LETÍCIA VIEIRA DE PAIVA

**Nutrição da gestante portadora de
anemia falciforme, complicações maternas
e resultados perinatais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora:

Profa. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paiva, Letícia Vieira de

Nutrição da gestante portadora de anemia falciforme, complicações maternas e resultados perinatais / Letícia Vieira de Paiva. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Roseli Mieko Yamamoto Nomura.

Descritores: 1.Anemia falciforme 2.Gravidez 3.Nutrição em saúde pública
4.Complicações na gravidez 5.Resultado da gravidez

USP/FM/DBD-018/16

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada

A meus pais, **José Onirso** e **Vera Lúcia**,
pelo amor incondicional e apoio para que
tudo se tornasse realidade;

A meu irmão **Eduardo**, pelo respeito e apoio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Em primeiro lugar, a **Deus** pela graça desta vivência;

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, pela oportunidade concedida.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcinelli Francisco**, Coordenadora da pós-graduação, pela disponibilidade a todos os alunos.

À **Profa. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, minha orientadora, por acreditar em mim, pelo comprometimento e pelos valiosos ensinamentos de pesquisa científica e de vida. Exemplo para mim.

À **Profa. Dra. Ana Maria Kondo Igai**, pelo convívio no ambulatório de Hemopatias, ensinamentos e pelas observações na avaliação deste trabalho na fase de qualificação.

Às **Profas. Dras. Silvia Regina Dias Médici Saldiva e Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade**, pelas observações na avaliação deste trabalho na fase de qualificação.

A **Maria Carolina Gonçalves Dias**, Nutricionista Chefe e Coordenadora Administrativa da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional – EMTN do HC-FMUSP, pelo incentivo à pesquisa científica e por ter me apresentado a Professora Roseli.

AGRADECIMENTOS

Ao funcionário, **Alan Garcia**, pela ajuda prestada nos conhecimentos de informática.

Às funcionárias, **Lucinda Cristina Pereira**, **Raquel Costa Candido** e **Soraia Cristina Silva**, pela atenção e ajuda administrativa.

Às **pacientes** da clínica obstétrica que colaboraram com a pesquisa.

AGRADECIMENTO

À **FAPESP**, pela bolsa concedida para a realização desta pesquisa.

Processo nº 2012/03547-8

***“Sei que meu trabalho é uma gota no oceano,
mas sem ele, o oceano seria menor”
(Madre Teresa de Calcutá)***

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Estado nutricional materno	12
3.2 Ganho de peso na gravidez	15
3.3 Doenças falciformes	17
3.3.1 Nutrição na doença falciforme	20
3.3.2 Complicações maternas nas doenças falciformes	29
3.3.3 Complicações perinatais	34
4 MÉTODOS	37
4.1 Casuística	38
4.2 Critérios de inclusão	38
4.3 Critérios de exclusão	39
4.4 Coleta de dados	39
4.5 Avaliação do estado nutricional	40
4.5.1 Índice de Massa Corporal - IMC	40
4.5.2 Estado nutricional pré-gestacional	41
4.5.3 Estado nutricional no final da gravidez	42
4.5.4 Ganho de peso na gestação	42
4.6 Avaliação do consumo dietético	43
4.7 Complicações obstétricas	44
4.8 Variáveis analisadas	45

4.9 Análise dos dados	47
4.10 Caracterização da população	48
5 RESULTADOS	49
5.1 Estado nutricional	50
5.2 Consumo dietético	54
5.3 Complicações maternas	61
5.4 Resultados perinatais	65
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÕES	87
8 ANEXOS	90
Anexo A - Aprovação do projeto pela Comissão de Ética	91
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
Anexo C - Instrumento de Coleta de dados	95
Anexo D - Curva de Atalah et al. (1997). Fonte: (Brasil Ministério da Saúde, 2005)	96
Anexo E - Questionário de Frequência do Consumo Alimentar (QFCA)	97
Anexo F - Relatório da análise da composição dos alimentos emitido pelo software	99
9 REFERÊNCIAS	100

