

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAUDE - FPS

HIDROXIURÉIA EM GESTANTES COM DOENÇA FALCIFORME: SÉRIE DE
CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

Relatório final

Alunos:

Carlos Henrique Monteiro Maciel Lyra - Bolsista PIBIC-CNPq-IMIP (2018-2019) e Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Medicina da FPS.

Amir Posternak – aluno colaborador e TCC – Medicina - FPS

Rafael Clark Gomes – aluno colaborador e TCC – Medicina - FPS

Orientadora:

Ariani Impieri de Souza

Co-orientadoras:

Flávia Anchielle Carvalho da Silva

Ana Laura Carneiro G. Ferreira

Demais pesquisadoras participantes da pesquisa:

Manuela Freire Hazin-Costa

Luisa Martins Pimentel

O relatório final será apresentado na forma de artigo no formato da RBSMI -Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil

Recife, Agosto de 2019

Artigo

Hidroxiuréia em gestantes com Doença Falciforme: série de casos e revisão da literatura

Hydroxyurea in pregnant women with sickle cell disease: case series and literature review

Autores:

Flávia Anchielle Carvalho da Silva^{1,2}

Carlos Henrique Monteiro Maciel Lyra²

Amir Posternak²

Rafael Clark Gomes²

Luisa Martins Pimentel¹

Manuela Freire Hazin-Costa¹

Ana Laura Carneiro G. Ferreira¹

Ariani Impieri Souza^{1,2}

1- Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

2 - Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Autor para Correspondência:

Ariani Impieri Souza –

Instituição: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista. 50.070-550, Recife- PE. E-mail: ariani@imip.org.br

Telefone: 81-988227351

Agradecimento: Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela bolsa de iniciação científica concedida ao aluno de graduação Carlos Henrique Monteiro Maciel Lira.

Conflito de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

RESUMO

Objetivo: Descrever os desfechos de gestações de mulheres com DF (Doença Falciforme) que engravidaram em uso de hidroxiuréia (HU) e realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos do seu uso durante a gestação. **Método:** série de casos de mulheres com DF que engravidaram usando HU. Os casos de uso da HU foram identificados durante as consultas de atenção às mulheres com DF, no ambulatório do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). As mulheres foram entrevistadas no período de janeiro a maio de 2019 para coleta de informações relacionadas ao uso da HU durante a gestação, assim como informações sobre o resultado da gestação e as condições dos recém-nascidos. Realizou-se ainda uma revisão da literatura de artigos que relataram o uso de HU durante a gestação, publicados entre 1990 e junho de 2019. **Resultados:** a série de casos incluiu 13 mulheres com DF, que utilizaram HU período pré-concepcional e durante a gestação. A duração e a dose de uso da HU durante a gestação foram variadas. Não houve relato de malformações em nenhum dos casos. Todos os nascidos vivos, encontravam-se saudáveis até a conclusão deste estudo. A revisão da literatura identificou 7 artigos sobre o uso de HU na gestação, sendo 3 relatos de caso, 3 série de casos e um ensaio clínico sobre uso de HU, quando uma mulher que participava do ensaio, engravidou inadvertidamente. **Conclusão:** Os casos descritos nesta série e a revisão da literatura sobre os efeitos do uso da HU na gestação, parecem indicar a possibilidade de utilizar a HU durante a gestação, sem prejuízos ao feto. Entretanto, para que isto seja possível, ainda são necessários evidências mais robustas.

Palavras-Chave: Doença Falciforme, Homozigose da Hemoglobina S, Anemia Falciforme, Hidroxiuréia, Gestação.

