana Luiza de Oliveira. **Qualidade de vida de mulheres negras com anemia falciforme**: implicações de gênero. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

CARVALHO, S. C. *et al.* Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. **Revista Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 2, p. 711-718, 2014.

CHANDRA, S. *et al.* Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion**,v. 28, n.3, p. 144-146, 2012.

CHATURVEDI, S.; DEBAUN, M.R. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. **American Journal of Hematology**, v. 91, n.1, p. 5-14, 2016.

CLAYTON, B.D. **Farmacologia na Prática de Enfermagem**. 15. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

COELHO, M. R. S. **Atenção básica à saúde da mulher**: subsídios para a elaboração do manual do gestor municipal. 2003. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2003.

COLLER, B.S. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.25, n.4, p. 658–670, 2005.

CONSELHO ESTADUAL DE SAÚDE (Bahia). **Resolução nº 10/2018, de 6 de setembro de 2018**. Aprova a Política Estadual de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme. Bahia: Conselho Estadual de Saúde, 2018.

CORDEIRO, F. C.; FERREIRA, S. L. Discriminação racial e de gênero em discursos de mulheres negras com anemia falciforme. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 13, n. 2, p. 352-358, 2009.

CORDEIRO, Rosa Cândida. **Experiência do adoecimento de mulheres e homens com doença falciforme**. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

CREARY, M.; WILLIAMSON, D.; KULKARNI, R. Sickle cell disease: Current activities, public health implications, and future directions. **Journal of Women's Health**, v. 16, n. 5, p. 575–582, 2007.

- CURTIS, S.A. *et al.* Elevated steady state WBC and platelet counts are associated with frequent emergency room use in adults with sickle cell anemia. **PLoS One**, v.10, n.8, 2015.
- CZEIZEL, A.E. Folic acid in the prevention of neural tube defects. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.20, n.1, p. 4-16, 1995.
- DAMPIER, C. *et al.* Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. **Journal of Pain**, v. 18, n.5, p. 490-498, 2017.
- DAMPIER, C. *et al.* Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. **American Journal of Hematology**, v.86, n.2, p. 203-205, 2011.
- DIGGS, L.W. Anatomic lesions in sickle cell disease. *In*: ABRAMSON, H.; BERTLES, J.B.; WETHERS, D.L. (eds). **Sickle Cell Disease: diagnosis, management, education and research**. St. Louis: C. V. Mosby; 1973. p. 189-229.
- DISCHER, D.E.; NEY, P.A. The reason sickle reticulocytes expose PS. **Blood**, v.126, n.15, p.1737-1738, 2015.
- DUTRA, F.F *et al.* Hemolysis-induced lethality involves inflammasome activation by heme. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.111, n.39, p. 4110-4118, 2014.
- EDELSTEIN, S. J. **The sickle cell from myths to molecule**. Boston: Harvard University Press, 1986.
- EGARDY, J.K.; CURTIS, K.M. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. **Contraception**, v.73, n.2, p. 195-204, 2006.
- FABRY, M.E.; KAUL, D.K. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematology/oncology clinics of North America**, v.5, n.3, p. 375-398, 1991.
- FABRY, M.E.; NAGEL, R.L. Heterogeneity of red cells in the sickler: a characteristic with practical clinical and pathophysiological implications. **Blood Cells**, v.8, n.1, p. 9-15, 1982.
- FARIA, C.E.N. *et al.* Necrose Asséptica da Cabeça Femoral no Adulto. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Proj Diretrizes, 2012. Disponível em: http://amb.org.br/diretrizes/_DIRETRIZES/necrose_asseptica_da_cabeca_femoral_no_adulto/files/assets/common/downloads/publication.pdf
- FELIX, Andreza Aparecida; SOUZA, Helio M.; RIBEIRO, Sonia Beatriz F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, n.3, p. 203-208, 2010.
- FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UEC, 2002.
- FREITAS, G. L. *et al.* Discutindo a política de atenção à saúde da mulher no contexto da promoção da saúde. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, vol. 11, n. 2, 2009, p.424-428.
- FREITAS, S. L. F. *et al.* Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, p. 195-205, 2018.

FROED, A. *et al.* Colelitíase em paciente com doença falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.22, p. 137-139, 2012.

FURTADO, A.N.; MOTTA, J.; SANTOS, M.D.D. Estudo do perfil dos pacientes portadores de Síndromes Falciformes acompanhados no Serviço de Hematologia do Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES). **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v.16, n.4, p.105-112, 2014.

GARDNER, K. *et al.* Survival in adults with sickle cell disease in a highincome setting. **Blood**, v. 128, n.10, p. 1436-1438, 2016.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GLADWIN, M.T.; KATO, G.J. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. **American Society of Hematology**, v. 2005, n.1, p. 51–57, 2005.

GLADWIN, M.T.; OFORI-ACQUAH, S.F. Erythroid DAMPs drive inflammation in SCD. **Blood**, v.123, n.24, p. 3689–3690, 2014.

GOMES, L.M.X. *et al.* Acesso e assistência à pessoas com anemia falciforme na Atenção Primária. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.27, n. 4, p.348-55, 2014.

HARRISON, M.O. *et al.* Religiosity/spirituality and pain in patients with sickle cell disease. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 193, n.4, p. 250-257, 2005.

HERRICK, J.B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 74, n.3, p.179-84, 2001.

HINES, P. C. *et al.* Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion. **Blood**, v. 101, n. 8, p. 3281-3287, 2003.

HOLSBACH, D. R. *et al.* Investigação bibliográfica sobre a hemoglobina S de 1976 a 2007. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, n.1, p.119-24, 2010.

HOWARD, J.; OTENG-NTIM, E. The obstetric management of sickle cell disease. **Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 26, n.1, p. 25–36, 2012.

JAMES, A. H. **Sickle cell disease in pregnancy**. North Olmsted: Contemporary OB/GYN, 2014.

JESUS, J. A. Doença Falciforme no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 80, n. 3, p. 8-9, 2010.

KAPLAN, M.; BROMIKER, R.; HAMMERMAN, C. Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. **Seminars In Perinatology**, v. 38, p. 429-437, 2014.

KATO *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, vol.4, n.18010, p.1-22, 2018.

KATO, G.J.; GLADWIN, M.T.; STEINBERG, M.H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood**, v.21, n.1, p. 37–47, 2007.