LISTAS

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

A	Adequado
BP	Baixo peso
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DP	Desvio padrão
DRI	do inglês, <i>Dietary Reference Intakes</i>
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
Hb	Hemoglobina
HbC	Hemoglobina tipo C
HbD	Hemoglobina tipo D
HbS	Hemoglobina tipo S
HbSC	Hemoglobinopatia tipo SC
HbSS	Hemoglobinopatia tipo SS
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
IOM	do inglês, <i>Institute of Medicine</i>
Kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metros quadrados
mcg	Microgramas
O	Obesidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	do inglês, <i>odds ratio</i>
QFCA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
RDA	do inglês, <i>Recommended Dietary Allowances</i>

RN	Recém-nascido
S	Sobrepeso
WHO	<i>World Health Organization</i>

GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C)51
- Gráfico 2 – Índice de massa corporal (IMC) final, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C).....53
- Gráfico 3 – Ganho ponderal materno, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C).....53

TABELAS

Tabela 1 –	Características maternas, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	48
Tabela 2 –	Dados antropométricos pré-gestacionais e ganho ponderal, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	51
Tabela 3 –	IMC e estado nutricional final, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	52
Tabela 4 –	Consumo dietético materno nos 1º, 2º e 3º trimestres gestacionais em gestantes com doença falciforme SS (N=26).....	54
Tabela 5 –	Consumo dietético materno nos 1º, 2º e 3º trimestres gestacionais em gestantes com doença falciforme SC (N=23).....	55
Tabela 6 –	Consumo dietético materno de macronutrientes no 2º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	56
Tabela 7 –	Consumo dietético materno de micronutrientes no 2º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	57
Tabela 8 –	Consumo dietético materno no 3º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	59
Tabela 9 –	Consumo dietético materno de micronutrientes no 3º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	60
Tabela 10 –	Complicações maternas no pré-natal, de acordo com os grupos de gestantes com doença falciforme SS e SC.....	62

Tabela 11 – Resultados de exames laboratoriais nos grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	63
Tabela 12 – Complicações no parto e pós-parto, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle	64
Tabela 13 – Resultados perinatais, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle.....	66

RESUMO

Paiva LV. *Nutrição da gestante portadora de anemia falciforme, complicações maternas e resultados perinatais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

O prognóstico da gestação é influenciado pelo estado nutricional materno. Sabe-se que, desde a infância, as pessoas portadoras da doença falciforme apresentam crescimento deficiente. Pouco se conhece sobre a evolução do estado nutricional materno na anemia falciforme. O objetivo foi analisar o estado nutricional de gestantes portadoras de anemia falciforme, avaliando o ganho de peso, o consumo dietético materno e os resultados adversos maternos e perinatais. Métodos: Foram avaliadas 26 gestantes portadoras de anemia falciforme SS e 23 SC, a partir do início do pré-natal especializado até o puerpério. Como grupo controle foram utilizadas 63 gestantes, sem comorbidades. O estado nutricional das gestantes foi avaliado de acordo com índice de massa corporal, pré-gestacional e ao final da gravidez, bem como analisado o ganho de peso materno. O consumo dietético foi analisado utilizando-se questionário de frequência alimentar, em cada trimestre, caracterizando-se o valor energético total e a ingestão de macronutrientes e micronutrientes. As complicações maternas e perinatais foram investigadas. O nível de significância foi 0,05 (alfa=5%). Resultados: O IMC pré-gestacional foi significativamente menor no grupo SS (mediana 20,3 kg/m²) quando comparado com os grupos SC (22,7 kg/m², p<0,05) e controle (23,2 kg/m², p<0,05). O baixo peso pré-gestacional (IMC < 18,5 kg/m²) foi significativamente mais frequente no grupo SS (15,4%) quando comparado aos grupos SC (4,4%) e controle (1,6%, p=0,009). Ao final da gestação, o grupo SS apresentou menor IMC (mediana 23,1 kg/m²) quando comparado com o grupo SC (26,1 kg/m², p<0,05) e controle (28,5 kg/m², p<0,05). O ganho ponderal na gestação foi menor no grupo SS (mediana 8,0 kg) quando comparado com o grupo SC (11,9 kg, p<0,05) e Controle (13,7 kg, p<0,05). Na análise do consumo dietético no 2º trimestre, constatou-se que os grupos SS e SC apresentaram menor consumo de proteínas (medianas, 73 g/d e 69 g/d) quando comparados aos controles (96 g/d, p<0,05); e o consumo de cálcio foi menor no grupo SS comparado ao controle (mediana, 410 vs. 748 g/d, p<0,05). No 3º trimestre, houve menor consumo de proteínas pelo grupo SS quando comparado com os controles (mediana, 68 g/d vs. 93 g/d, p<0,05); o consumo de vitamina A foi menor no grupo SS quando comparado aos controles (mediana, 447 vs. 940 mcg/d, p<0,05); o consumo de vitamina E foi menor no grupo SS (mediana, 6 mg/d) quando comparado aos grupos SC (10 mg/d) e controle (7 mg/d, p<0,05). As complicações maternas mais frequentes foram: crise álgica, 58% no grupo SS e 44% no SC (p=NS); infecção urinária, 31% no SS e 17% no SC (p=NS); e infecção pulmonar, 35% no SS e 9% no SC (p=NS). Houve diferença significativa no diagnóstico de sofrimento fetal: SS (36%), SC (14%) e controle (13%, p=0,032). Resultados perinatais adversos foram mais