ABSTRACT

Objective: To describe the outcomes of pregnant women with Sickle Cell Disease (SCD) who became pregnant while using hydroxyurea (HU) and to review the literature on the effects of its use during pregnancy. **Method:** This is a case series study of women with SCD who became pregnant using HU. The cases of use of HU were identified during medical consultations, with SCD women at the outpatient clinic of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Women were interviewed from January to May 2019 to collect information related to the use of HU during pregnancy, as well as information about the outcome of pregnancy and the conditions of newborns. There was also a literature review of articles that reported the use of HU during pregnancy, published between 1990 and June 2019. **Results:** the case series described 13 women with SCD who used HU in the preconception period and during pregnancy. The duration and doses of HU use during pregnancy were varied. There were no reports of malformations in any of the cases. All live births are healthy until the end of this study. The review identified 7 articles on the use of HU during pregnancy, 3 case reports, 3 cases series, and one clinical trial on HU use, whose patient participating in the trial inadvertently became pregnant. **Conclusion:** The cases described in this series and the literature review on the effects of the use of HU during pregnancy seem to indicate the possibility of using HU during pregnancy, without harming the fetus. However, for this to be possible, more robust evidence is still needed.

Key Words: Sickle Cell Disease, Hemoglobin S Homozygosity, Sickle Cell Anemia, Hydroxyurea, Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é a desordem hematológica genética mais comum do mundo, predominando em países africanos e naqueles com influência da raça negra em sua colonização, como é o caso do Brasil¹⁻⁴. Sua prevalência no Brasil varia dependendo da região e dos grupos estudados, oscilando de 0,1 % a 0,3%². Em Pernambuco, a incidência de portadores de DF é de 1:1400 nascidos vivos, sendo o terceiro estado com maior prevalência no Brasil^{1,2}.

A DF engloba um grupo de desordens autossômicas recessivas, que acometem a cadeia da beta-hemoglobina (β -globina) resultando na hemoglobina S (HbS)⁵. A DF abrange diversos genótipos, sendo a homozigose da HbS (HbSS, Anemia Falciforme) o mais frequente e mais grave^{2-4,6}.

A HbS surge a partir da substituição de adenina por timina (GAG->GTG)^{2,3,7} codificando valina ao invés do ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia da betaglobina,^{2,7}. A HbS possui características físico-químicas (estabilidade e solubilidade) diferentes das hemoglobinas normais, causadas pelas perdas de cargas elétricas na molécula devido à ausência do ácido glutâmico, o que confere maior tendência à formação de polímeros quando em hipóxia^{3,7}.

O quadro clínico da DF é marcado pela anemia hemolítica crônica e por episódios de crises dolorosas causadas pela vaso-oclusão^{2,4,5}. Nos últimos anos a morbimortalidade pela DF vêm diminuindo devido à detecção precoce, profilaxia antibiótica com penicilina, imunização contra bactéria encapsulada, assistência multidisciplinar e uso de hidroxiuréia (HU)³.

A diminuição na morbimortalidade, elevou a sobrevida e conseqüentemente o número de mulheres que engravidam. A gestação das mulheres com DF é um período marcado por alta morbimortalidade em decorrência das próprias alterações fisiológicas do período gestacional, que tornam o ambiente propício para o fenômeno de polimerização^{3,4}. Em conseqüência, ocorre aumento do número de episódios de crise vaso-oclusiva, infecções (principais focos são urinário e pulmonar), bem como os eventos tromboembólicos e, conseqüentemente, do número de internamentos^{2,4,6,10-16}. Além disso, ocorre maior risco de complicações obstétricas e perinatais tais como: abortamento espontâneo, pré-eclâmpsia (PE), eclâmpsia, placenta prévia, restrição de crescimento fetal (RCF), descolamento prematuro de placenta (DPP), partos prematuros, natimortalidade, baixo peso ao nascer e infecções puerperais^{1,4,5,8-12}.

A HU tem seu efeito benéfico em portadores de DF por promover o aumento da concentração da hemoglobina fetal (HbF), o que propicia diminuição da polimerização e conseqüentemente, eleva a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio (VCM)⁸. Além disso, reduz o número de reticulócitos, promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico^{8,9}. Todos estes efeitos somados, fazem com os pacientes com DF em uso da HU tenham menos crise algica e internamentos⁹.

