

Artigo / Article

Gravidez e contracepção na doença falciforme

Pregnancy and contraception in sickle cell disease

Angela Maria D. Zanette

A contracepção hormonal na doença falciforme é considerada atualmente uma forma segura de diminuir o risco de uma gestação indesejada e/ou de planejar a prole das pacientes acometidas pela doença. Na doença falciforme, a gestação é uma situação de risco materno-fetal elevado, necessitando abordagem multidisciplinar, com o objetivo de reduzir as conseqüências danosas da anemia hemolítica crônica e da vaso-oclusão, típicas da doença. Nesse artigo são abordados os principais aspectos relacionados à contracepção e à gestação em pacientes com doença falciforme, com um panorama atualizado em relação a ambos os temas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3): 309-312.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; anemia falciforme; doença da hemoglobina SC.

Introdução

As doenças falciformes constituem um grupo de doenças genéticas que tem como característica comum a presença da hemoglobina S. Essa é uma proteína mutante, cuja principal característica é a de sofrer polimerização sob baixas tensões de oxigênio. A hemoglobina S, polimerizando-se dentro dos eritrócitos, deforma-os, fazendo com que os mesmos assumam forma de foice. Esses glóbulos vermelhos falcizados são precocemente destruídos, com o conseqüente desenvolvimento de anemia hemolítica crônica. A vaso-oclusão pelas células afoiçadas é outra característica das doenças falciformes, provocando crises dolorosas recorrentes ao longo de toda a vida do indivíduo acometido, com isquemia e dano tecidual e funcional progressivo em órgãos e sistemas. A doença falciforme mais comum e usualmente mais grave é a anemia falciforme, o estado homocigoto SS. A hemoglobina S pode estar em combinação com outras hemoglobinas anormais, como, por exemplo, a hemoglobinopatia SC, ou com as talassemias, como a S-β Talassemia.¹

Contracepção na doença falciforme

A gestação na doença falciforme frequentemente conduz a morbidade materno-fetal significativa. Por essa razão a

concepção, ao permitir a realização de planejamento familiar adequado, constitui fator importante no cuidado à saúde de mulheres com a doença. A decisão sobre qual método contraceptivo adotar depende de análise conjunta entre o médico e a paciente, levando em consideração as modalidades disponíveis, as preferências pessoais, o nível de entendimento da paciente sobre a responsabilidade da escolha, o quadro clínico, as vantagens e desvantagens de cada método, consideradas as circunstâncias individuais, etc. Às pacientes devem ser fornecidas todas as informações pertinentes, possibilitando a escolha consciente do melhor método contraceptivo, o que deve incluir a efetividade do método, efeitos adversos mais comuns, sinais e sintomas que demandam avaliação médica com brevidade, informações sobre a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e o retorno da fertilidade após a descontinuação do método.²

A contracepção hormonal está disponível através de contraceptivos orais (pílulas anticoncepcionais) e outras formulações como adesivos transdérmicos, dispositivos intra-uterinos, anéis vaginais, implantes subcutâneos e na forma injetável para uso intramuscular, proporcionando contracepção efetiva, bem tolerada na maioria dos casos e com reversibilidade da fertilidade após a interrupção do uso das drogas. A eficácia e a segurança são similares para as diferentes formulações e vias de administração, com baixos indi-

Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – Hemoba.

Correspondência: Angela Maria D. Zanette
Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – Hemoba
Av. Vasco da Gama, s/n
CEP 40240-090 – Salvador-BA – Brasil
Tel.: 55(71)3116-5675 – E-mail: angelazanette@oi.com.br

ces de falha, independentemente do método utilizado (abaixo de 2%).³

Yoong *et al.*,⁴ estudando marcadores da ativação plaquetária, geração de trombina e fibrinólise em pacientes do sexo feminino com doença falciforme em uso de diferentes formas de contracepção hormonal, e incluindo um grupo controle de mulheres com a mesma doença e em uso de contracepção não-hormonal, não encontraram alterações estatisticamente significantes entre os diferentes grupos estudados quanto àqueles parâmetros da coagulação sanguínea. Em um estudo,⁵ em que a deformabilidade das hemácias foi estudada em pacientes com doença falciforme usando pílulas anticoncepcionais, constatou-se que os esteróides contraceptivos parecem não provocar deformabilidade dessas células nesse grupo de doentes. Da mesma forma, Yoong *et al.*, em outro estudo, demonstraram não haver alterações da fragilidade osmótica de eritrócitos de mulheres com os genótipos de HbSS e HbAA após incubação *in vitro* com concentrações suprafisiológicas de esteróides ovarianos.⁶

A Organização Mundial da Saúde (OMS), ao estabelecer critérios médicos para o uso de contraceptivos, classifica as condições clínicas em quatro categorias²:

Nível 1: Condição clínica na qual não há restrições ao uso de determinado método contraceptivo;

Nível 2: Condição clínica na qual as vantagens do uso do método contraceptivo considerado sobrepujam os riscos teóricos ou reais do mesmo;

Nível 3: Condição clínica na qual os riscos reais ou teóricos usualmente são maiores do que as vantagens do método contraceptivo em questão;

Nível 4: Condição clínica que representa um risco inaceitável em relação ao uso do contraceptivo considerado.