frequentes nos grupos SS e SC quando comparados aos controles. Conclusões: O estado nutricional das gestantes portadoras de doença falciforme SS caracterizou-se pela desnutrição materna, com baixo ganho ponderal na gestação. O consumo dietético de macronutrientes demonstrou ingestão inadequada de proteínas nos 2º e 3º trimestres. As complicações maternas e resultados perinatais adversos foram eventos frequentes nas gestantes portadoras de doença falciforme.

Descritores: Anemia falciforme; Gravidez; Nutrição em saúde pública; Complicações na gravidez; Resultado da gravidez.

ABSTRACT

Paiva LV. *Nutrition of pregnant women with sickle cell anemia, maternal complications and perinatal outcomes* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

The prognosis of pregnancy is influenced by the mother's nutritional status. It is known that, from childhood, people with sickle cell disease have deficient growth. Little is known about the evolution of maternal nutritional status in sickle cell anemia. The objective was to analyze the nutritional status of pregnant women with sickle cell anemia, assessing their weight gain, maternal dietary intake, and adverse maternal and perinatal outcomes. Methods: A total of 26 pregnant women with sickle cell anemia SS and 23 SC, from the start of pre-natal to the postpartum period. It was used as a control group 63 pregnant women without comorbidities. The nutritional status of pregnant women was evaluated according to body mass index, pre-pregnancy and late pregnancy and maternal weight gain. Dietary intake was assessed by food frequency questionnaire in each quarter, characterizing the total energy, macronutrients and micronutrients intake. Maternal and perinatal complications were investigated. The significance level was 0.05 ($\alpha=5\%$). Results: The pre-pregnancy BMI was significantly lower in the SS group (median 20.3 kg/m²) compared to the SC group (22.7 kg/m², $p<0.05$) and control (23.2 kg/m², $p<0.05$). The low pre-pregnancy weight (BMI <18.5 kg/m²) was significantly more frequent in the SS group (15.4%) when compared with the SC group (4.4%) and control (1.6%, $p=0.009$). At the end of pregnancy, the SS group had lower BMI (median 23.1 kg/m²) compared to the SC group (26.1 kg/m², $p<0.05$) and control (28.5 kg/m², $p<0.05$). Weight gain during pregnancy was lower in the SS group (median 8.0 kg) compared with the SC group (11.9 kg, $p<0.05$) and control (13.7 kg, $p<0.05$). The dietary intake analysis in the 2nd quarter showed that the SS and SC groups have a lower protein intake (median, 73 g/d and 69 g/d) compared to controls (96 g/d, $p<0.05$); and calcium intake is lower in the SS group compared with controls (median, 410 vs. 748 g/d, $p<0.05$). In the 3rd quarter, the protein intake was lower in the SS group compared with controls (median, 68 g/d vs. 93 g/d, $p<0.05$); the vitamin A intake was lower in the SS group compared to controls (median, 447 vs. 940 mcg/d, $p<0.05$); the consumption of vitamin E was lower in the SS group (median, 6 mg/d) groups when compared to SC (10 mg/d) and control (7 mg/d, $p<0.05$). The most frequent maternal complications were: a pain crisis, 58% in the SS group and 44% in SC ($p=NS$); urinary tract infection in 31% of SS and 17% of SC ($p=NS$); and pulmonary infection, 35% in the SS and 9% in the SC group ($p=NS$). There were significant differences in the diagnosis of fetal distress: SS (36%), SC (14%) and control (13%, $p=0.032$). Adverse perinatal outcomes were more common in SS and SC groups when compared to controls. Conclusions: The nutritional status of pregnant women with sickle cell disease SS is characterized by maternal malnutrition with low weight gain