- KATO, G.J.; STEINBERG, M.H.; GLADWIN, M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n.3, p. 750–60, 2017.
- KAUL, D. K. *et al.* Monoclonal antibodies to alphaVbeta3 (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor. **Blood**, v. 95, n. 2, p.368-74, 2000.
- KENNY, M.W.; GEORGE, A.J.; STUART, J. Platelet hyperactivity in sickle-cell disease: a consequence of hyposplenism. **Journal of Clinical Pathology**, v.33, n.7, p. 622–625, 1980.
- KONETI, K.K.; JONES, M. Management of acute pain. **Surgery (Oxford)**, v. 34, n. 2, p. 84-90, 2016.
- KUO, K.; CAUGHEY, A. B. Perinatal outcomes of sickle cell disease in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n.1, p. 314, 2016.
- LACERDA, Flávia Karine Leal. **Autocuidado de mulheres com doença falciforme e úlcera de perna: Uma análise fundamentada na Teoria de Orem**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.
- LAGUARDIA, J. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. **Revista Estudos Feministas**, v.14, n.1, p.243-262, 2006.
- LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Técnicas de Pesquisa**. 8. ed. São Paulo: Atlas, 2017.
- LANZKRON, S. *et al.* Impact of a dedicated infusion clinic for acute management of adults with sickle cell pain crisis. **American Journal of Hematology**, v. 90, n.5, p. 376–380, 2015.
- LOBO, Clarisse; MARRA, Vera Neves; SILVA, Regina Maria G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p. 247-258, 2007.
- LOPES, Daniela de Medeiros. **Planejamento reprodutivo: Experiências de mulheres com anemia falciforme**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.
- LOUREIRO, M.M. **Epidemiologia das internações hospitalares e tratamento farmacológico dos eventos agudos em doença falciforme**. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.
- LUPPI, P. *et al.* Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. **Journal of Leukocyte Biology**, v.72, n.5, p. 874-884, 2002.
- LUPPI, P. How immune mechanisms are affected by pregnancy. **Vaccine**, v.21, n.24, p. 3352–3357, 2003.
- MACEDO, Luciana de Oliveira. **A política de “saúde da população negra” no Brasil: o caso da anemia falciforme (1996- 2004)**. 2006. Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) - Fundação Oswaldo Cruz, Casa de Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
- MALAVE, I.; PERDOMO, Y.; ESCALONA, E. Levels of tumor necrosis factor α /cachectin (TNF α) in sera from patients with sickle cell disease. **Acta Haematologica**, v.90, n.4, p.172-176, 1993.

- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E.M. **Fundamentos de metodologia científica**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2005.
- MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 299-308, 2011.
- MARTÍNEZ-TRIANA, R. et al. Cuestionario para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de adultos con drepanocitosis. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v.28, n.4, p.385-397, 2012.
- MARTINS, A. *et al.* O autocuidado para o tratamento de úlcera de perna falciforme: orientações de enfermagem. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v.17, n.4, p.755-763, 2013.
- MARTINS, Paulo Roberto Juliano; MORAES, Hélio Souza,; SILVEIRA, Talita Braga. Morbimortalidade em Doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 378-383, 2010.
- MATOS, Priscas Amelia dos Santos Bitencourt Amorim. **Doença falciforme: efetividade de um serviço de referência**. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local) - Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia, Vitória, 2014.
- MCCLISH, D.K. *et al.* Comorbidity, Pain, Utilization, and Psychosocial Outcomes in Older versus Younger Sickle Cell Adults: The PiSCES Project. **BioMed Research International**, v. 2017, n. 4070547, p. 1-10, 2017.
- MENEZES, A.S.O.P. et al. Quality of life in patients with sickle cell disease. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n.1, p. 24-29, 2013.
- MINAYO, Maria Cecília. **Pesquisa social: teoria, método e criatividade**. Petrópolis, Rio de Janeiro: Vozes, 2001.
- MINNITI, C.P. *et al.* J. Vasculopathy, inflammation, and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, v. 89, n 4, p. 1-6, 2014.
- NAGAHAMA, E.E.I; SANTIAGO, S.M. O cuidado pré-natal em hospital universitário: uma avaliação de processo. **Cadernos de Saúde Pública**, v.22,n. 1, p. 173-9, 2006.
- NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias no estado de São Paulo**. Métodos de estudos, prevalência, distribuição geográfica e relações históricas e antropológicas. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 1982.
- NAOUM, P.C. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997.
- NAOUM, P.C.; NAOUM, F. A. **Doença das células falciformes**. São Paulo: Sarvier 2004.
- NEEL, J. V. The inheritance of sickle cell anemia. **Science**, v. 110, n. 2846, p. 64-66, 1949.
- NETO, J.P. *et al.* The association of infection and clinical severity in sickle cell anaemia patients. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; v.105, n.3, p.121-126, 2011.
- NIRAJ, G.; ROWBOTHAM, J. Persistent post-operative pain: where are we now **British Journal of Haematology**, v. 107, n. 1, p. 25-29, 2011.

NOGUCHI, C.T.; TORCHIA, D.A.; SCHECHTER, A.N. Intracellular polymerization of sickle hemoglobin. Effects of cell heterogeneity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.72, n.3, p. 846–852, 1983.

NOGUEIRA, K.D.A. *et al.* Diagnóstico laboratorial da anemia falciforme. **Revista Científica do ITPAC**, v.6, n. 4, p. 1-5, 2013.

NOURAIE, M.; NEKHAI, S.; GORDEUK, V. R. Sickle cell disease is associated with decreased HIV but higher HBV and HCV comorbidities in US hospital discharge records: a cross-sectional study. **Sexually Transmitted Infections**, v.88, n.7, p.528–533, 2012.

NOVELLI, E. M.; GLADWIN, M. T. Crises in sickle cell disease. **Chest Journal**, v. 149, n.4, p.1082-1093, 2016.

OBARO, S. Does sickle cell disease protect against HIV/AIDS? **Sexually Transmitted Infections**, v.88, n.7, p.533–533, 2012.

ODIEVRE, M. *et al.* Pathophysiological insights in sickle cell disease. **Indian Journal of Medical Research**, v.134, n.4, p.532–537, 2011.

OKPALA, I. *et al.* Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells. **European Journal of Haematology**, v.69, n.3, p.135-144, 2002.

PANDIT, H.M. Potential use of globins and their derivatives of abnormal red blood cells in the treatment of cancer and related immune disorders. **Medical Hypotheses**, v. 40, n.6, 332-334.

PAULA, E. S.; NASCIMENTO, L. C.; ROCHA, S. M. M. Religião e espiritualidade: experiência de famílias de crianças com Insuficiência Renal Crônica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n.1, p. 100-106, 2009.

PHILLIPS, C.; BOYD, M. Perinatal and Neonatal Implications of Sickle Cell Disease. **Nursing for women's health**, v. 21, n. 6, p. 474-487, 2017.

PIEL, F. B. *et al.* Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. **The Lancet**, v.381, n. 9861, p.142-151, 2013.

PITALUGA, W.V.C. **Avaliação da qualidade de vida de portadores de anemia falciforme**. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Departamento de Psicologia, Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2006.

PLATT, O.S. *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 23, p. 1639–1644, 1994.

POLIT, D.F.; BECK, C.T. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PORRECA, F.; NAVRATILOVA, E. Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. **Pain**, v. 158, p.43-49, 2017.

