

## Complicações materno-fetais em gestantes portadoras de doença falciforme

Maternal-fetal complications in pregnant women with sickle cell disease

Complicaciones materno-fetales en mujeres embarazadas con enfermedad de células falciformes

Recebido: 13/12/2022 | Revisado: 21/12/2022 | Aceitado: 22/12/2022 | Publicado: 26/12/2022

**Ianka Thamylla Sousa Araújo<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1770-5333>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: [iankathamylla@outlook.com](mailto:iankathamylla@outlook.com)

**Ana Virgínia Gama**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6171>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: [anavgama@uol.com.br](mailto:anavgama@uol.com.br)

### Resumo

**Objetivos:** identificar as principais complicações materno e fetais em gestantes portadoras de doença falciforme (DF). **Métodos:** Levantamento bibliográfico através de uma revisão de literatura com caráter exploratório-descritivo, definido por revisão integrativa de literatura. A pesquisa foi realizada nos meses de maio e junho de 2022, através do portal da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e do banco de dados da SciELO, MEDLINE e LILACS, totalizando 308 materiais encontrados a partir do cruzamento de descritores: anemia falciforme; doença falciforme; complicações da gestação/gravidez; gestação/gravidez; complicações materno fetais. Foram excluídos artigos publicados antes de 2011 e artigos com amostra de população não gestante. **Resultados:** Observou-se que a maioria das complicações são mais frequentes entre gestantes HbSS, considerada a forma mais temida. Dentre as complicações observadas, destacam-se: crises vaso-oclusivas, RCIU, prematuridade, nascimento de crianças pequenas para idade gestacional e síndrome torácica aguda. **Conclusões:** A DF em gestantes acarreta diversas complicações materno-fetais sérias. A educação das pacientes e o acesso adequado aos serviços de saúde especializados podem minimizar a morbidade e mortalidade materno fetal. Além disso, o conhecimento das alterações fisiopatológicas que acontecem na gestação de pacientes com DF, por profissionais de saúde, é fundamental para o correto manejo de possíveis intercorrências que podem acontecer durante o período gestacional, tendo grande importância no desfecho desse binômio.

**Palavras-chave:** Doença falciforme; Gravidez; Complicações da gravidez.

### Abstract

**Objectives:** to identify the main maternal and fetal complications in pregnant women with sickle cell disease (SCD). **Methods:** Bibliographic survey through a literature review with exploratory-descriptive Character, defined by integrative literature review. The research was carried out in May and June 2022, through the Virtual Health Library (BVS) portal and the SciELO, MEDLINE and LILACS databases, totaling 308 materials found by crossing the descriptors: sickle cell anemia; pregnancy complications; pregnancy; maternal-fetal complications. Articles published before 2011 and articles with a sample of a non-pregnant population were excluded. **Results:** It was observed that most complications are more frequent among HbSS pregnant women, considered the most feared form. Among the complications observed, the following stand out: vaso-occlusive crises, IUGR, prematurity, birth of small-for-gestational age children and acute chest syndrome. **Conclusions:** SCD in pregnant women causes several serious maternal-fetal complications. Patient education and adequate access to specialized health services can minimize maternal-fetal morbidity and mortality. In addition, knowledge of the pathophysiological changes that occur in the pregnancy of patients with SCD, by health professionals, is essential for the correct management of possible complications that may occur during the gestational period, having great importance in the outcome of this binomial.

**Keywords:** Sickle cell disease; Pregnancy; Pregnancy complications.

### Resumen

**Objetivos:** identificar las principales complicaciones maternas y fetales en mujeres embarazadas con enfermedad de células falciformes (DF). **Metodos:** Levantamiento bibliográfico a través de una revisión bibliográfica con carácter exploratorio-descritivo, definido por revisión integrativa de la literatura. La investigación se realizó en mayo y junio de 2022, a través del Portal de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y la base de datos de SciELO, MEDLINE y LILACS, totalizando 308 materiales encontrados a partir del cruce de descriptores: anemia falciforme; enfermedad de células falciformes; complicaciones del embarazo/embarazo; embarazo/embarazo; complicaciones maternas fetales. Se excluyeron los artículos publicados antes de 2011 y los artículos con una muestra de poblaciones no embarazadas.

<sup>1</sup> Programa de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

*Resultados:* Se observó que la mayoría de las complicaciones son más frecuentes entre las gestantes con HbSS, considerada la forma más temida. Entre las complicaciones observadas, se destacan: convulsiones vaso-oclusivas, IUR, prematuridad, nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional y síndrome torácico agudo. *Conclusiones:* La DP en gestantes causa varias complicaciones materno-fetales graves. La educación del paciente y el acceso a servicios de salud especializados pueden minimizar la morbilidad y mortalidad materna fetal. Además, el conocimiento de los cambios fisiopatológicos que ocurren en el embarazo de las pacientes con EP, por parte de los profesionales de la salud, es fundamental para el correcto manejo de las posibles complicaciones que pueden ocurrir durante el período gestacional, teniendo gran importancia en el resultado de este binomio.

**Palabras clave:** Enfermedad de células falciformes; Embarazo; Complicaciones del embarazo.

## 1. Introdução

A doença falciforme (DF) é classificada como uma das patologias hereditária e genética mais comum do mundo. Resulta de uma mutação no gene que codifica a hemoglobina (Hb), gerando uma hemoglobina S, alterada e instável. Além dessa, há outras hemoglobinopatias mutantes (C, D, E) que, em conjunto com a hemoglobina S, compõem o grupo da doença falciforme (DF). (Ministério da Saúde, 2015<sup>b</sup>). Essa patologia é considerada umas das principais hemoglobinopatias encontradas em gestantes, fato esse observado em alguns estudos. (Sampaio, et al. 2021; Sales, et al. 2019; Oliveira, et al. 2022)

De todas as formas, a apresentação SS (anemia falciforme), definida pela hemoglobina S em homozigose é a que mais se destaca em termos de repercussões clínicas e hematológicas da DF. (Ministério da Saúde, 2015<sup>b</sup>) Fato esse também observado nas gestantes portadoras de DF. (Rappaport, et al. 2004)