Considerando-se o emprego de contraceptivos orais combinados de baixa dose (< 35 µg de etinilestradiol), a doença falciforme é considerada no nível 2 dessa classificação, significando que as pílulas anticoncepcionais podem em geral ser utilizadas, devendo ser adotadas medidas de controle apropriadas.

Outra categoria de contraceptivos injetáveis combinados, de uso intramuscular mensal, são compostos de estrógenos naturais associados a um progestógeno, atuando por meio da inibição da ovulação, assim como as pílulas anticoncepcionais. De acordo com a classificação da OMS de elegibilidade médica para contracepção, a doença falciforme também deve ser considerada nível 2 quanto ao uso dessas drogas. Entretanto, trata-se de método relativamente novo e os efeitos a longo prazo ainda não são perfeitamente conhecidos e, por apresentarem efeito prolongado, podem não ter uma rápida reversibilidade de efeitos, como ocorre, em geral, com as pílulas anticoncepcionais.²

Os adesivos contraceptivos de formulação combinada liberam etinilestradiol e um progestógeno por via transdérmica, também exercendo o seu efeito através da inibição da ovulação. Esses métodos de anticoncepção são considerados igual-

mente nível 2 para uso em pacientes com doença falciforme de acordo com a classificação da OMS referida acima.

A contracepção através do uso intramuscular trimestral de acetato de medroxiprogesterona de liberação lenta tem sido utilizada por mulheres com doença falciforme, sendo considerado um método bastante apropriado e seguro.^{2,7} Entre pacientes com a doença não têm sido descritos efeitos adversos sobre os parâmetros hematológicos e há relato, inclusive, de redução das crises dolorosas em diversos casos durante uso da droga.⁸ A classificação da OMS de elegibilidade médica para uso de contraceptivos considera nível 1 a utilização de medroxiprogesterona em pacientes com doença falciforme.² Segundo alguns autores, entretanto, o emprego dessa droga em pacientes adolescentes necessitaria avaliação mais criteriosa, uma vez que a medroxiprogesterona bloqueia a produção de estrógenos pelos ovários, podendo levar à redução de massa óssea e contribuir para um risco teórico de desenvolvimento futuro de osteoporose.⁷ Considera-se, ainda assim, que os riscos associados à gestação na doença falciforme, especialmente durante a adolescência, sobrepujam de forma inquestionável os de utilização do método. Outros contraceptivos, como os dispositivos intra-uterinos (DIU), podem ser considerados para utilização em pacientes com doença falciforme. Deve-se dar preferência aos DIUs (dispositivos intra-uterinos) com progestógeno, que têm boa tolerabilidade e não acarretam risco de provocar aumento do sangramento vaginal, como pode ocorrer com o emprego de DIUs de cobre. Na tabela 1 encontra-se sumariada a classificação da OMS quanto ao uso de alguns métodos contraceptivos em pacientes com doença falciforme.

Concluindo, em mulheres com doença falciforme, o acetato de medroxiprogesterona deve ser considerado o método contraceptivo hormonal de primeira escolha, visando proporcionar à paciente uma contracepção prática, segura e bem tolerada. A contracepção hormonal, entretanto, deve ter acompanhamento médico, qualquer que seja o método escolhido. Vale a pena ressaltar que outros métodos não hormonais podem ser considerados, como o uso de preservativos, o que deve ser discutido aberta e francamente com a paciente, possibilitando a escolha da opção melhor e mais segura de contracepção para cada caso considerado individualmente.