POWARS, D.R. *et al.* Outcome of sickle cell anemia, a 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine**, v.84, n.6, p. 363-376, 2008.

PRUDENCIO, B.C.A.B.; COVAS, D.T.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Comparação de metodologia utilizada para a detecção de Hemoglobina S (Hb S) em doadores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n.2, p. 99-109, 2000.

QUINN, C. Sickle cell disease in childhood: from newborn screening through transition to adult medical care. Quinn, C. T. (2013). Sickle Cell Disease in Childhood. **Pediatric Clinics of North America**, v. 60, n.6, p. 1363-1381, 2013.

REZENDE, P.V. **Estudo das manifestações clínicas e hematológicas da doença falciforme subtipos SC e SD em crianças do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

ROCHA, C.E.D. *et al.* Melhora da qualidade de vida de pacientes com dor neuropática utilizando de monitorização ambulatorial contínua. **Revista Dor**, v.12, n.4, p. 291-6, 2011.

RODRÍGUEZ-MOLDES, B. *et al.* Seguimiento en Atención Primaria de los recién nacidos con enfermedad falciforme detectados en el cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. **Anales de Pediatría**, v. 82, n. 4, p. 222-227, 2015.

ROGERS, D. T.; MOLOKIE, R. Sickle cell disease in pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 223– 237, 2010.

SAFO, M. K.; KO, T.; ABDULMALIK, O.; HE, Z.; WANG, A. H. J.; SCHREITER, E. R.; RUSSELL, J. E. Structure of fully liganded Hb f2b2 trapped in a tense conformation. **Acta Crystallographica D Biological Crystallographica**, v. 69, n.10, p. 2061–2071, 2013.

SAHA, D.; PATGAONKAR, M.; SHROFF, A.; AYYAR, K.; BASHIR, T.; REDDY, K. V. R. Hemoglobin Expression in Nonerythroid Cells : Novel or Ubiquitous ? **International Journal of Inflammation**, v. 2014, p. 1–8, 2014.

SANTOS, Ane Caroline da Cruz. **Autocuidado de mulheres grávidas com doença falciforme**: construção de um protocolo de enfermagem. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

SCHIMMEL, M. *et al.* Inflammatory and endothelial markers during vaso-occlusive crisis and acute thoracic syndrome in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v.92, n. 11, p. 634-636, 2017.

SCHNOG, J.B. *et al.* Sickle cell disease: a general overview. **The Journal of Medicine**, v.62, n.10, p. 364-74, 2004.

SEBASTIANI, P. *et al.* A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. **Blood**, v. 110, n.7, p. 2727–2735, 2007.

SERJEANT, G. R. *et al.* Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 103, n.6, p. 1278-1285, 2004.

SERJEANT, G.R.; SERJEANT, B.E.; MASON, K. Heterocellular hereditary persistence of fetal haemoglobin and homozygous sickle-cell disease. **The Lancet**. v.1, n. 8015, p. 795–796, 1977.

SETTY, B. N.; STUART, M. J. Vascular cell adhesion molecule-1 is involved in mediating hypoxia-induced sickle red blood cell adherence to endothelium: potential role in sickle cell disease. **Blood**, v. 88, n.6, p. 2311-20, 1996.

SIGNORELLI, A. A. F. *et al.* Pain measurement as part of primary healthcare of adult patients with sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 4, p. 272- 277, 2013.

SILVA, A.K.L.S. *et al.* Renda e cor de pessoas com anemia falciforme atendidas na fundação hemopa, Pará, Amazônia, Brasil: realidade e perspectivas. **Revista da Associação Brasileira de Pesquisadores/as Negros/as**, v. 10, n. 24, p. 366-391, 2018.

SILVA, A.K.L.S. O contexto epidemiológico e biossocial da doença falciforme no Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Revista da ABPN**, v. 16, n. 7, p. 103-127, 2015.

SILVA, Cristiane dos Santos. **Experiências do adoecimento de mulheres e homens com doença falciforme em comunidades rurais**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

SILVA, P.H. *et al.* **Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos**. Artmed, 2015.

SMITH, W. R. Treating pain in sickle cell disease with opioids: Clinical advances, ethical pitfalls. **Journal of Law, Medicine, & Ethics**, v. 42, n.2, p.139–146, 2014.

SMITH, W.R. *et al.* Climatic and geographic temporal patterns of pain in the Multicenter Study of Hydroxyurea. **Pain**, v. 146, n.1-2, p. 91-98, 2009.

SMITH, W.R. *et al.* Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. **Annals of Internal Medicine**, v.148, n.2, p. 94-101, 2008.

SOMA-PILLAY, P. *et al.* Physiological changes in pregnancy. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 2, p. 89– 94, 2016.

SOUZA, A. I. *et al.* Alterações hematológicas e gravidez. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n.1, p. 29-36, 2002.

STEINBERG, M.H. Overview of Sickle Cell Anemia Pathophysiology. *In*: COSTA, F., CONRAN, N. (eds). **Sickle Cell Anemia**. Berlin: Springer, 2016. p. 49-73.

STEINBERG, M.H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.27, n.4, p. 204-210, 2006.

STEINBERG, M.H. Prediction of clinical severity in sickle cell anemia. **British Journal of Haematology**, v.129, n. 4, p. 465-481, 2005.

STOJANOVIC, K. *et al.* High lactate dehydrogenase levels at admission for painful vaso-occlusive crisis is associated with severe outcome in adult SCD patients. **Clinical biochemistry**, v. 45, n.18, p. 1578 – 1582, 2012.

SWITZER, J. A. *et al.* Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.

SWITZER, J. A. *et al.* Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 501-512, 2006.

SZKLO, M.; JAVIER NIETO, F. **Epidemiology: beyond the basics**. 3. ed. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2012.

TAYLOR, J.G. *et al.* Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vaso-occlusive pain. **PLoS One**, v.3, n.5, 2008.

TAYLOR, S.C. *et al.* Type 2 cytokine serum levels in healthy sickle cell disease patients. **Journal of the National Medical Association**, v.89, n.11, p. 753–757, 1997.

THOMPSON, R.T. *et al.* Illness specific patterns of psychological adjustment and cognitive adaptational processes in children with cystic fibrosis and sickle cell disease. **Journal of Clinical Psychology**, v. 54, n. 1, p. 121-128, 1998.

TOMER, A. *et al.* Thrombogenesis in sickle cell disease. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v.137, n.6, p.398-407, 2001.

TRAINA, F.; SAAD, S.T.O. Complicações hepáticas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 299-303, 2007.

TRAMPONT, P. *et al.* The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying in vivo functional adjustments for hypoxia in humans. **Human Pathology**, v.35, n11, p.1353-1359, 2004.

TRAN, H.; GUPTA, M.; GUPTA, K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. **Blood**, v. 130, n. 22, p. 2377-2385, 2017.

TUIJN, V. *et al.* Pain rate and social circumstances rather than cumulative organ damage determine the quality of life in adults with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v.85, n.7, p. 532-535, 2010.