A doença da hemoglobina SC é outro exemplo de DF, apresentando heterozigose para HbS, sendo menos grave que a forma homozigota. As manifestações clínicas dessa doença geralmente são mais brandas e com menos frequência, apresentando um curso clínico mais benigno, inclusive durante a gestação. (Rappaport, et al. 2004)

A DF é caracterizada, laboratorialmente, por hemólise crônica, apresentando hemácias normocíticas e normocrômicas, com reticulocitose que representa a tentativa, incessante da medula óssea, de reverter a anemia. (Rappaport, et al. 2004) Apesar do hemograma mostrar características da DF, o diagnóstico é dado pela eletroforese de hemoglobina ou pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC), utilizada no teste do pezinho que compõe a triagem neonatal que deve ser feita nos primeiros dias de vida do recém-nascido. (Ministério da Saúde, 2009)

Na maioria das vezes, o diagnóstico é dado ainda na infância, porém, diante de uma gestação, torna-se essencial a solicitação de eletroforese de hemoglobina, visto a necessidade de acompanhamento pré-natal mais robusto e as complicações materno fetais que podem ser ocasionadas por essa doença. (Ministério da Saúde, 2015<sup>a</sup>)

A DF é multissistêmica e se manifesta por uma diversidade de genótipos. A vaso-oclusão, fenômeno determinante da gravidade clínica da DF, inicia-se quando a hemoglobina S ao ser submetida a desoxigenação se polimeriza, alterando sua solubilidade e tomando forma de foice que, progressivamente, se torna, irreversivelmente, deformada, fato este que ocasiona alterações na distribuição de eletrólitos intracelulares como a perda do potássio, (causando desidratação na célula) e presença de moléculas de adesão celular da hemácia com o endotélio. (Dauphin-McKenzie, et al. 2006)

Somado a isso, algumas hemácias sofrem lise intravascular e liberam hemoglobina livre que inibe formação de óxido nítrico um importante vasodilatador endógeno, o que contribui para o fenômeno de vaso-oclusão, gerando trombozes e infartos em diferentes órgãos do corpo. (Ministério da Saúde, 2015<sup>b</sup>; Dauphin-McKenzie, et al. 2006; Wethers, 2000)

Esse fato explica as diversas manifestações da doença, como a Síndrome Torácica Aguda (STA), acidente vascular encefálico (AVE), infarto pulmonar, lesão na medula renal e susceptibilidade a infecções, principalmente por bactérias encapsuladas. (Dauphin-McKenzie, et al. 2006)

Em se tratando de gestantes portadoras de DF destacam-se fenômenos vaso-oclusivos na placenta, que podem estar associados ao maior aumento de RCIU, descolamento prematuro de placenta, predisposição a pré-eclâmpsia nesse grupo de

gestantes. (Rappaport, et al. 2004; Dauphin-McKenzie, et al. 2006; Smith-Whitley, 2019)

Além disso, as próprias modificações do organismo materno, durante a gestação, como aumento da liberação de proteínas de adesão e fatores de coagulação associados à história natural da DF podem desencadear e até exacerbar crises algícas (vaso-oclusivas). (Costa, 2012)

Diante das inúmeras complicações materno fetais, é imperioso que essas grávidas sejam acompanhadas com mais atenção, devendo serem encaminhadas ao pré-natal de alto risco, visto que ainda é alta morbidade e mortalidade de gestantes portadoras de DF. (Ministério da Saúde, 2015<sup>b</sup>; Oteng-Ntim, et al. 2015, Dalellaste, et al. 2022)

Em uma meta-análise, publicada por Oteng-Ntim et al. (2015), os autores estimaram um risco seis vezes maior de mortalidade materna em mulheres HbSS em comparação com pessoas não afetadas. Essa revisão engloba as principais manifestações materno e fetais da DF em gestantes, por meio de um estudo bibliográfico, de revisão de literatura. O estudo torna-se relevante uma vez que a DF associado à gravidez acarreta sérias complicações para a mãe e para o feto, o que se caracteriza como uma gestação de alto risco.

## 2. Metodologia

A abordagem temática pauta-se em um levantamento bibliográfico conduzido por meio de uma revisão de literatura com caráter exploratório-descritivo, definido por revisão integrativa de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e em bancos de dados a saber: MEDLINE, SciELO, LILACS, para que a pesquisadora identifique o conhecimento científico já construído sobre as complicações materno e fetais de gestantes portadoras de anemia e, assim, articule os resultados adquiridos em estudos diversos.

A pesquisa emprega as fases citadas por Ganong (2012) atinentes ao processo de revisão de literatura, além das etapas de análise de conteúdo indicadas por Bardin (2011).

De acordo com exposto no Quadro 1, são propostas seis fases. Na fase 1 elaborou-se a questão norteadora; na fase 2 a pesquisadora realizou a busca ou amostragem da literatura; na fase 3, houve a coleta de dados; na fase 4, analisaram-se os estudos incluídos; na fase 5, o momento para discussão dos resultados e na fase 6, foi feita a explanação da revisão da literatura. Vale destacar que a análise de conteúdo, proposta de Bardin (2011), foi empregada na fase 4 referente ao processo de revisão de literatura.

A fase 2 do processo foi realizada a partir de uma pesquisa junto ao portal da Biblioteca Virtual de Saúde, em alguns bancos de dados, a partir dos descritores usados para realização de buscas no Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), dentre outros publicados em revistas.