O uso da HU durante a gestação tem sido contraindicada por relatos de risco de teratogenia em estudos com animais. Os estudos em humanos são limitados a relatos de casos e não referem malformações fetais^{3,17,18}.

Esse estudo tem como objetivo relatar os desfechos das gestações de mulheres com DF que engravidaram em uso de HU, descrevendo as características sociodemográficas e clínicas dos casos, além do tempo de uso da HU durante a gestação e os desfechos obstétricos e perinatais. Além disso, foi realizado uma revisão da literatura sobre os efeitos adversos obstétricos e perinatais do uso da HU na gestação.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) no período de setembro de 2018 a julho de 2019, após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), cadastrado com o CAAE de número 00854918.9.0000.5201.

A partir da identificação de casos mulheres com DF que engravidaram em uso de HU em estudo anterior¹⁹ realizado pela equipe da pesquisa, foi realizada uma busca dessas mulheres no ambulatório de DF criado dentro do Centro de Atenção à Mulher no IMIP para atenção ginecológica a este grupo de pacientes. A coleta das informações foi realizada entre janeiro e maio de 2019. No dia da consulta, uma vez que se identificasse caso de uso de HU durante a gestação, a mulher era consultada sobre a possibilidade de participar do estudo, permitindo que os dados fossem coletados e respondendo a um questionário para complementação das informações. As mulheres que aceitaram participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As variáveis contidas no formulário da pesquisa foram divididas entre variáveis biológicas, sociodemográficas, clínicas, reprodutivas, obstétricas e perinatais.

Os dados dos casos foram apresentados em tabelas com os principais desfechos encontrados em cada caso.

Para a revisão da literatura, foi feita uma busca de artigos nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PUBMED, SciELO, LILACS e Cochrane Library, publicados no período entre 1990 e junho de 2019. Foram utilizados os seguintes descritores: "Hydroxyurea" AND "Pregnancy" AND "Disease, Sickle cell" OR "Anemia, sickle cell" bem como seus equivalentes em português e espanhol, respeitando as estratégias de busca de cada banco de dados. Foi feita ainda uma busca livre nas referências dos estudos considerados relevantes, por dois pesquisadores diferentes que ao final da busca, se reuniram com os outros participantes da pesquisa para um consenso. Os principais resultados dos estudos foram descritos em tabelas.

RESULTADOS

Série de casos:

Foram identificadas 13 mulheres com DF que haviam utilizado HU na gestação. A idade das mulheres variou entre 18 e 48 anos com média de 31,1 (\pm 9,2) anos. A maioria se autodeclarou parda (n=9), viviam com companheiro (n=10), possuía escolaridade com ensino médio completo (n=8) e tinham como fonte de renda principal "recebimento de benefício por doença" (n=7). A média da renda familiar mensal foi de 1 salário mínimo (SM). A maioria (n=8) morava na Região Metropolitana do Recife. Todas as mulheres eram do genótipo HbSS. Nove (9) delas tiveram o diagnóstico da DF antes dos 5 anos de vida.

Quando avaliadas as características obstétricas, o número médio de gestação foi de 1,6. Onze (11) mulheres realizaram consultas de pré-natal durante a gestação, sendo o pré-natal adequado (6 ou mais consultas) em 8 delas. Das pacientes que tiveram mais de uma gestação (n=5), três (3) relataram ter usado HU em duas gestações. Deste modo, consideramos que foram identificadas 17 gestações em que houve uso da HU. A maioria das pacientes (n=10) não planejou a gestação em que fez uso da HU.

Em relação ao uso da HU na gestação, todas elas referiram uso no período pré-concepcional. A duração de uso da HU durante a gestação variou de 1 até 8 meses. Em relação ao trimestre em que usou a medicação, 12 usaram apenas no primeiro trimestre, 3 utilizaram até o segundo trimestre, uma delas usou durante o segundo e terceiro trimestre e outra durante toda a gestação. A dose de HU utilizada variou de 0,5g a 1,5g.