VACCA, V. M.; BLANK, L. Sickle cell disease: where are we now? **Nursing**, v. 47, n. 4, p. 26-34, 2017.

VALADI, N. *et al.* Transcranialdoppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. **Neurology**, v. 67, n. 4, p. 572-574, 2006.

VALADI, N. *et al.* Transcranialdoppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. **Neurology**, v. 67, n. 4, p. 572-574, 2006.

VALÊNCIO, L. F. S.; DOMINGOS, C. R. B. O processo de consentimento livre e esclarecido nas pesquisas em doença falciforme. **Revista Bioética**, v. 24, n. 3, p. 469-477, 2016.

VALÊNCIO, L.F.S.; DOMINGOS, C.R.B. O processo de consentimento livre e esclarecido nas pesquisas em doença falciforme. **Revista Bioética**, v.24, n.3, p. 469-477, 2016.

VAN BEERS, E.J. *et al.* Imaging flow cytometry for automated detection of hypoxia-induced erythrocyte shape change in sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v.89, n.6, p. 598–603, 2014.

VASAVDA, N. *et al.* The linear effects of alpha-thalassaemia, the UGT1A1 and HMOX1 polymorphisms on cholelithiasis in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 138, n. 2, p. 263-270, 2007.

- VERCELLOTTI, G.M.; BELCHER, J. D. Not simply misshapen red cells: multimolecular and cellular events in sickle vasooclusion. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 4, p. 1462-1465, 2014.
- VILAS BOAS, C. *et al.* Arginase levels and their association with Th17-related cytokines, soluble adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and hemolysis markers among steady-state sickle cell anemia patients. **Annals of Hematology**, v. 89, n.9, p. 877-882, 2010.
- VILELA, R.Q.B. *et al.* Alterações oculares nas doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p. 285-287, 2007.
- VINCENT, L. *et al.* Cannabinoid receptor-specific mechanisms to alleviate pain in sickle cell anemia via inhibition of mast cell activation and neurogenic inflammation. **Haematologica**, v.101, n. 5, p. 566-577, 2016.
- VINCENT, L. *et al.* Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice. **Blood**, v.122, n.11, p. 1853-1862, 2013.
- WALD, N.J. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n.2, p. 101- 103, 2004.
- WANG, X.; CHOWDHURY J.R.; CHOWDHURY, N.R. Bilirubin metabolism: applied physiology. **Current Paediatrics**, v. 16, n.1, p. 70-74, 2006.
- WARE, R. E. *et al.* Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017.
- WATANABE, M.A.E. *et al.* Gestação: um desafio imunológico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 35, n. 2, p. 147-162, 2014.
- WHITE, P.; KEHLET, H. Improving post-operative pain management. **Anesthesiology**, v.112, n.1, p. 220-225, 2010.
- WHO, Working Group. Hereditary anemias: genetics basis, clinical features, diagnosis and treatment. **Bull World Health Organ**, v. 60, n. 5, p. 643-60, 1982.
- WILLIAMS, T. N.; WEATHERALL, D. J. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 9, p. 1-15, 2012.
- WONGTONG, N. *et al.* Monocytosis is associated with hemolysis in sickle cell disease. **Hematology**, v.20, n.10, p. 593–597, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Regional office for Africa: Sickle Cell Disease. Disponível em: <https://www.afro.who.int/health-topics/sickle-cell-disease>. Acesso em: 20 out. 2018.
- WUN, T. The Role of Inflammation and Leukocytes in the Pathogenesis of Sickle Cell Disease; Haemoglobinopathy. **Hematology**, v.5, n. 5, p. 403-412, 2001.
- XAVIER, A.S.G. *et al.* Perception of women suffering from sickle cell anemia regarding pregnancy: an exploratory study. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 12, n.4, p. 834-843, 2013.

XAVIER, A.S.G. *et al.* Diagnóstico tardio de anemia falciforme e as implicações para a vida das mulheres. *In: Qualidade de vida e cuidados às pessoas com doença falciforme.* FERREIRA, S.L.; CORDEIRO, R.C. (Orgs). Salvador : EDUFBA, 2013. p. 47-62.

XAVIER, Aline Silva Gomes. **Experiências reprodutivas de mulheres com anemia falciforme.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

YAWN, B.P. *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**, v. 312, n.10, p.1033-1048, 2014.

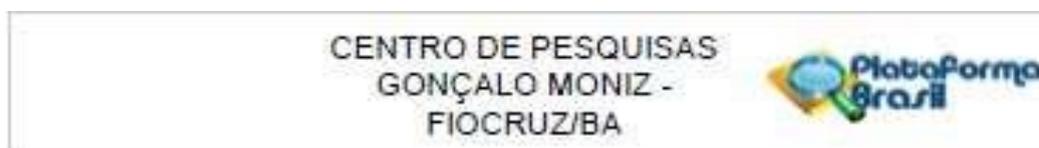
ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.

Zanette AM. Gravidez e contracepção na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.29, n.3, p.309-12, 2007.

ZANETTE, A. M. D. Gravidez e contracepção na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 309-312, 2007.

ZHANG, D. *et al.* Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. **Blood**, v.127, n.7, p. 801–809, 2016.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Impacto das crises de dor na vida de gestantes com Doença Falciforme

Pesquisador: Lorena dos Santos Araújo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64023517.7.0000.0040

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.117.084

Apresentação do Projeto:

As doenças falciformes são o grupo de doenças hereditárias mais comuns do mundo. O estado da Bahia está entre os estados brasileiros onde a prevalência dessa doença é maior. A doença é caracterizada por alelos nos genes da hemoglobina que codificam proteínas menos eficientes e/ou que provocam alterações nas fisiológicas nas hemácias. Um dos alelos mais comuns é o da Hemoglobina S. Apesar da variedade de alelos, os sintomas desse grupo de doenças é bastante parecido. As crises de dor tem impacto direto sobre a qualidade de vida da pessoa. A gestação é um dos fatores precipitantes para as crises de dor. Portanto, mulheres gestantes podem vivenciar a dor aguda ou crônica em diversos ocasiões. O presente estudo tem como objetivo analisar o impacto das crises de dor na vida de gestantes com Doença Falciforme.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Analisar os impactos das crises de dor na vida de gestantes com doença falciforme.

Objetivos específicos:

- Caracterizar as crises de dor vivenciadas pelas gestantes com doença falciforme em comparação com o grupo de mulheres com doença falciforme nulparas quanto à frequência, intensidade, localização, duração e possível fator desencadeante;
- Acompanhar as alterações dos resultados de exames laboratoriais anteriores a gestação, quando

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121		CEP: 40.206-710
Bairro: Candeal		
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3178-2327	Fax: (71)3178-2285	E-mail: cep@bahia.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 2.117.064

acessíveis, e durante o trimestre de estudo;

- Comparar as alterações de exames laboratoriais apresentados pelas gestantes com doença falciforme com o grupo de mulheres com doença falciforme nulíparas;
- Correlacionar a caracterização das crises de dor com os exames laboratoriais, de acordo com o trimestre de estudo;
- Identificar os impactos sociais, econômicos e psicológicos na vida de gestantes com doença falciforme em comparação com o grupo de mulheres com doença falciforme nulíparas diante de crises de dor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos associados ao projeto são o constrangimento ao responder o questionário e aqueles relacionados à coleta de sangue. A Pesquisadora descreve como pretende atenuar esses riscos.