**Quadro 1** - Exposição das seis fases utilizadas para revisão de literatura, conforme Ganong (2010)

Na fase 1	Elaboração questão norteadora	Quais as complicações materno fetais nas gestações de portadores de doença falciforme?
Na fase 2	Busca na literatura	<b>MedLine (n.05) Scielo (n.26) Lilacs (n.277)</b>
Na fase 3	Coleta de dados	Critérios de inclusão: artigos científicos apresentados na íntegra realizados com gestantes, publicados nos últimos dez anos e que versam sobre a temática em enfoque.
Na fase 4	Análise dos artigos incluídos	Análise de conteúdo de Bardin realizada nos artigos selecionados
Na fase 5	Discussão dos resultados	Categorização por meio de temáticas
Na fase 6	Explanação da revisão	Resultados encontrados

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A pesquisa foi realizada preliminarmente nos meses de maio e junho de 2022, totalizando 308 materiais encontrados a partir do cruzamento de descritores apresentados seguir. Ao acessar o portal da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o banco de dados da SCIELO, utilizaram-se os seguintes descritores: doença falciforme AND gestação; doença falciforme AND gravidez; doença falciforme AND complicações materno fetais; doença falciforme AND complicações da gestação; doença falciforme AND complicações da gravidez; anemia falciforme AND gestação; anemia falciforme AND gravidez; anemia falciforme AND complicações materno fetais; anemia falciforme AND complicações da gestação; anemia falciforme AND complicações da gravidez.

Os materiais científicos localizados com a utilização dos descritores acima foram escolhidos para fundamentação teórica, com base nos critérios de inclusão e exclusão para alicerçar a pesquisa, delineados segundo descrição apresentada a seguir.

1. Os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa foram publicações na íntegra com acesso livre;
2. Artigos com data de publicação entre os anos de 2011 a 2022;
3. Artigos originais que abordavam o assunto – complicações materno fetais em gestantes portadoras de doença falciforme;
4. Os critérios de exclusão assumidos foram artigos duplicados ou encontrados em mais de uma fonte indexadora; artigos publicados antes de 2011, artigos realizados com amostra de população não gestante.

Após a utilização de filtro de ano de publicação (2011-2022), foram encontrados 126 artigos, destes a pesquisadora retirou as publicações com duplicidade. Feito isso, foi realizada uma leitura minuciosa com a primeira extração de informações a partir da leitura dos títulos e resumos, sendo selecionado 11 artigos que mais se enquadravam aos critérios de seleção e objetivos do trabalho.

O processo de sistematização e de categorização dos dados foi conduzido a partir da análise de conteúdo de Bardin <sup>11</sup>, de modo que os artigos, que compõem a amostragem, foram lidos, com base nas três fases da análise de conteúdo. Sendo elas: pré-análise - para exploração do material e tratamento dos resultados.<sup>11</sup> Inicialmente, realizou-se a leitura dos artigos, na íntegra. Na segunda fase, - pré-análise – organizaram-se os indicadores de interpretação e os conteúdos. Durante o processo de exploração dos materiais coletados, foi realizada a identificação dos conhecimentos ratificados nos artigos, os quais viabilizam a categorização. (Campos, 2006) E por fim, a pesquisadora trata os resultados e estabelece inferências e interpretações condizentes com os marcos teóricos, os quais alicerçam e ofereceram as perspectivas relevantes para o estudo.

A análise de conteúdo se ajustou aos objetivos propostos na revisão de literatura e nos resultados identificados nos

artigos elegidos que proporcionaram a categorização conduzida a partir de termos que serviram como descritores para identificar a definição dos termos: doença falciforme; gravidez; complicações da gravidez.

**Quadro 2** - Relação dos artigos utilizados para a revisão de literatura.

nº	Autores e ano	Objetivo	Palavras Chaves	Área	Publicação	Tipo de pesquisa	Lócus e sujeitos pesquisados
1	Tsiba, F. O. G. A., et al. (2020)	Comparar os resultados da gravidez entre mulheres com DF com os de mulheres sem o diagnóstico de DF		Hematologia	Anemia	Estudo caso-controlado	Quatro maternidades de Brazzaville(Congo) em 2 anos (julho de 2017 a junho de 2019). 65 parturientes com DF homocigota SS e 130 gestantes não falciformes
2	Proske, P., et al. (2021)	Desfechos maternos e neonatais de gestantes com genótipos graves(HbSS, HbS/β-talassemia e doença HbS/O-Arab) e genótipo HbS/C	Gravidez, doença falciforme, vaso-oclusivo (COV), transfusão, complicações, correlação genótipo-fenótipo e estratificação de pacientes, registros de pacientes e padronização	Hematologia-Medicina	Journal of Personalized Medicine	Estudo observacional	Hospital Universitário de Essen(Alemanha).53 GESTAÇÕES DE 22 MULHERES COM DIFERENTES GENOTIPOS DA DF
3	Wilson, N. O., et al. (2012)	Identificar a associação entre DF e a ocorrência de desfechos maternos e fetais adversos associados à gravidez no Korle-Bu Teaching Hospital (KBTH), Accra, Gana.		Medicina	The American Society of Tropical Medicine and Hygiene	Estudo de coorte retrospectivo	Korle-Bu Teaching Hospital Accra, Gana. Novecentos e sessenta (960) prontuários de gestantes (131 HbSS, 112 HbSC e 717 grupo de comparação) de 2007 a 2008
4	Babah, A. O., et al. (2019)	Comparar a incidência de complicações, desfecho materno e fetal, como internações e mortalidade, e determinar os fatores que afetam o desfecho feto-materna em gestantes HbSS em comparação com HbAA.	Complicações, hemoglobina AA, hemoglobina SS, desfecho materno, desfecho perinatal, gravidez com doença falciforme	Hematologia	Nigerian Postgraduate and Medical Journal	estudo prospectivo de caso-controlado	Hospital Universitário de Lagos, Idi Araba (LUTH), Lagos, Nigéria, e Hospital Universitário da Universidade Estadual de Lagos, Ikeja (LASUTH), Lagos, Nigéria. Total de 100 gestantes, das quais 50 com genótipo HbSS serviram como casos e 50 com genótipo HbAA serviram como controle.
5	Faye, B. F., et al. (2017)	Avaliar as complicações maternas e fetais em pacientes grávidas com doença falciforme (DF) e encontrar fatores de risco de natimorto.	Anemia falciforme; perda fetal; morbidade; mortalidade; gravidez; fatores de risco.		Hematology	Estudo prospectivo	70 gestações em 58 mulheres com DF no Senegal, África Ocidental
6	Cardoso, P. S. R., et al. (2014)	Avaliar as complicações em gestantes com doença falciforme, especialmente aquelas que levam à morte materna ou near miss (complicações	Anemia Falciforme; doença da hemoglobina SC; Gravidez; Morte materna; Complicações na gravidez	Medicina	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Coorte prospectivo	Hemocentro de Belo Horizonte (Fundação Hemominas). 104 gestantes portadoras de DF