during pregnancy. Dietary intake of macronutrients demonstrates inadequate protein intake in the second and third quarters. Maternal complications and adverse perinatal outcomes are frequent events in pregnant women with sickle cell disease.

Descriptors: Anemia, Sickle cell; Pregnancy; Nutrition, public health; Pregnancy complications; Pregnancy outcome.

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é doença autossômica recessiva, comum no Brasil, causada por mutação genética que leva à produção de hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS). Nessa mutação, ocorre a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta da globina, com consequente modificação físico-química na molécula da hemoglobina. Em determinadas situações, pode ocorrer a polimerização dessa molécula, levando à falcização das hemácias, o que ocasiona encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos; além de fenômenos de vaso-oclusão, com episódios de dor e lesão de órgãos ¹.

A anemia falciforme é a denominação da forma da doença em indivíduos homozigotos SS. Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades genéticas das hemoglobinas, como a hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), betatalassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoblobinopatia SD, S/betatalassemia. Em nosso meio, as mais comuns são a hemoglobinopatia SS e SC. Todas essas hemoglobinopatias são conhecidas, de forma geral, como doenças falciformes e constituem um grupo de doenças crônicas cujo cuidado representa um desafio à saúde pública em nosso País.

Nos indivíduos portadores de anemia falciforme, é comum ocorrer crescimento deficiente, resultante da combinação de uma relativa hipofagia e

aumento da demanda metabólica ², decorrente de maior *turnover* proteico ³, ⁴, maior fluxo de glicose e de lipídios ⁵, além de maior taxa metabólica de repouso ^{6, 7}. Complicações da anemia falciforme, sobretudo as crises de vaso-oclusão, exacerbam ainda mais a necessidade metabólica desses indivíduos. Os mecanismos para a adaptação do organismo são complexos e têm o intuito de contrabalançar essa incompatibilidade entre o consumo energético e a demanda, e incluem mudanças na composição corporal, manifestada pelo crescimento deficiente e redistribuição dos componentes do gasto energético.

Desde a infância, portadores de anemia falciforme sofrem com a influência de crescimento deficiente, de maturação esquelética, disfunções endócrinas, baixo consumo alimentar, requerimentos energéticos aumentados, baixas condições socioeconômicas, ocorrência de várias admissões hospitalares e deficiência de minerais, especificamente de zinco ^{2, 8, 9}.

A nutrição humana é a ciência que estuda a interação entre as demandas metabólicas e o consumo dietético ². Existem muitos fatores que modulam essa interação, que incluem fatores socioeconômicos, doenças, aspectos genéticos e o metabolismo do organismo ^{10, 11}. Acredita-se que o consumo dietético seja norteado pela demanda metabólica ¹², que consiste na necessidade basal, energia necessária para a manutenção da homeostasia no repouso em 12 horas de jejum em ambiente termicamente neutro, e um componente variável que compreende a energia associada aos efeitos térmicos dos alimentos, crescimento e atividades corporais ^{13, 14}.