O benefício é que as informações geradas pelo estudo podem contribuir para a definição de ações e planejamento voltado a assistência para gestantes com doença falciforme, com a finalidade de reduzir as crises de dor.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é do tipo longitudinal prospectivo, descritivo, exploratório, com abordagem quanti-qualitativa. Participação do estudo 25 mulheres gestantes com doença falciforme e 25 mulheres com doença falciforme nulíparas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos de apresentação obrigatória como cartas de anuência e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Resumo de pendências:

1. O orçamento continua incompatível com os exames apontados na metodologia. Os materiais descritos no orçamento não são utilizados para fazer hemograma, por exemplo. É preciso dizer o custo dos exames e quem irá financiá-los, visto que isto está relacionado a objetivos específicos importantes do projeto.
ATENDIDO

Não há mais pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em cumprimento da Res. 466/2012 e Norma Complementar vigente, enviar relatórios semestrais a

Endereço: Rua Weidemar Felício, 121		CEP: 40.206-710
Bairro: Candéas		
UF: BA	Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3178-2327	Fax: (71)3178-2285	E-mail: cep@bahia.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 2.117.004

partir desta data, e relatório final em até um mês após o término da vigência do projeto conforme cronograma aprovado neste protocolo. Caso haja inclusão de outra fonte de financiamento após esta aprovação, informar ao CEP como emenda ao protocolo incluindo o Termo de Outorga ou documento equivalente e realizando as alterações pertinentes na Folha de Rosto para indicar modificação do patrocinador principal.

The present study has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ (IORG0002090/OMB No. 0990-0279 valid until 03/16/2018). The protocol and procedures presented in the project are in full accordance with the Brazilian legislation regarding the ethical standards in conducting research involving human beings (Res. CNS 466/2012), as well as with the ethical principles for medical research involving human subjects expressed in the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_823593.pdf	02/06/2017 19:44:22		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	cartaresposta3.docx	02/06/2017 19:42:56	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa.docx	02/06/2017 19:36:18	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Folha de Rosto	foihaderosto.pdf	25/04/2017 23:08:35	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	curriculolatteslorenadosantosaarajoo.pdf	24/04/2017 22:43:05	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	termodeoutorga.pdf	24/04/2017 22:38:16	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	cartadeanuenciamaatimidadeprofessorjo semariademagalhaesneto.pdf	24/04/2017 22:36:02	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	apendicecroteiroparaentrevistapartedois estantesemulheresnullparascomdoencafaiiforme.docx	21/04/2017 19:34:53	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	apendicecroteiroparaentrevistaparteumg estantesemulheresnullparascomdoencafaiiforme.docx	21/04/2017 19:34:19	Lorena dos Santos Araújo	Aceito

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
 Bairro: Candeias CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3178-2327 Fax: (71)3178-2285 E-mail: cep@beta.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
GONÇALO MONIZ -
FIOCRUZ/BA**



Continuação do Parecer: 2.117.004

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	apendicebctcleparamulherescomdoencafaiciformenuiparas.docx	21/04/2017 19:31:31	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	apendiceatcleparagestantescomdoencafaiciforme.docx	21/04/2017 19:31:00	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	cartadeanuenciaambulatoriomunicipaldehepatitesviraisedoencafaiciforme.jpg	16/03/2017 19:55:37	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	curriculolattesilviaaluciadefemeira.pdf	16/03/2017 19:52:36	Lorena dos Santos Araújo	Aceito
Outros	curriculolattesdallaluciolazanette.pdf	16/03/2017 19:50:35	Lorena dos Santos Araújo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 13 de Junho de 2017

Assinado por:
Carlos Gustavo Regis da Silva
(Coordenador)

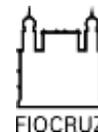
Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
Bairro: Candeias CEP: 40.296-710
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3178-2327 Fax: (71)3178-2285 E-mail: cncp@bahia.fiocruz.br

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para gestantes com doença falciforme



Universidade Federal da Bahia

Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina



Projeto: **Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com doença falciforme**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

De acordo com a Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, venho convidá-la a participar, como voluntária, da pesquisa intitulada “Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com doença falciforme” que tem como objetivo principal analisar as características clínicas e laboratoriais de gestantes com doença falciforme diante de crises de dor. Essa pesquisa será desenvolvida por mim, Lorena dos Santos Araújo, estudante do Curso de Mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), localizado em Salvador/BA, sob a orientação da Dr^a. Dalila Luciola Zanette, Pesquisadora do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ/Bahia).

Sua participação será muito importante, mas você pode escolher se quer participar ou não da pesquisa, e também pode desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao seu atendimento na Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto. Caso aceite, todas as informações coletadas serão totalmente confidenciais, com sigilo e privacidade garantidos em todas as etapas, ou seja, seu nome não será citado, não aparecerá foto e não será utilizado nada que possa lhe identificar.

Para coletar as informações será realizada uma conversa, no formato de entrevista, durante a qual farei perguntas sobre a sua gestação e sobre o seu histórico de doença falciforme e dor. Além disso, serão coletadas informações relacionadas ao seu acompanhamento nos registros contidos no prontuário eletrônico da maternidade. A entrevista

será realizada no momento que for mais adequado para a senhora/senhorita, e somente após a sua autorização por escrito nesse termo. A entrevista será feita na referida Maternidade, em local mais confortável e privativo possível. No caso da senhora/senhorita achar que não terá privacidade na Maternidade, poderemos marcar a entrevista para ser realizada na sua residência, em outro momento. A senhora/senhorita não será obrigada a responder a nenhuma pergunta que considere muito íntima ou desconfortante.

Concordando em participar da entrevista, você poderá retirar ou acrescentar quaisquer informações. As informações da entrevista e o documento assinados serão guardados por cinco anos e após esse período, caso a senhora/senhorita permita, ainda serão utilizados para divulgação em revistas e eventos científicos, apenas com a sua permissão. Caso não permita, serão destruídos.

Será realizado na pesquisa também o acompanhamento através dos registros no prontuário eletrônico dos resultados de exames laboratoriais, solicitados, quando buscar atendimento no serviço de emergência na maternidade devido a um quadro de crise de dor ou quando a ocorrência da dor seja durante o internamento hospitalar. Serão analisados os seguintes exames: hemograma completo, contagem de reticulócitos, níveis de bilirrubina total e frações, desidrogenase láctica (LDH), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e transaminase glutâmico-oxalacética (TGO).