		obstétricas graves					
7	Oakley, L. L., et al. (2021)	Identificar os desfechos perinatais adversos em gestantes portadoras de DF e gestantes sem DF.	Anemia falciforme, gravidez, hemoglobinopatia.	Hematologia	British Journal of Haematology,	Coorte pareado	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (GSTT) em Londres, Reino Unido. 131 gestações de mulheres com DF e 1.310 gestações não afetadas por DF.
8	Desai, G., et al. (2017)	Comparar os resultados da gravidez entre as internações com DF, traço falciforme e não DF.	Doença falciforme, Resultados da gravidez, Saúde materna, Tribal, Gujarat	Nutrição	Journal of Health, Population and Nutrition	Coorte retrospectivo	Hospital comunitário SEWA Rural (Hospital Maternidade Kasturba) no bloco Jhagadia, Gujarat, Índia 10519 gestantes
9	Silva-Pinto, A. C., et al. (2014)	Verificar a evolução das gestações em pacientes falciformes acompanhadas em uma instituição por um período de 12 anos	Anemia, Célula falciforme, Gravidez, Complicações na gravidez, Transfusão de sangue		Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Coorte retrospectivo	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto 34 gestantes com DF
10	Costa, V. M. F., et al. (2015)	Comparar a evolução clínica das gestações em mulheres com DF com a de um grupo controle	Síndrome torácica aguda; albuminúria; hemoglobina SC; parto prematuro; anemia falciforme.	Neonatologia	J Matern Fetal Neonatal Med	Prospectivo	Hospital Municipal Odilon Behrens e Hospital da Universidade Federal de Minas Gerais. 60 gestações com DF e 192 gestações sem DF
11	Hernández-Padrón, C., et al. (2012)	Analisar as complicações materno e fetais nas gestantes portadoras de DF	doença falciforme, gravidez e trabalho de parto.	Hematologia	Revista Cubana de Hematologia		Instituto de Hematologia e Imunologia (IHI). 65 gestantes com DF

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

### 3. Resultados

Foram selecionados 11 (onze) artigos, dos quais seis realizaram comparações entre as principais formas de doença falciforme- HbSS (anemia falciforme) e HbSC (considerada a forma leve da doença). Observou-se que a maioria das complicações são mais frequentes entre gestantes HbSS, considerada a forma mais temida. Dentre as complicações observadas, destacam-se: crises vaso-oclusivas, RCIU, prematuridade, nascimento de crianças pequenas para idade gestacional e síndrome torácica aguda.

Galiba Atipo Tsiba et al. (2020) avaliou 65 parturientes com DF homocigota SS e 130 gestantes não falciformes e observou risco aumentado em gestantes com DF em comparação com gestantes não portadoras de DF de infecção, cesariana, prematuridade, baixo peso ao nascer, neonatal necessitando de internação na unidade de terapia intensiva e óbito neonatal. Amostra pareada foi usada em outro artigo, no qual é relatado uma pesquisa que observou 100 gestantes, 50 genótipo HbSS e 50 genótipo HbAA, encontrando maior taxa de complicações no grupo HbSS, sendo as complicações mais comuns: crise vaso-oclusiva (RR 1,47), hipertensão induzida pela gravidez (RR 1,31), infecção do trato urinário (RR 1,32) e restrição de crescimento intrauterino (RR 1,2). (Babah, et al. 2019)

Proske et al. (2021) avaliaram 53 gestações com diferentes genótipos de DF. Nas pacientes com genótipos HbS/C, as complicações incluíram: crises vaso-oclusivas/crises de dor aguda (43% / 14%) demanda de transfusão (14%) e ITUs (14%). Nos outros tipos de genótipos avaliados (HbSS, HbS/ $\beta$ -talassemia e doença HbS/O-Arab) as gestações foram complicadas por

crises vaso-oclusivas/crises de dor aguda (96%); síndrome torácica aguda (13%), demanda de transfusão (79%), infecções do trato urinário (ITUs) (42%) e eventos tromboembólicos (8%).

Wilson et al. (2012) avaliaram novecentos e sessenta (960) prontuários de gestantes (131 HbSS, 112 HbSC e 717 grupo de comparação) e descobriu que mulheres HbSS estavam em risco aumentado de eclâmpsia (OR 10,56), restrição de crescimento intrauterino (OR = 4,00) e placenta prévia (OR = 22,03) em comparação com o grupo de comparação. As mulheres HbSC apresentaram risco aumentado de morte fetal intrauterina (OR = 3,38) e risco reduzido de parto de bebês com baixo peso ao nascer (OR = 0,21).

Outro estudo feito com 104 gestantes portadoras de DF, divididos em 2 grupos, sendo o grupo I (51 hemoglobina SS e três hemoglobina S/B<sup>0</sup> -talassemia) e grupo II (49 hemoglobina SC e uma hemoglobina S/B<sup>+</sup> -talassemia) concluiu que o grupo I apresentou episódios mais frequentes de crises vaso-oclusivas, mais transfusões no pré e pós-parto e maior porcentagem de partos prematuros do que o Grupo II. O evento mais frequente foi pneumonia/síndrome torácica aguda. Na análise multivariada, os preditores de *near miss* ou morte foram paridade acima de um e macrocitose de hemácias basal. (Cardoso, et al. 2014)

Em outro estudo, Oakley et al. (2022) avaliaram 131 gestações de mulheres com DF (diferentes genótipos) e 1.310 gestações não afetadas por DF. Na pesquisa verificaram-se que bebês nascidos de mães com DF eram mais propensos a serem PIG (RR 1,69), prematuros (RR 2,62) e requerem admissão na Unidade Neonatal (RR 3,59). Além disso, estavam em maior risco de pré-eclâmpsia/eclâmpsia (RR 3,53), mais propensos a receber indução do parto (RR 2,50) e cesariana (RR 1,44). Na análise estratificada por genótipo, o risco de resultados adversos foi maior em gestações com hemoglobina SS (HbSS). Um fato curioso foi que pré-eclâmpsia/ eclâmpsia foi mais frequentemente observada em gestações com HbSC.