Das 13 pacientes, 12 foram orientadas a suspender o uso da HU diante do diagnóstico da gestação. Uma das mulheres que relatou o uso em duas gestações, informou que em uma dessas gestações, foi orientada a fazer uso durante toda a gestação seguinte devido à gravidade do quadro clínico da DF no momento da gestação, entretanto essa informação não estava registrada no prontuário, uma vez que o referido pré-natal foi realizado em outro serviço, cerca de 10 anos antes, no ano de 1998, não sendo possível o resgate da informação médica.

Todas as pacientes referiram episódios algícos durante a gestação, sendo que 7 delas precisaram ser internadas por este motivo. Houve necessidade de hemotransfusão na maioria das gestações (n=12), sendo profilática em apenas 1 dessas indicações.

Complicações obstétricas ocorreram em 10 gestações, sendo as mais frequentes: oligoâmnio (n=3) e abortamento (n=4). Das 17 gestações, 13 evoluiu até o parto, sendo 7 por cesariana. Em 10 gestações o parto foi a termo, com apenas 3 recém-nascidos com baixo peso. Não houve relato de malformações em nenhum dos casos. Todos os nascidos vivos, encontram-se saudáveis atualmente, com idade variando de 1 a 23 anos de idade.

Revisão da Literatura:

Durante a pesquisa nas bases de dados, foram selecionados 7 artigos sobre o uso de HU na gestação, sendo 3 relatos de caso, 3 série de casos e um ensaio clínico sobre uso de HU, cuja paciente que participava do ensaio, engravidou inadvertidamente.

Os estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos em países da Ásia (n=2)^{13,15}, Europa (n=1)²⁵ e América do Norte (n=4)^{14,27,29,30}.

No total, foram descritos 19 casos de gestantes que haviam utilizado a HU em algum momento da gestação. Em 11 casos foi especificado o período da gestação em a HU foi usada: 4 pacientes utilizaram no 1º trimestre e 7 utilizaram a partir do 2º trimestre. As doses utilizadas variaram de 0,5 a 1g/dia.

Entre os desfechos desfavoráveis foram descritos 6 abortamentos, sendo 5 realizados de forma eletiva e 1 abortamento espontâneo. Prematuridade foi descrita em 3 casos (20%). A via de parto foi descrita em 7 casos: 3 pacientes tiveram o parto vaginal e 4 cesarianas. O Índice de Apgar no quinto minuto foi descrito em 5 casos (33,3%) e variou de 8 a 10. Não houve informação dos pesos do recém-nascidos (RN) em 10 casos (66,6%), e apenas 1 recém-nascido foi referido como de baixo peso ao nascer.

DISCUSSÃO

As mulheres desta série de casos eram jovens, pardas, viviam com companheiro, possuíam ensino médio completo, tinham como principal fonte de renda benéfico por doença, eram procedentes de Recife ou sua Região Metropolitana, realizaram pré-natal e não planejaram a gestação na qual fizeram uso de HU.

Todos os casos, relataram uso da HU no período da concepção. A maioria manteve o uso durante o 1º trimestre, teve um parto a termo, por via cesariana e com RN de peso adequado, sem relatos de malformações. Todos os nascidos vivos encontram-se saudáveis até o momento da coleta dos dados.

As características biológicas são semelhantes a outros estudos realizados com mulheres com DF, sendo uma população jovem e afrodescendente²¹. Tais fatos são justificados pela origem genética da DF²².

Os dados sociodemográficos encontrados nessa série de casos são semelhantes aos de estudo anterior realizado em Recife com mulheres portadoras de DF, onde a população encontrada apesar de alta escolaridade, apresentava renda familiar baixa, o que pode ser justificado pelas limitações impostas pela DF: internamentos, dores frequentes²³.

Todas as pacientes do estudo tinham o genótipo HbSS, que é o mais frequente e também mais grave da DF, o que está em concordância com as indicações atuais do uso de HU na DF, segundo a Sociedade Americana de Hematologia²⁴.