A senhora/senhorita terá direito a ressarcimento em caso de despesas com a pesquisa. Sua participação na pesquisa não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo proporcione o aprimoramento e fortalecimento da assistência em saúde por parte dos profissionais de saúde prestada as gestantes com doença falciforme, a partir do conhecimento sobre as características clínicas e laboratoriais das crises de dor, visando minimizar essa complicação causada pela doença crônica e promovendo melhor qualidade de vida a estas mulheres.

Este Termo será assinado em duas vias e todas as páginas devem ser rubricadas, uma ficará com a pesquisadora, e a outra com a senhora/senhorita, para que possa pedir esclarecimentos a qualquer momento da pesquisa ou desistir, sem nenhuma punição. Caso as atividades do projeto de pesquisa terminem antes do período previsto no cronograma, as pesquisadoras se comprometem a comunicar prontamente ao Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o projeto.

Os resultados deste estudo serão publicados na dissertação e no formato de artigos científicos em periódicos nacionais e internacionais; divulgados em eventos técnico-científicos, na Maternidade em que oportunizaram a coleta de dados, sendo que todos(as) as profissionais e participantes serão convidados (as); na Subcoordenadoria de Capacitação e Desenvolvimento de Pessoal da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador e no Núcleo de Pesquisa e Vigilância Epidemiológica.

Caso a senhora/senhorita tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, poderemos conversar sobre a mesma neste momento, ou poderá entrar em contato comigo. Segue abaixo meu nome, telefone e e-mail: Lorena dos Santos Araujo, Telefone (71) 98807-2017, e-mail: lory.18araujo@hotmail.com

Este projeto de pesquisa foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/Bahia, órgão que tem como objetivo proteger as pessoas que participam de pesquisas, em relação às questões éticas. Em caso de dúvida ou se desejar mais esclarecimentos, poderá entrar em contato de segunda a sexta-feira no horário das 08:00 às 14:00 horas, no endereço: Rua Waldemar Falcão, 121. Bairro Candéal – Salvador – BA CEP: 40.296-710. Telefone: (71) 3176-2200.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento (autorização) de forma livre para participar desta pesquisa.

Salvador, _____ de _____ de _____.

Dalila Luciola Zanette

Pesquisadora responsável

Lorena dos Santos Araujo

Mestranda do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA

Assinatura da entrevistada

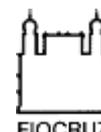
Polegar direito

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para mulheres nulíparas com doença falciforme



Universidade Federal da Bahia

Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina



Projeto: **Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com doença falciforme**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

De acordo com a Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, venho convidá-la a participar, como voluntária, da pesquisa que tem como título “Características clínicas e laboratoriais da crise de dor em gestantes com doença falciforme” e tem como objetivo principal analisar as características clínicas e laboratoriais de gestantes com doença falciforme diante de crises de dor. Essa pesquisa será desenvolvida por mim, Lorena dos Santos Araújo, estudante do Curso de Mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), localizado em Salvador/BA, sob a orientação da Dr^a. Dalila Luciola Zanette, Pesquisadora do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ/Bahia).

A partir de sua participação na pesquisa, será feita comparação dos seus dados com os dados das gestantes e será muito importante. No entanto, você pode decidir não participar caso não tenha vontade, e também desistir em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o seu atendimento no Ambulatório Municipal Especializado em Doença Falciforme. Caso aceite, todas as informações coletadas serão completamente confidenciais, com o objetivo de garantir o sigilo e assegurar a sua privacidade em todas as etapas desta pesquisa, logo seu nome não será citado, não aparecerá foto e não será utilizado nada que possa te identificar.

Para coletar as informações será realizada uma conversa, no formato de entrevista com perguntas sobre seu histórico de doença falciforme e de dor. A entrevista será realizada de

acordo com a sua disponibilidade e após a sua autorização por escrito nesse termo, em local mais confortável e privativo possível, no referido Ambulatório. No caso da senhora/senhorita achar que não terá privacidade no Ambulatório, poderemos marcar a entrevista para ser realizada na sua residência, em outro momento.

Concordando em participar da entrevista, você poderá retirar ou acrescentar quaisquer informações. As informações da entrevista e os documentos assinados serão guardados por cinco anos e após esse período, caso a senhora/senhorita permita, ainda serão utilizados para divulgação em revistas e eventos científicos, caso não permita, serão destruídos. Caso a senhora/senhorita se sinta desconfortável em falar sobre suas questões pessoais, não será obrigada a responder estas perguntas.

Como parte da pesquisa, será necessário coletar 9 mL de sangue para realização de exames de sangue: hemograma completo, contagem de reticulócitos, níveis de bilirrubina total e frações, desidrogenase láctica (LDH), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e transaminase glutâmico-oxalacética (TGO).

No caso de algum dano a participante decorrente da participação na pesquisa, a exemplo, riscos associados com a coleta de sangue que incluem: dor no local da punção, equimose (mancha arroxeadada na pele), tontura e, raramente, síncope (desmaio) e infecção no local da punção; a participante terá direito à assistência gratuita, imediata, sendo assegurado as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral, e orientação, conforme o caso.

A senhora/senhorita terá direito a ressarcimento em caso de despesas com a pesquisa. Sua participação na pesquisa não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo ajude no aprimoramento e fortalecimento da assistência em saúde por parte dos profissionais de saúde prestada as mulheres com doença falciforme, a partir do conhecimento sobre as características clínicas e laboratoriais das crises de dor, visando minimizar essa complicação causada pela doença crônica e promovendo melhor qualidade de vida.

Este Termo será assinado em duas vias e todas as páginas devem ser rubricadas, uma ficará com a pesquisadora, e a outra com a senhora/senhorita, para que possa pedir esclarecimentos a qualquer momento da pesquisa ou desistir, sem nenhuma punição. Caso as atividades do projeto de pesquisa terminem antes do período previsto no cronograma, as

pesquisadoras se comprometem a comunicar prontamente ao Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o projeto.

Os resultados deste estudo serão publicados na dissertação e no formato de artigos científicos em periódicos nacionais e internacionais; divulgados em eventos técnico-científicos e no Ambulatório em que oportunizaram a coleta de dados, onde todas (os) as profissionais e participantes serão convidadas (os), na Subcoordenadoria de Capacitação e Desenvolvimento de Pessoal da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador e no Núcleo de Pesquisa e Vigilância Epidemiológica.

Caso a senhora/senhorita tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, poderemos conversar sobre a mesma neste momento, ou poderás entrar em contato comigo. Segue abaixo meu nome, telefone e e-mail: Lorena dos Santos Araujo, Telefone (71) 98807-2017, e-mail: lory.18araujo@hotmail.com

O projeto desta pesquisa foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)/Bahia, órgão que tem como objetivo proteger as pessoas que participam de pesquisas, em relação às questões éticas. Em caso de dúvida ou se desejar mais esclarecimentos, poderá entrar em contato de segunda a sexta-feira no horário das 08:00 às 14:00 horas, no endereço: Rua Waldemar Falcão, 121. Bairro Candeal – Salvador – BA CEP: 40.296-710. Telefone: (71) 3176-2200.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento (autorização) de forma livre para participar desta pesquisa.