Outra pesquisa com amostra considerável de 10.519 gestações, sendo 131 gestações com anemia falciforme, 1645 traço falciforme e o restante sem a doença constatou que a porcentagem de natimortos foi de 9,9% entre as internações de partos falciformes em comparação com 4,2% entre as internações de partos não falciformes. Entre os partos falciformes, 70,2% foram de baixo peso ao nascer comparado a 43,8% dos não falciformes. Da mesma forma, quase metade dos partos de gestantes falciformes necessitaram de transfusão de sangue. Os 45,0% das internações de partos de gestantes falciformes foram partos pré-termo, em comparação com 17,3% em partos não falciformes. (Desai, 2017)

Silva Pinto et al. (2014) avaliaram 34 gestantes com DF de diferentes genótipos: 24 Hb SS, 7 Hb Sb 0-talassemia e 3 HbSC e observaram que 20% da amostra tiveram trabalho de parto prematuro, 10% tiveram pré-eclâmpsia e 5% tiveram diabetes gestacional. 41% dos partos foram cesarianas e 29% dos pacientes necessitaram de transfusões de sangue. Em relação à doença falciforme, 62% dos pacientes apresentaram crises vaso-oclusivas, 29% síndrome torácica aguda, 23% infecção do trato urinário, 15% comprometimento da função cardíaca e 6% hipertensão pulmonar.

Costa et al. (2015), ao analisar 60 gestações com DF e 192 gestações sem DF, constataram que gestantes com DF tiveram maior taxa de parto prematuro (OR= 4,96), maior taxa de cesariana (OR=5,00), trombose venosa profunda mais frequente e infecção urinária (OR = 3,31), maior prevalência de bebês PIG (OR = 2,66) e internações mais frequentes de bebês em unidades de cuidados progressivos (OR= 4,89). Todos os eventos adversos foram mais frequentes no subgrupo SS.

Uma pesquisa realizada em Cuba com 65 gestantes com diferentes genótipos observou que 24,6% apresentaram sinais de alerta para necessidade de hemotransfusão, 72,3% necessitaram de cesárea indicada pelo obstetra; 26,1% recém-nascidos estavam abaixo do peso. (Hernández-Padrón, et al. 2012)

Outra amostra avaliada na África com 70 gestantes portadoras de DF (com diferentes genótipos): homocigotos SS-59 casos, heterocigotos SC- 7 casos e S/β<sup>0</sup>-talassemia- 4 casos constataram aumento significativo de complicações agudas, transfusão e hospitalização durante a gravidez em comparação com o ano anterior. A complicação obstétrica mais frequente foi natimorto espontâneo (18,6% das gestações). A cesariana foi feita em 58,8% dos casos. Os fatores de risco para perda fetal foram a nuliparidade, contagem elevada de leucócitos e contagem elevada de plaquetas. (Faye, et al. 2018)

#### 4. Discussão

A gestação no portador de DF é preocupante. As modificações maternas, no organismo gravídico, como a hemodiluição e aumento dos fatores de coagulação podem piorar ou precipitar crises álgicas da DF. A gravidez pode agravar a DF com o aumento da frequência e da gravidade das crises dolorosas e das infecções. (Ministério da Saúde, 2015<sup>a</sup>; Dauphin-McKenzie, et al. 2006; Smith-Whitley, 2019; Nomura, et al. 2012)

No estudo de Cardoso et al. (2014), em que foram avaliadas gestantes com DF apresentando diferentes genótipos, 60,6% das pacientes foram internadas pelo menos uma vez por outros motivos que não assistência ao parto, aborto ou puerpério.

Outro estudo, comparando gestantes com DF e gestantes saudáveis, observou-se que infecção urinária foi 3 vezes mais frequentes entre as mulheres com DF. Nesse mesmo estudo, observou-se que entre as 60 gestações com DF, 37 necessitaram de internação, sendo que o principal motivo foi crises álgicas. (Costa, et al. 2015)

Acompanhando 46 gestações, observou-se que a principal complicação materna durante a gestação foram crises vaso-oclusivas tanto em HbSS e HbSC. A pesquisa dividiu as gestantes em pacientes com genótipos graves (HbSS, HbS/ $\beta$ -talassemia e doença HbS/O-Arab) e genótipo HbSC. No grupo de genótipo grave, quase 100% das gestantes apresentaram crises vaso-oclusivas.<sup>15</sup> Isso também foi observado na pesquisa realizada em Cuba com 68 gestantes portadoras de DF. (Hernández-Padrón, et al. 2012) Outro estudo observou que metade das gestantes com DF apresentaram crises. (Desai, et al. 2017) Porém, Wilson et al (2012), na pesquisa, relatam crises falciformes em menos de 10% das gestantes.

Galiba Atipo Tsiba et al. (2020), na pesquisa com gestantes homozigotas para HbS, observaram que quase metade das mulheres apresentaram doença vaso-oclusiva no pós-parto. O puerpério é uma fase com alto risco para descompensação da DF. A própria fadiga materna (tempo de trabalho de parto, período expulsivo prolongado), jejum com desidratação, trabalho muscular uterino e alcalose respiratória podem explicar esse fato. (Smith-Whitley, 2019) Além disso, a cesariana também pode ser um fator adicional, o que pode justificar o achado na pesquisa, já que mais da metade (63%) das gestantes em estudo tiveram como via de parto a cesariana. (Galiba Atipo Tsiba, et al. 2020)

Foi observado, por meio de uma análise de regressão logística, que gestantes com DF são mais propensas a se submeterem a cesárea quando comparada com gestações sem essa comorbidade. Na pesquisa feita, quase metade das gestantes HbSS e HbSC tiveram cesárea como via de parto. (Wilson, et al. 2012) Esse fato também foi observado em outras pesquisas. (Babah, et al. 2019; Desai, 2017; Silva Pinto, et al. 2014; Hernández-Padrón, et al. 2012; Faye, et al. 2018)

Costa et al. (2012) observou uma taxa de probabilidade 5 vezes maior de cesariana em portadores de DF quando comparada com gestantes saudáveis. Isso talvez possa ser explicado por limiar mais baixo para tolerar padrões anormais de frequência cardíaca fetal, monitoramento fetal mais próximo, complicações maternas como eclampsia, julgamento clínico do obstetra.