Em relação ao momento da gestação em que a HU foi utilizada, neste estudo a maioria das pacientes utilizou na concepção até 1º trimestre, sendo o uso suspenso logo após o diagnóstico da gestação, este fato vai de encontro ao encontrado na revisão da literatura, em que na maioria dos casos, a HU foi iniciada após o 1º trimestre devido ao quadro clínico grave das pacientes^{26,28,31,32}. Essa diferença, pode ser justificada pelo fato de que o uso da HU na gestação é desencorajado pela falta de evidências da segurança¹⁷ de seu uso na gestação e pelo fato de no Brasil existir uma portaria que regula a distribuição da HU, via Ministério da Saúde, em que o uso em grávidas é proibido⁸. Além disso, a maioria das pacientes deste estudo não planejaram a gestação, fato que impossibilitou sua suspensão no período pré-concepcional, conforme a recomendação existente²⁶.

A dose de HU utilizada pelas mulheres desta série de casos foi semelhante a encontrada na revisão da literatura^{27,28,32}, que é em média 1g/dia, dose recomendada para uso em humanos pela Sociedade Americana de Hematologia²⁴.

Nesta série de casos as complicações obstétricas mais frequentes foram oligoâmnio (n=3) e abortamento espontâneo no primeiro trimestre (n=3). Na revisão da literatura foram descritos 6 abortamentos, sendo 5 eletivos nos EUA, em mulheres que haviam utilizado HU na concepção e tiveram os riscos esclarecidos. Houve ainda 1 abortamento espontâneo (EUA)³⁰. Não é possível avaliar os efeitos da HU sobre esse desfecho, já que a maioria dos abortamentos encontrados nesta revisão, foram eletivos. Por outro lado, houve 6 casos em que foi oferecida a possibilidade de interrupção da gestação, as pacientes não aceitaram e não houve relato de malformação²⁶.

O número de relatos de desfechos desfavoráveis em animais, pode justificar a escolha das mulheres pelo abortamento^{14,30}.

Todas as pacientes desta série de casos referiam episódios de eventos alérgicos durante a gestação e a maioria delas referiu necessidade de realizar hemotransfusão, fato semelhante ao evidenciado na revisão da literatura em que a maioria das pacientes precisou utilizar a HU para controle do quadro da HbSS^{26,28}.

Vale ressaltar que as complicações obstétricas e clínicas podem também serem justificadas pela própria HbSS, que tem seu quadro agravado durante o período gestacional⁴. Apesar das complicações obstétricas e clínicas, a maioria das pacientes tiveram como desfecho gestacional parto a termo, semelhante ao encontrado nos estudos que relataram uso de HU em pacientes com HbSS^{26,28,30,32}. A maioria dos recém-nascidos nasceram vivos e com peso adequado, entretanto não há registro dos pesos ao nascer nos casos relatados na literatura^{26,29,30}.

Uma revisão sistemática sobre DF e gestação evidenciou que a HbSS aumenta o risco de prematuridade em 2 vezes e baixo peso para a idade gestacional²⁵. Entretanto devido ao número de casos publicados na literatura, não é possível concluir se os desfechos favoráveis têm relação ou não com o uso da HU, ou devido a própria doença de base ou comorbidades associadas, sendo necessários estudos maiores.

Em todos os casos, ainda não há estudos que tenha relatado a ocorrência de malformação fetal em humanos, como existe em animais.²⁶⁻³⁰. Do mesmo modo, também não foi encontrado nesta série de casos, relatos de malformações fetais. As mulheres que aceitaram relatar seus casos, neste estudo, referiram que os filhos são saudáveis, sendo a maioria deles passado da primeira década de vida, o que pode ser

um indício de que a HU não seria danosa aos conceitos das mulheres que fizeram uso dessa droga na gestação¹⁷.