Salvador, _____ de _____ de _____.

Dalila Luciola Zanette

Pesquisadora responsável

Lorena dos Santos Araujo

Mestranda do Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA

Assinatura da entrevistada

Polegar direito

**APÊNDICE C – Roteiro para Entrevista com gestantes e
mulheres nulíparas com doença falciforme (Parte I)**

Nº: _____
Prontuário: _____
Data da entrevista: _____/_____/_____ _____

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA	
<p>1. Nome: _____ (colocar apenas as iniciais)</p> <p>2. Tipo de Hemoglobinopatia: _____</p> <p>3. Idade: _____(anos)</p> <p>4. Estado Civil:</p> <p>1 () Solteira</p> <p>2 () Casada</p> <p>3 () União Estável</p> <p>4 () Separada/Divorciada</p> <p>5 () Viúva</p> <p>5. Raça/ Cor:</p> <p>1 () Branca</p> <p>2 () Preta</p> <p>3 () Parda</p> <p>4 () Amarela</p> <p>5 () Indígena</p> <p>6. Naturalidade:</p> <p>1 () Salvador</p> <p>2 () Outra (especificar) _____</p> <p>7. Município de residência: _____</p> <p>8. Ocupação: _____</p> <p>9. Grau de Instrução:</p>	<p>1 () Analfabeta</p> <p>2 () Pré-escolar (0-6anos)</p> <p>3 () Ensino Fundamental completo</p> <p>4 () Ensino Fundamental incompleto</p> <p>5 () Ensino Médio completo</p> <p>6 () Ensino Médio incompleto</p> <p>7 () Ensino Superior completo</p> <p>8 () Ensino Superior incompleto</p> <p>9 () Pós Graduação completa</p> <p>10 () Pós Graduação incompleta</p> <p>11 () Alfabetizada</p> <p>10. Religião:</p> <p>1 () Católica</p> <p>2 () Protestante</p> <p>3 () Espírita</p> <p>4 () Religião de Matriz Africana</p> <p>5 () Não tem religião</p> <p>6 () Outra _____</p> <p>11. Renda Familiar:</p> <p>1 () _____ salário (s) mínimo (s)</p> <p>2 () Não tem renda</p> <p>3 () Não quis responder</p>

HISTÓRICO DA DOENÇA FALCIFORME

12. Idade do diagnóstico: _____ (anos)

13. Tem ou já teve alguma complicação? 1 () Sim 2 () Não

Se sim, qual tipo de complicação?

1 () Acidente Vascular Cerebral: Quantas vezes? _____ / Tipo: 1 () Isquêmico 2 () Hemorrágico

Teve sequelas? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quais sequelas? _____

2 () Colecistite: Quantas vezes? _____ / Se submeteu a procedimento cirúrgico? 1 () Sim 2 () Não

3 () Crises de dor: Quantas crises nos últimos 6 meses? _____ / Quando foi a última crise? _____

4 () Crise de sequestro esplênico agudo: Quantas vezes? / Se submeteu a esplenectomia? 1 () Sim 2 () Não

5 () Infecção: () Rinite () Sinusite () Otite () Faringite () Amigdalite () Infecção do trato urinário () Bronquite () Pneumonia () Outros () Especificar: _____

Fez tratamento com antibioticoterapia? 1 () Sim 2 () Não

6 () Necrose Osteoarticular: Qual o local acometido? _____

7 () Retinopatia: Faz consultas periódicas com oftalmologista? 1 () Sim 2 () Não

8 () Síndrome Torácica Aguda: Quantas vezes? _____

9 () Úlcera crônica: Quantas vezes? _____ / Tratou a úlcera? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, qual tratamento?

10 () Outros: _____

14. Já esteve internada? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quantas vezes? _____

15. Já realizou transfusão sanguínea?

1 () Sim 2 () Não / Se sim, quantas vezes? ____ / Qual foi o motivo de indicação da transfusão? _____

16. Faz tratamento com Hidroxiureia (HYDREA)?

1 () Sim 2 () Não / Se sim, há quanto tempo faz o tratamento? _____

17. Fez suspensão do tratamento da Hidroxiureia devido a gestação? (aplicar somente para gestantes com doença falciforme)

1 () Sim 2 () Não / Se sim, com quanto tempo de gestação interrompeu a Hydrea? _____

18. Faz uso regular de medicamentos? (investigar uso de anticoncepcional nas mulheres nulíparas e nas gestantes no período anterior a gestação)

1 () Sim 2 () Não / Se sim, qual? _____

19. Quanto ao companheiro/marido atual: () Tem doença falciforme () Tem o traço falciforme () Não tem a doença nem o traço falciforme () Não sabe informar

Questões do número 20 a 22 aplicar somente para gestantes com doença falciforme:

20. Quantos filhos você tem? _____

21. Tem filhos com a doença falciforme? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quantos? _____

22. Tem filhos com o traço falciforme? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quantos? _____

HISTÓRICO OBSTÉTRICO

23. Tem alguma dificuldade de engravidar? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, qual (is) motivo (s)?

24. Tem endometriose? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, faz tratamento? 1 () Sim 2 () Não

Se sim, qual o tipo de tratamento: _____

25. Já teve endometriose? 1 () Sim 2 () Não

INFORMAÇÕES OBSTÉTRICAS ANTERIORES (aplicar somente para gestantes com doença falciforme, com exceção da questão número 28)

26. N° de gestações: _____ N° de partos: _____ N° de filhos vivos: _____ N° de natimortos: _____

27. Tipos de parto: _____

28. Já teve algum aborto? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quantos? _____ / Se sim, qual o tipo?

29. Teve alguma complicação na gestação (ões) anterior (es)? 1 () Sim 2 () Não / Se sim, quais?

30. Se teve (s) gestação (ões) anterior (es), o (s) recém-nascidos nasceram:

() pré-termo: < 37 semanas de idade gestacional / N° de recém-nascidos: _____

() a termo: entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias de idade gestacional / N° de recém-nascidos: _____

() pós-termo: ≥ 42 semanas de idade gestacional / N° de recém-nascidos: _____

31. Se teve (s) gestação (ões) anterior (es), o (s) recém-nascidos nasceram com:

() Extremo baixo peso: peso inferior a 1000 gramas / N° de recém-nascidos: _____

() Muito Baixo Peso: peso inferior a 1500 gramas / N° de recém-nascidos: _____

() Baixo Peso: peso inferior a 2500 gramas / N° de recém-nascidos: _____

() Peso adequado: peso entre 2500 gramas e 4000 / N° de recém-nascidos: _____

() Elevado peso: peso superior a 4000 gramas / N° de recém-nascidos: _____

INFORMAÇÕES OBSTÉTRICA ATUAIS (aplicar somente para gestantes com doença falciforme)