Galiba Atipo Tsiba et al (2020) não encontrou nenhuma relação estatística entre anemia falciforme e morte materna, diferente de outros estudos como o de Wilson et al. (2012) em que se observa mortalidade materna significativamente maior em mulheres com DF em comparação com mulheres sem hemoglobinopatias documentadas. Cardoso et al. (2014), em sua pesquisa, encontraram taxa de mortalidade de 4,8%. Em alguns dos estudos analisados não houve mortalidade materna nas gestantes participantes da pesquisa. (Babah, et al. 2019; Faye, et al. 2018; Proske, et al 2021)

A literatura mostra resultados conflitantes quanto à gravidade relativa das complicações em gestantes com HbSS e hemoglobinopatia SC. Proske et al (2021), comparando gestantes HbSS e HbSC, observaram maior risco de prematuridade, parto com idade gestacional mais precoce, maior porcentagem de internação por crises vaso-oclusivas, menor peso dos recém nascidos, em grávidas HbSS. Apesar de as gestantes HbSC não estarem isentas de complicações, como crises vaso-oclusivas e infecções do trato urinário (ITUS), elas ocorrem em menor frequência.

Esse resultado também foi encontrado em outro estudo em que foi observado episódios mais frequentes de crises vaso-oclusivas, mais transfusões no pré e pós-parto e maior porcentagem de partos prematuros nas gestantes HbSS quando comparadas as gestantes HbSC. (Cardoso et al. 2014) Resultados como esse, de piores desfechos no genótipo considerado mais grave (HbSS), foram encontrados em diversos materiais. (Oakley, et al. 2022; Silva Pinto, et al. 2014; Costa, et al. 2015)

Além disso, na pesquisa de Cardoso et al. (2014), a síndrome torácica aguda foi mais prevalente no grupo de genótipo menos grave (HbSC) quando comparado ao HbSS, sendo considerada a principal causa de morte materna no estudo.

Outro fato observado refere-se à infecção do trato urinário e/ou bacteriúria assintomática em 68,3% dos casos e não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes genótipos. (Cardoso et al. 2014)

A eclâmpsia foi a única complicação relacionada à gravidez que foi associada ao genótipo HbSC, porém o risco é menor do que para o genótipo HbSS. Não foi observado relação entre DF e parto prematuro. (Wilson, et al 2012) Já em outro estudo essa relação foi constatada. A incidência de prematuridade foi significativamente maior no grupo HbSS em comparação com o grupo HbAA. (Babah, et al. 2019) Na pesquisa de Costa et al. (2015) gestante HbSS tiveram 13 vezes mais chances de parto prematuro do que aquelas com HbSC.

O Quadro 3 mostra as principais complicações identificadas nos artigos em estudo quando comparados os dois genótipos: HbSS e HbSC.

**Quadro 3 - Resultados maternos e perinatais das gestações com doença falciforme, segundo genótipo (HbSS/ HbSC).**

COMPLICAÇÕES	Proske et al (2021)		Wilson et al (2012)		Cardoso, Aguiar e Viana (2014)		Oakley et al (2022)		Silva-Pinto et al (2014)		Costa, Viana e Aguiar (2015)	
	HbSS	HbSC	HbSS	HbSC	HbSS	HbSC	HbSC	HbSC	HbSS	HbSC	HbSS	HbSC
Crises vaso-oclusivas	96,0%	43,0%	9,2%	6,3%	77,8%	50,0%			75,0%	67,0%	83,3%	60,0%
Síndrome torácica aguda	13,0%	0,0%	0,8%	0,0%	29,6%	32,0%					16,7%	20,0%
Transfusão	79,0%	14,0%			83,3%	18,0%			21,0%	33,0%	83,3%	30,0%
ITU	42,0%	14,0%	1,5%	1,8%	42,6%	46,0%						
Eventos tromboembólicos	8,0%	8,0%										
RCIU			6,9%	1,8%								
Placenta prévia			19,8%	1,8%								
Internação					74,1%	46,0%					73,3%	50,0%
Pequeno para idade gestacional							21,3%	19,6%			21,4%	15,6%
Prematuridade			26,1%	20,0%			32,6%	17,3%	33,0%	33,0%	71,4%	21,4%
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia			17,5%	11,7%			12,5%	15,2%				
Morte materna	0,0%	0,0%			5,5%	4,0%	1,3%	0,0%	4,1%	0,0%		

ITU-infecção trato urinário; RCIU- restrição do crescimento intrauterino. Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A associação de RCIU e DF pode ser explicada pela falcização e fenômeno de vaso-oclusão na circulação placentária, o que leva ao infarto placentário e a função placentária insuficiente, reduzindo o nível de oxigênio que chega para o feto. (Smith-Whitley, 2019) Isso implica a maior ocorrência de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG). Essas complicações foram encontradas na maioria dos estudos. (Galiba Atipo Tsiba, et al. 2020; Babah, et al. 2019; Proske, et al 2021; Wilson, et al. 2012; Oakley, et al. 2022; Desai, et al. 2017; Costa, et al. 2015)

No estudo de Costa et al. (2015), em que foram comparadas gestantes HbSS e HbSC, observaram-se bebês PIG (pequenos para idade gestacional) com mais frequência no grupo HbSS, assim como parto prematuro e internação em UTI neonatal.

Wilson et al. (2012) observaram risco reduzido em parto de gestantes HbSC com bebês de baixo peso ao nascer, quando comparadas com portadores de anemia falciforme e gestantes do grupo de comparação sem a doença.