Conclusão

Os casos descritos nesta série, bem como, a revisão da literatura sobre os efeitos do uso da HU na gestação, parecem indicar a possibilidade de utilizar a HU durante a gestação de modo a melhorar o quadro clínico das gestantes com DF, sem prejuízos ao feto. Entretanto, para que isto seja possível, ainda são necessários evidências mais robustas.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Linha de Cuidado em Doença Falciforme. Primeira. Brasília: Editora MS; 2009. 1-38 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. Anvisa. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Vol. 1, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2002. 1-143 p.
3. Rogers DT, Molokie R. Sick cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):223–37.
4. Wilson NO, Ceesay FK, Hibbert JM, Driss A, Obed S a., Adjei a. a., et al. Pregnancy Outcomes among Patients with Sick Cell Disease at Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana: Retrospective Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(6):936–42.
5. Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, Sarıturk C, Gereklioglu C, Akdeniz A, et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion.* 2015;55(1):36–44.
6. Resende Cardoso PS, Lopes Pessoa de Aguiar RA, Viana MB. Clinical complications in pregnant women with sickle cell disease: prospective study of factors predicting maternal death or near miss. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(4):256–63.
7. Galiza Neto GC De, Pitombeira MDS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol e Med Lab.* 2003;39(1):51–6.
8. Ministério da Saúde do Brasil. HIDROXIUREIA: USO E ACESSO [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2017 Oct 1]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_hidroxiureia_us

o_acesso.pdf

9. Cançado RD, Lobo C, Angulo IL, Araújo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxíureia na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 1];31(5):361–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
10. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):309–12.
11. Boulet SL, Okoroh EM, Grant A, Hooper WC. Sickle Cell Disease in Pregnancy: Maternal Complications in a Medicaid-Enrolled Population. *Matern Child Heal J*. 2015;17(2):200–7.
12. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendoza CK. Sickle Cell Disease and Pregnancy Outcomes. *Women of African Descent. Am J Prev Med*. 2010;38(4 SUPPL.):S542–9.
13. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):1–5.
14. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman S a., Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(5):793–7.
15. Whiteman V, Salinas A, Weldeselasse HE, August EM, Mbah AK, Aliyu MH, et al. Impact of sickle cell disease and thalassemias in infants on birth outcomes. *Eur J Obstet Gynecol*. 2013;170(2):324–8.
16. Nomura RMY, Igai AMK, Tosta K, Fonseca GHH Da, Gualandro SFM, Zugaib M. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2010;32(8):405–11.
17. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology*. 2009; 62–9.
18. Vichinsky EP. Pregnancy in women with sickel cell disease [Internet]. *UpToDate*. 2016 [cited 2016 Nov 9]. p. 1–19. Available from: www.uptodate.com
19. Silva FAC, Ferreira ALCG, Hazin-Costa MF, Dias MLG, Araújo AS, Souza AI. Adverse clinical and obstetric outcomes among pregnant women with different sickle cell disease genotypes. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;(June):1-5.

- doi:10.1002/ijgo.12626.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 60 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos ; Caderno nº 4)
 21. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3.; Silva FAC, Ferreira ALCG, Hazin-Costa MF, Dias MLG, Araújo AS, Souza AI. Adverse clinical and obstetric outcomes among pregnant women with different sickle cell disease genotypes. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2018;(June):1–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijgo.12626>
 22. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: A meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica.* 2017;102(4):626–36
 23. Carvalho FA, Souza AI, Laura A, Gomes C, Neto S, Carolina A, et al. Profile of Reproductive Issues Associated with Different Sickle Cell Disease Genotypes. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2017;39(8):397–402); de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RM. Sickle cell disease as a public health problem in Brazil. *RevSaudePublica*1993;27(01):54–58
 24. Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Hematology.* 2015;2015(1):436–43
 25. Oteng-ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015;125(21):3316–26
 26. Daigavane MM, Jena RK, Kar TJ. Perinatal Outcome in Sickle Cell Anemia: A Prospective Study from India. *Hemoglobin* [Internet]. 2013 Dec 19;37(6):507–15. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03630269.2013.828301>
 27. Charache S. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;332(20):1317–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199505183322001>
 28. Italia KY, Jijina FF, Chandrakala S, Nadkarni AH, Sawant P, Ghosh K, et al.