Tabela 1. Classificação da elegibilidade médica em contracepção na doença falciforme segundo critérios da Organização Mundial da Saúde²

Método contraceptivo*	Classificação OMS
COC	2
CIC	2
PRO	1
DIU- cobre	2
DIU-progestógeno	1

*COC: contraceptivo oral combinado; CIC: contraceptivo injetável combinado; PRO: contraceptivo à base apenas de progestógeno; DIU: dispositivo intra-uterino

Gestação na doença falciforme

A gestação na doença falciforme representa uma situação de risco materno-fetal, independente do genótipo (SS, SC ou S-β-Talassemia). A gestação pode agravar a doença, com piora da anemia e aumento da frequência e gravidade das crises dolorosas e das infecções. Por outro lado, a doença falciforme pode influenciar desfavoravelmente a evolução da gestação.⁹ Serjeant, em um estudo de gestantes jamaicanas com anemia falciforme, revelou que apenas 57% das gestações evoluíram bem, com recém-nascidos vivos, comparados com 89% nos controles, sendo o abortamento espontâneo a maior causa de perda fetal no grupo estudado.¹⁰

Em outro estudo também realizado na Jamaica, onde 95 gestações em 43 pacientes SC, 94 gestações em 52 mulheres SS e 157 gestações em 68 controles foram relatados, demonstrou-se um curso clínico mais benigno nas gestantes SC, comparadas com as SS.¹¹ É relevante considerar, entretanto, que a gestação na hemoglobinopatia SC pode precipitar o aparecimento de complicações da doença, que até então cursava oligossintomática ou até mesmo assintomática.¹² O afoçamento dos eritrócitos, uma característica da doença falciforme, pode ocorrer na placenta, sendo a causa da redução do oxigênio na circulação placentária e da conseqüente liberação diminuída de oxigênio para o feto.

No estudo de Trampont *et al*, no qual exames macro e microscópicos de placentas de pacientes com doença falciforme foram realizados, quando comparadas com as dos controles, as placentas do grupo de doentes apresentaram mais anomalias vasculares, principalmente no parênquima localizado entre o feto e as superfícies maternas. Excesso de formação de aglomerados sinciciais e depósitos de fibrina, associados ou não a necrose vilosa e congestão, foram vistos mais freqüentemente nas placentas de gestantes com doença falciforme do que nas dos controles.¹³ Outro dado significativo obtido através desse estudo é a falta de resposta inflamatória aguda suscitada pela hipóxia nas placentas de pacientes com doença falciforme, com baixos níveis de secreção de citocinas, sugerindo o desenvolvimento de tolerância ao ambiente hipóxico nessas placentas. Os mecanismos dessa adaptação não são ainda conhecidos e permanecem sob investigação.¹³

As gestantes com anemia falciforme estão sob maior risco de desenvolver parto prematuro, sendo que 30% a 50% evoluem para o parto antes de completar 36 semanas de gestação. A idade gestacional média na ocasião do parto é de 34 semanas nesses indivíduos.¹² A causa mais comum de morbidade na gestação da doença falciforme são as crises dolorosas, além de outras complicações como infecções pré e pós-parto (especialmente a pielonefrite e as pneumonias), piora da anemia, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, natimortalidade, abortamentos espontâneos, agravamento das lesões ósseas e da retinopatia, baixo peso ao nascimento e pré-eclâmpsia. As complicações ocorrem com mai-

or freqüência no terceiro trimestre da gestação, tanto nas pacientes SS quanto nas SC. Sempre que possível, os fatores precipitantes mais freqüentes das crises álgicas devem ser afastados, como desidratação, exposição ao frio, exercícios físicos extenuantes e *stress*. No estudo de Sun *et al*,¹⁴ estudando gestantes norte-americanas com doença falciforme, os autores relatam que 48% das pacientes com genótipo SS tiveram pelo menos uma crise dolorosa durante o período gestacional. Frequentemente, a abordagem dessas crises exige internação hospitalar para hidratação adequada e controle da dor. É importante ressaltar que o uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais está contra-indicado em gestantes devido ao risco de oligo-hidrânio e de fechamento prematuro do *ductus arteriosus* numa idade gestacional mais avançada.¹² Nas crises dolorosas, os opiáceos são as drogas de escolha, sendo a morfina a de preferência nos episódios mais severos. O uso da meperidina deve ser evitado, considerando-se o risco maior de desenvolvimento de convulsões e agravamento de lesões renais em gestantes com doença falciforme. Oxigênio deve ser administrado se a oximetria de pulso demonstrar saturação do oxigênio abaixo de 95%. As pacientes devem ser criteriosamente avaliadas visando detectar alterações clínicas que requeiram a adoção de medidas terapêuticas específicas, como síndrome torácica aguda, infecções, anemia severa, colecistite, hiperesplenismo e outras.^{12,15}