Em relação aos distúrbios hipertensivos da gravidez, foi observado que mulheres com DF apresentam menor proporção de prostaciclina/tromboxano e isso pode indicar uma maior tendência à vasoconstrição. (Obilade, et al 2017). Vários estudos mostram risco aumentado de pré-eclâmpsia em grávidas com DF. (Proske, et al 2021; Oackley, et al. 2022)

Oackley et al. (2022) encontraram maior risco de pré-eclâmpsia em gestantes HbSC quando comparadas da HbSS. Entretanto, em outro estudo não houve diferença significativa desse desfecho, mas houve maior risco de hipertensão gestacional. (Babah, et al. 2019)

Sendo assim, ao avaliar os distúrbios hipertensivos, como um todo, é imperioso que, seja realizada a aferição da pressão arterial bem como a solicitação de proteinúria de 24 horas, consideradas usuais durante o acompanhamento de pré-natal de gestantes portadoras de DF.

Em um estudo prospectivo, com 60 gestações com DF e 192 gestações saudáveis, foram realizados testes sistemáticos de proteinúria em todas as pacientes na primeira metade da gravidez. Isso contribuiu para um diagnóstico mais preciso da pré-eclâmpsia. Esse desfecho em pacientes portadoras de DF não é fácil, tendo em vista que a hipertensão gestacional e aumento das enzimas hepáticas (que podem ser interpretados erroneamente como síndrome HEELP) podem ser consequências de eventos vaso-oclusivos. No estudo observou-se baixo índice de pré-eclâmpsia e semelhantes a gestantes do grupo controle (HbAA). (Costa, et al. 2015)

Em um estudo prospectivo com 104 gestantes portadoras de DF foi realizado uma análise multivariada para avaliar fatores de risco para *near miss*/morte materna. Sendo encontradas, como variáveis significativas, a macrocitose (podendo indicar hemólise- anemia crônica) e paridade maior que 1(modificações do organismo materno gravídico). Avaliando somente gestantes com genótipo HbSS, a hipoxemia basal também foi uma variável considerável significativa, podendo indicar uma forma mais grave da doença. (Cardoso, et al. 2014)

Em outro estudo prospectivo avaliando 70 gestantes com DF, a complicação obstétrica mais frequente foi natimorto espontâneo. Os fatores de risco para perda fetal foram a nuliparidade, contagem elevada de leucócitos e contagem elevada de plaquetas. (Proske, et al 2021) Esses dois últimos fatores relacionam-se com a adesão celular e vasculopatia inflamatória intrínseca da própria doença falciforme, o que pode afetar o fluxo sanguíneo uteroplacentário causando desfechos desfavoráveis como esse. (Wethers, 2000; Smith-Whitley, 2019)

## 5. Conclusão

A DF em gestantes acarreta diversas complicações materno-fetais sérias. Em relação aos genótipos HbSS e HbSC, observaram-se melhores resultados obstétricos para mulheres HbSC do que mulheres HbSS, embora a gravidez em mulheres com genótipo HbSC ainda esteja associada a um risco considerável.

A gestação é, por si só, um momento cheio de emoções, sentimentos, medo e insegurança. Junto a todo esse emaranhado de sensações, as gestantes portadoras de DF acabam tendo de lidar com mais um desafio, a aflição de ter uma doença crônica que pode acarretar complicações para ela e para o feto. O problema é que grande parte não conhece a dimensão do problema e acabam tratando-o como algo supérfluo. É nesse ponto que entra a importância de uma boa assistência médica, conduzindo a paciente a fazer parte de todo o processo saúde doença e integrando ela ao plano de cuidado.

A educação das pacientes e o acesso adequando aos serviços de saúde especializados podem minimizar a morbidade e

mortalidade materno fetal. Além disso, o conhecimento das alterações fisiopatológicas que acontecem na gestação de pacientes com DF, bem como condutas adequadas frente a manifestações clínicas, que colocam em risco a vida da mãe e do feto, por profissionais de saúde, são fundamentais para o correto manejo de possíveis intercorrências que podem acontecer durante o período gestacional, tendo grande importância no desfecho desse binômio.

Sendo assim, é fundamental um maior número de pesquisas sobre a doença falciforme na gestação e levantamento de dados em relação as suas complicações no período gestacional e respectivas condutas, pois assim haverá embasamento científico em relação as principais complicações e condutas decorrentes dessa doença.