- Exposure to hydroxyurea during pregnancy in sickle- β Thalassemia: A report of 2 cases. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(2):231–4.
29. De Montalembert. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. *Arch Dis Child* [Internet]. 1999;81(5):437–9. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29501380%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=00039888&id=doi:&atitle=Preliminary+report+of+a+toxicity+study+of+hydroxyurea+in+sickle+cell+disease&stitle=Arch.+Di
 30. Ballas K S. Exposure to Hydroxyurea and Pregnancy Outcomes in Patients With Sickle Cell Anemia. *J Natl Med Assoc* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2009;101(10):1046–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0027-9684\(15\)31072-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0027-9684(15)31072-5)
 31. Byrd DC, Pharm D, Pitts SR, Pharm D, Alexander CK. Hydroxyurea in Two Pregnant Women with Sickle Cell Anemia. *Pharmacotherapy.* 1999;19(12):1459–62.
 32. Diav-citrin O, Hunnisett L, Sher GD, Koren G. Hydroxyurea Use During Pregnancy : A Case Report in Sickle Cell Disease and Review of the Literature. *Am J Hematol.* 1999;150(November 1997):148–50.

Quadro 1. Descrição dos casos de mulheres que usaram HU durante gestação , IMIP, Recife, 2019.

Caso	Idade da mulher (em anos)	Idade do diagnóstico da AF	Nº de Gestações em que fez uso da HU	Período de uso da HU na gestação	Dose da HU (mg/d)	Complicações obstétricas na gestação	Complicações clínicas na gestação	Desfecho gestacional (Tipo parto/IG)	Peso RN (gramas)	Situação atual da criança
1	18	10 meses	1	4 semanas 1º mês	-	Oligoâmnio	Hemotransfusão Internamento por CVO ² .	Transvaginal / 37 semanas	2.154g	Menos de 1 ano / Saudável
2	34	5 anos	1	8 semanas 1 e 2º meses	500	--	Hemotransfusão Internamento por CVO ² .	Cesariana / 37 semanas	3.490g	2 anos / Saudável
3	24	5 anos	1	12 semanas 1º trimestre	1.500	PE ¹ , Oligoâmnio	Hemotransfusão Internamento por CVO ² .	Cesariana / 39 semanas	3.190g	7 anos / Saudável
4	36	8 anos	1	17 semanas 1º e 2º trimestres	1.000	Abortamento	Internamento por causa obstétrica.	Abortamento / 17 semanas	--	--
5	48	17 anos	2	Gravidez 1: 4 semanas- 1º T	-	Não houve	Hemotransfusão	Transvaginal/ 38 semanas	2700g	21 anos / saudável
				Gravidez 2: 8 semanas- 1ºT	-	Não houve	Hemotransfusão Internamento por CVO ² .	transvaginal/ termo	2.995g	18 anos / saudável
6	46	20 anos	2	Gravidez 1: 3º T	500	Não houve	Hemotransfusão	Gravidez 1: Cesariana / 37 semanas	2.800g	23 anos/ saudável
				Gravidez 2: toda a gestação	500	Não houve	Gravidez 2: Hemotransfusão ITU,	Gravidez 2: Cesariana / 33 semanas	2.900g	22 anos / Saudável