32. Idade gestacional atual na 1ª consulta pré-natal (1º trimestre): _____ (semanas)

33. N° de consultas pré-natal: _____

34. Idade gestacional de nascimento do/a recém-nascido/a: _____ (semanas)

35. Peso do/a recém-nascido/a ao nascer: _____ (gramas)

36. Tipo de parto: 1 () Parto Simples Natural em Vértice 2 () Parto Simples Artificial Cesáreo 3 () Parto simples assistido por fórceps

APÊNDICE D – Roteiro para Entrevista com gestantes e mulheres nulíparas com doença falciforme (Parte II)

AVALIAÇÃO TRIMESTRAL DA CARACTERIZAÇÃO DAS CRISES DE DOR

() 1º Trimestre () 2º Trimestre () 3º Trimestre

Nome: _____ (colocar apenas as iniciais) / Prontuário: _____ / N° da Entrevista: _____

33. Você teve alguma crise de dor nos últimos três meses? 1 Sim () 2 Não () / Se sim, quantas crises? _____

34. Qual a frequência da dor nesses últimos três meses?

() Nenhuma () Raramente () Às vezes () Frequentemente () Sempre () Não lembra

35. Qual o período do dia que a dor mais frequentemente ocorreu nesses últimos três meses?

() Manhã () Tarde () Noite () Não lembra

36. Qual a duração do episódio de dor nos últimos três meses? () < 1 dia () 2 dias () 3 dias () 1 semana () > 1 semana

37. Qual a intensidade das crises de dor nos últimos três meses? (Aplicar Escala Visual Analógica)

() Dor leve (1 – 2) () Dor moderada (3 – 7) () Dor intensa (8 – 10) () Variação entre dor leve a moderada () Variação entre dor moderada a dor intensa

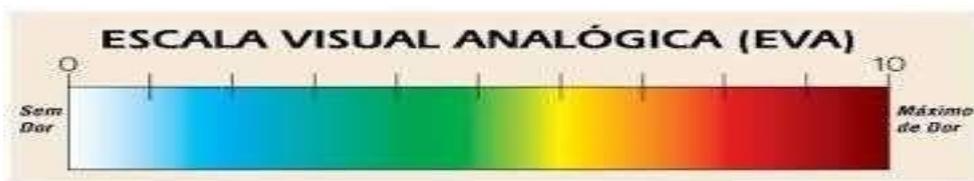


Figura 1 – Escala Visual Analógica (EVA)

38. Por favor, marque nos desenhos abaixo, as áreas/os locais em que você sentiu dor nos últimos três meses. (Aplicar McGill)

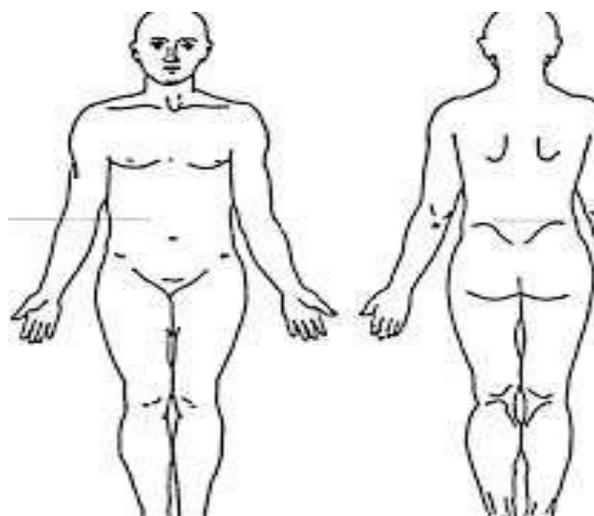


Figura 2 – Diagrama Corporal

39. Quais palavras descrevem melhor os quadros de crises de dor nesse período de gestação? Ignore qualquer categoria na qual não seja aplicável. Você vai escolher uma palavra em cada uma das categorias – a que se aplica melhor. (Aplicar McGill)

1	2	3	4
1 vibração () 2 tremor () 3 pulsante () 4 latejante () 5 como batida () 6 como pancada ()	1 pontada () 2 choque () 3 tiro ()	1 agulhada () 2 perfurante () 3 facada () 4 punhalada () 5 em lança ()	1 fina () 2 cortante () 3 estiraçalha ()
5	6	7	8
1 beliscão () 2 aperto () 3 mordida () 4 cólica () 5 esmagamento ()	1 fisgada () 2 puxão () 3 em torção ()	1 calor () 2 queimação () 3 fervente () 4 em brasa ()	1 formigamento () 2 coceira () 3 ardor () 4 ferroadada ()
9	10	11	12
1 mal localizada () 2 dolorida () 3 machucada () 4 doída () 5 pesada ()	1 sensível () 2 esticada () 3 esfolante () 4 rachando ()	1 cansativa () 2 exaustiva ()	1 enjoada () 2 sufocante ()
13	14	15	16
1 amedrontadora () 2 apavorante () 3 aterrorizante ()	1 castigante () 2 atormenta () 3 cruel () 4 maldita () 5 mortal ()	1 miserável () 2 enlouquecedora ()	1 chata () 2 que incomoda () 3 desgastante () 4 forte () 5 insuportável
17	18	19	20
1 espalha () 2 irradia () 3 penetra () 4 atravessa ()	1 aberta () 2 adormece () 3 repuxa () 4 rasga () 5 espreme ()	1 fria () 2 gelada () 3 congelante ()	1 aborrecida () 2 dá náusea () 3 agonizante () 4 pavorosa () 5 torturante ()

Número de descritores: Sensorial: 1 a 10, Afetivo: 11 a 15, Avaliativo: 16 e Miscelânea: 17 a 20 TOTAL: 20
Índice de dor: Sensorial: 0 a 42, Afetivo: 0 a 14, Avaliativo: 0 a 5, e Miscelânea: 0 a 17 TOTAL: 78

40. Quais medicações fez uso quando se encontrou em crise de dor nesses últimos três meses?

a) **Analgésico não opioide:** () Dipirona () AAS () Paracetamol

b) **AINES:** () AAS () Diclofenaco

c) **Opioide:** () Tramadol (Tramal) () Codeína (Tylex)

d) **Outros**

(Especificar): _____

41. Foi necessário buscar atendimento de emergência para controle da dor nesses últimos três meses? () 1

Sim () 2 Não

42. Esteve internada esses últimos três meses? () 1 Sim () 2 Não / Se sim, qual foi o motivo? _____

_____ / Tempo de internação: _____

43. Realizou transfusão sanguínea nos últimos três meses? () 1 Sim () 2 Não / Se sim, quantas vezes? _____ / Qual foi o motivo de indicação da transfusão? _____