## Referências

- Babah, O. A., Aderolu, M. B., Oluwole A. A. & Afolabi B. B. (2019). Towards zero mortality in sickle cell pregnancy: A prospective study comparing haemoglobin SS and AA women in Lagos, Nigeria. *Nigerian Postgrad Med J*, 26(1), 1-7. doi: 10.4103/npmj.npmj\_177\_18.
- Bardin, L. (2011) *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2015<sup>a</sup>). Doença falciforme: atenção integral à saúde das mulheres. [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_atencao\\_integral\\_saude\\_mulher.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_atencao_integral_saude_mulher.pdf).
- Brasil. Ministério da Saúde. (2015<sup>b</sup>). Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Brasília, 2015<sup>b</sup>. [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca\\_falciforme\\_diretrizes\\_basicas\\_linha\\_cuidado.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf).
- Brasil, Ministério da Saúde. (2009). Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias – CEHMOB-MG [et al.]. Manual de acompanhamento da gestante com doença falciforme. [https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/manual\\_gestante.pdf](https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/manual_gestante.pdf).
- Campos, M. L. A. & Gomes, H. G. (2006). Metodologia de elaboração de tesouro conceitual: a categorização como princípio norteador. *Perspectivas em Ciência da Informação, Belo Horizonte*, 11 (3), 348-359. <http://hdl.handle.net/20.500.11959/brapci/32349>.
- Cardoso, P. S. R., Aguiar, R. A. L. P. & Viana, M. B. (2014). Clinical complications in pregnant women with sickle cell disease: prospective study of factors predicting maternal death or near miss. *Rev bras hematol hemoter*, 36(4), 256–263. doi: 10.1016/j.bjhh.2014.05.007.
- Costa, V. M. F. (2012). Gravidez na paciente com doença falciforme: resultados maternos e perinatais. [dissertação]. *Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais*; 2012.
- Costa, V. M. F., Viana, M. B. & Aguiar, R. A. L. P. (2015). Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 28(6), 685–689. doi: 10.3109/14767058.2014.928855.
- Dauphin-McKenzie, N., Gilles, J. M., Jacques, E. & Harrington, T. (2006). Sickle cell anemia in the female patient. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 61(5), 343-352. doi: 10.1097/01.ogx.0000216976.15100.29.
- Dallelaste, S., Reiser, M. N. & Kuse, E. A. (2022). anemia falciforme e gestação: principais complicações. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 13 (2), 173-179. Doi: <http://dx.doi.org/10.31072>.
- Desai, G., Anand, A., Shah, P., Shah, S., Dave, K., Bhatt, H., Desai, S. & Modi, D. (2017). Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. *Journal of health, population, and nutrition*, 36(1), 3. doi: 10.1186/s41043-017-0079-z.
- Faye, B. F., Kouame, K. B., Seck, M., Diouf, A. A., Gadj, M., Dieng, N., Touré, S. A., Sall A, Toure AO & Diop S. (2018). Challenges in the management of sickle cell disease during pregnancy in Senegal, West Africa. *Hematology*, 23(1), 61-64. doi: 10.1080/10245332.2017.1367534.
- Galiba Atipo Tsiba, F. O., Itoua, C., Ehourossika, C., Ngakegni, N. Y., Buambo, G., Potokoue Mpia, N. S. B. & Elira Dokekias, A. (2020). Pregnancy Outcomes among Patients with Sickle Cell Disease in Brazzaville. *Anemia*, 1-4. doi: 10.1155/2020/1989134.
- Ganong, L. H. (2010). Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 10(1), 1-11. doi: 10.1002/nur.4770100103.
- Hernández-Padrón, C., Loreto, T. M., Espinosa-Estrada, E., Ramón-Rodríguez, L. G., Ávila-Cabrera, O. M., Pujadas-Ríos, X. & Agramonte-Llanes, O. (2012). Sickle cell disease and pregnancy. Experience at the Instituto de Hematología e Inmunología, Cuba. *Revista Cubana de Hematología*, 28(4), 416-422. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubheminhem/rch-2012/rch124j.pdf>.
- Nomura, R. M. Y., Igai, A. M. K., Tosta, K., Fonseca, G. H. H., Gualandro, S. F. M. & Zugaib, M. (2012). Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 32(8), 405-11. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000800008>.
- Oakley, L. L., Mitchell, S., von Rege, I., Hadebe, R., Howard, J., Robinson, S. E. & Oteng-Ntim, E. (2022). Perinatal outcomes in women with sickle cell disease: a matched cohort study from London, UK. *British Journal of Haematology*, 196(1), 1069–1075. doi: 10.1111/bjh.17983.
- Obilade, O. A., Akanmu, A. S., Pipkin, F. B. & Afolabi, B. B. (2017). Prostaciclina, tromboxano e taxa de filtração glomerular são anormais na gravidez falciforme. *PLoS um*, 12(9). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589233/>.
- Oliveira, A. B. M., Mesquita, M. V. N., Junior, E. S. M., Matos, L. F. L., Andrade, S. M., Vieira, J. F. P. N. & Oliveira, E. H. (2022). Perfil de hemoglobinopatias em gestantes: distribuição espacial e análise temporal de 2013 a 2019 no Estado do Piauí, Brasil. *Research, Society and Development*, 11(5). doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.27119>.

- Oteng-Ntim, E., Meeks, D., Seed, P. T., Webster, L., Howard, J., Doyle, P. & Chappell, L. C. (2015). Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood*, 125(21), 3316-25.1 doi: 10.1182/blood-2014-11-607317.
- Prospe, P.; Distelmaier, L.; Aramayo-Singelmann, C.; Koliastas, N.; Iannaccone, A.; Papathanasiou, M.; Temme, C.; Klump, H.; Lenz, V.; Koldehoff, M.; Carpinteiro, A.; Reinhardt, H.C.; Königer, A.; Röth, A.; Yamamoto, R.; Dührsen, U & Alashkar, F. (2021). Pregnancies and Neonatal Outcomes in Patients with Sickle Cell Disease (SCD): Still a (High-)Risk Constellation?.. *J Pers Med*, 11(9), 870. doi: 10.3390/jpm11090870.
- Rappaport, V. J., Velazquez, M. & Williams, K. (2004). Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 31(2), 287–317. doi: 10.1016/j.ogc.2004.03.006.
- Sales, E. K. R. B., Junior, R. N. C. M., Costa, R., Dias, J. C. S. (2019). Prevalência de hemoglobinopatias em gestantes do projeto cegonha, verificadas, no período de janeiro a junho de 2019 no estado do Piauí. *Research, Society and Development*, 9 (2). doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i2.2224>.
- Sampaio, S. S. C., Lima, A. A. S., Gonçalves, L. L. M., Neto, L. R. S., Verde, R. M. D. L., Oliveira, E. H. (2021). Prevalência de hemoglobinopatias em gestantes de uma maternidade de referência de Teresina, Piauí, Brasil. *Research, Society and Development*, 10 (3). doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.11499>.
- Silva-Pinto, A. C., Ladeira, S. O. D., Brunetta, D. M., De Santis, G. C., Ângulo, I. L. & Covas, D. T. (2014). Sickle cell disease and pregnancy: analysis of 34 patients followed at the Regional Blood Center of Ribeirão Preto, Brazil. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 36(5), 329–333. doi: 10.1016/j.bjhh.2014.07.002.
- Smith-Whitley, K. (2019). Complicações em mulheres grávidas com doença falciforme. *Programa de Hematologia Am Soc Hematol Educ.*, 1 :359-366.
- Wethers, D. L. (2000). Sickle cell disease in childhood: part I - laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *American Family Physician*, 62(5), 1013– 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997528/>
- Wilson, N. O., Ceesay, F. K., Hibbert, J. M., Driss, A., Obed, S. A., Adjei, A. A., Gyasi, R. K., Anderson, W. A. & Stiles, J. K. (2012). Pregnancy outcomes among patients with sickle cell disease at Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana: retrospective cohort study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 86(6), 936-942. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0625.