							Internamento por CVO ² .			
7	29	18 anos	1	16 semanas 1º e 2º T	-	Oligoâmnio, hemorragia pós-parto	CVO ² , hemotransfusão, ITU ⁴	Transvaginal / 37 semanas	3.100g	8 anos / Saudável
8	24	3 anos	1	6 semanas 1º Trimestre	-	Polidrâmnio	Hemotransfusão . Internamento por CVO ² .	Transvaginal, 37 semanas	3.700g	1 ano / Saudável
9	37	5 anos	1	4 semanas 1ºT	1.000	Abortamento		Abortamento / 9 semanas	--	--
10	33	5 anos	2	Ambas as gestações 8 semanas: 1º trimestre	-	Abortamento	CVO ²	Abortamento	--	---
					-	Eclâmpsia, hemorragia pós-parto	CVO ² , ITR ³ , ITU ⁴ Internamento por motivos obstétricos e clínicos.	Cesariana / 32 semanas	2.230g	4 anos/ Saudável
11	28	18 anos	2	Em ambas no 1º trimestre	-	Gravidez 1: natimorto	CVO ²	Gravidez 1: transvaginal/ natimorto com 27 semanas	---	
					--	Gravidez 2: sem complicações	CVO ² , hemotransfusão profilática, ITU ⁴	Gravidez 2: Cesariana / 37 semanas	Gravidez 2: 2.370g	3 anos / Saudável
12	19	3 anos	1	Usou até 16 semanas	500	Não houve	Hemotransfusão . Internamento por CVO ² .	Cesariana / 38 semanas	2.700g	3 anos / Saudável
13	28	3 anos	1	Primeiro mês	1.000	Abortamento	CVO ² , hemotransfusão. Internamento por ITR ³	Abortamento / não sabe informar a IG	--	--

Legendas: ¹ Pré-eclâmpsia; ² Crise vaso-oclusiva; ³ infecção do trato respiratório; ⁴ infecção do trato urinário.

Quadro 2 - Principais resultados dos estudos que avaliaram o uso da hidroxureia na gestação em pacientes com Anemia Falciforme

AUTOR/ANO / LOCAL	TIPO DE ESTUDO	PERÍODO DE USO NA GESTAÇÃO	DOSE	DESFECHO DESFAVORÁVEL FETAL	PESO AO NASCER	APGAR NO 1' / 5'	IG/PARTO
Charache et al. (1995) ³⁰ - EUA	Ensaio clínico randomizado, duplo cego (n = 1)	Não informado	15mg/Kg/dia	01 abortamento	-----	-----	----
Diav-Citrin et al. (1999) ³⁵ - Canadá	Relato de caso (n=1)	9 sem	1g/dia	Não	3.240g	8 10	Parto Vaginal induzido com 39s
Montalembert. (1999) ³² - França	Série de casos (n=1 gestante)	Não informado	Não informado	Não	Não informado	Não informado	Não informado
Byrd (1999) ³⁴ - EUA	Relato de casos (n=2)	Caso 1 -até 5 sem Caso 2 - até 4 sem	Caso 1 - 1g/dia Caso 2 - 500mg/dia	Não CIUR + teste de estresse não reativo	2.750g 1.365g	8 9 9 9	Cesariana eletiva Cesariana com 32s, UTI com suporte ventilatório, alta hospitalar com 6 semanas de vida
Ballas et al. (2009) ³³ - EUA	Série de casos (n=6)	Período não informado	Não informado	Abortamento (n=4) 3 eletivos 1 espontâneo CIUR	Não informado	Não informado	1 termo (Ciur) 1 termo Não informada via de parto

AUTOR/ANO / LOCAL	TIPO DE ESTUDO	PERÍODO DE USO NA GESTAÇÃO	DOSE	DESFECHO DESFAVORÁVEL FETAL	PESO AO NASCER	APGAR NO 1' / 5'	IG/PARTO
Italia et al. (2010) ³¹ - India	Relato de casos (n=2)	Caso 1 -até 9 sem Caso 2 – 2 trim até parto	Caso 2 - 10-15 mg/kg/dia	Não	2.680g 2.750g	8 10 9 10	Caso 1 -Parto Vaginal (38 sem) Caso 2 – Cesariana (39 sem)
Daigavane et al. (2013) ²⁹ – India	Serie de casos (n=6)	Após 12 semanas	Não informado	Não	Não informado	Não informado	2 pré termo e 4 termo (não informada via de parto)