O uso de transfusões profiláticas em gestantes com doença falciforme não é usualmente recomendado. Entretanto, a terapia transfusional pode ser indicada em pacientes com manifestações particularmente severas da doença. Indicações para transfusão em gestantes com doença falciforme podem incluir toxemia, septicemia, insuficiência renal, anemia severa (queda da hemoglobina acima de 20% em relação ao nível basal), síndrome torácica aguda. Transfusões simples de concentrado de hemácias ou exsangüíneo-transfusão parcial podem ser utilizadas, devendo cada caso ser avaliado individualmente.¹⁵ Em geral, o parto pode ser realizado por via vaginal, com a operação cesareana sendo reservada para os casos em que haja indicação obstétrica para tal.¹⁷ A analgesia epidural é, em geral, bem tolerada, desde que sejam adotadas as medidas pertinentes para evitar hipotensão e hipoxemia.¹⁷

O uso de hidroxiuréia deve ser descontinuado três a seis meses antes da gestação devido aos seus possíveis efeitos teratogênicos.¹⁸

A redução na morbidade e mortalidade feto-maternas em gestantes com doença falciforme tem sido relatada por diversos autores, sendo atribuída a melhorias no cuidado geral dispensado a essas pacientes e não a transfusões profiláticas.^{12,16,17} O acompanhamento dessas doentes por equipes multidisciplinares e a adoção de medidas como a pesquisa sistemática de hemoglobinas anormais entre as gestantes em locais com incidência elevada do gene da hemoglobina S, o cuidado pré-natal criterioso, a realização

regular de exames ultra-sonográficos para acompanhar o desenvolvimento fetal, a instituição de medidas educativas para as pacientes, incluindo orientação nutricional, com o objetivo de estimular o auto-cuidado, o uso regular de ácido fólico, a capacitação das equipes de saúde visando disseminar o conhecimento sobre a doença e seu manejo correto, além do acesso das pacientes ao aconselhamento genético, podem contribuir para a redução da morbidade e mortalidade materno-fetais em gestantes com a doença falciforme.

Abstract

For women with sickle cell disease, hormonal contraception is an acceptable and reliable method of decreasing the risk of unwanted pregnancies. The use of combined oral contraceptives is considered safe in this group of patients according to the World Health Organization criteria. Medroxyprogesterone acetate is considered the safest hormonal contraceptive in sickle cell disease. Pregnancy carries increased risks of complications for woman as well as to the fetus, such as higher frequency of painful crises, spontaneous abortions, intrauterine growth retardation and higher neonatal mortality. Multidisciplinary teams are needed to manage pregnancy in sickle cell disease. The purpose of this article is to review some important aspects related to hormonal contraception and pregnancy in sickle cell disease. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3): 309-312.

Key words: Hemoglobinopathies; sickle cell anemia; hemoglobinopathy SC.

Referências Bibliográficas

- Lukens JN. Hemoglobinopathies S,C,D,E and O and associated diseases. In: Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia:Lea & Febiger; 1993.p. 1061-1101.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third Edition, 2004. Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva.
- Frye CA. An overview of oral contraceptives. Mechanism of action and clinical use. Neurology. 2006;66:Sa29-S36.
- Yoong WC, Tuck SM, Pasi KJ, Owens D, Perry DJ. Markers of platelet activation, thrombin generation and fibrinolysis in women with sickle cell disease: effects of differing forms of hormonal contraception. Eur J Haematol. 2003;70:310-4.
- Yoong WC, Tuck SM, Yardumian A. Red cell deformability in oral contraceptive pill users with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 1999;104:868-70.
- Yoong WC, Tuck SM, Michael AE. Binding of ovarian steroids to erythrocyte in patients with sickle cell disease: effects on cell sickling and osmotic fragility. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2003;84:71-78.
- ACOG Practice Bulletin n° 73. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol. 2006; 107(6):1453-72.
- De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle cell disease. Lancet. 1982; 2: 229-31.
- Leborgne-Samuel Y, Janky E, Venditelli F *et al.* Drépanocytose et grossesse: revue de 68 observations en Guadeloupe. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;29:86-93.
- Serjeant GR, Loy LL, Crowther MB, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. Obstet Gynecol. 2004;103:1278-85.
- Serjeant GR, Hambleton I, Thame M. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005; 112:1308-14.
- Tramont P, Roudier M, Andrea AM *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. 2004;35(11):1353-9.
- Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. Obstet Gynaecol Clin N Am. 2004;31:287-317.
- Sun PB, Wilburn W, Raynor BD *et al.* Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1127-30.
- Koshy M, Burd L. Management of pregnancy in sickle cell syndromes. Hematology/Oncology Clinics of North America. 1991; 5(3):585-96.
- Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T. Sickle cell anemia in the female patient. Obstetrical and Gynecological Survey. 2006;61(5):343-52.
- ACOG Practice Bulletin. Hemoglobinopathies in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2005;106(1):203-11.
- Roberts I. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. Br J Haematol. 2003;120:177-86.

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Caçado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 11/04/2007
Aceito: 17/05/2007