O contexto metabólico e nutricional nas doenças falciformes é determinado pelos processos fisiopatológicos que incluem hemólise, hematopoese compensatória, crises de vaso-oclusão, danos da reperfusão e inflamação ¹⁵. Nesses processos, vários mecanismos fisiológicos e metabólicos são ativados, e a demanda energética deve ser atendida na dieta, para a manutenção da massa celular corporal.

Estudos do Caribe ¹⁶, América Latina ¹⁷, Estados Unidos da América ¹⁸ e África ¹⁹ relatam prejuízo de crescimento nos portadores de anemia falciforme, desde o início da infância. Em estudo jamaicano de coorte observacional e longitudinal ²⁰, crianças com doença falciforme apresentam peso significativamente menor, a partir de 3 meses de idade, em relação ao padrão de referência das curvas de crescimento norte-americanas. São constatadas menores velocidades de aumento de peso e altura nas crianças com doença falciforme quando comparadas com o grupo controle, desde 2 anos de idade ²¹.

O crescimento prejudicado e o menor peso podem resultar em desnutrição, que é considerada componente danoso no prognóstico da doença falciforme, pois acelera processos infecciosos e de morbimortalidade, sobretudo em indivíduos homozigotos (SS) ⁹. No ciclo gravídico-puerperal, a desnutrição materna traz uma série de complicações, refletindo nos elevados índices de morbidade e mortalidade perinatal. Está associada ao nascimento de crianças com baixo peso (recém-nascidos com peso inferior a 2.500 g) e maiores taxas de complicações infecciosas puerperais ²².

Em indivíduos adultos portadores de anemia falciforme, a ingestão de energia é estudada na Jamaica ², e observa-se que, utilizando recordatórios de 24h e um diário de dietas de 3 dias, os montantes de energia e proteína consumidos tendem a ser menores que da população adulta local ²³, mas são semelhantes quando normalizados para o peso corporal. De modo semelhante, estudos em crianças não evidenciam diferenças quando comparadas com controles em idades correspondentes ^{7, 24}. Entretanto, a história natural das doenças falciformes é caracterizada pela ocorrência de crises álgicas frequentes, acompanhadas de redução do apetite e da atividade física; com redução na ingestão e maior consumo, resultando em balanço energético negativo.

O crescimento ponderal inadequado na anemia falciforme sugere que a ingestão de energia também seja inadequadamente baixa em condições basais, em razão de uma relativa hipofagia, que pode ser explicada pela supressão do apetite desde cedo na vida ²⁵. A suplementação forçada por sonda nasogástrica, com aumento no aporte de energia e proteínas, efetivamente, contorna os mecanismos regulatórios do apetite normal e promove rápido e sustentado aumento do crescimento em crianças, com redução na ocorrência de crises álgicas e infecções.

A produção de mediadores inflamatórios, tal como a IL-6, pode estar relacionada com a hipofagia relativa na anemia falciforme ²⁶. O controle do apetite envolve sistemas regulatórios a curto e longo prazos. Em curto prazo, acredita-se que a regulação do apetite seja mediada por sistemas neuro-humorais, como, por exemplo, alterações na concentração de glicose

circulante, hormônios peptídeos gastrintestinais, como a grelina, colecistoquinina, ou outros nutrientes, como aminoácidos e ácidos graxos ²⁷. Esses sistemas estão integrados a mecanismos regulatórios que atuam a longo prazo e envolvem a insulina, leptina e outras adipocinas, que mantêm a homeostasia da energia, e estão relacionados com o conteúdo de gordura corporal ²⁸. Na anemia falciforme, o papel desses hormônios na modulação do apetite não é bem conhecido, mas sabe-se que portadores dessa doença apresentam menor massa gorda, quando comparados a controles ⁶. No estudo de Thame et al. (2011) ²⁹, gestantes portadoras de doença falciforme apresentam baixo peso e índice de massa corporal (IMC) inadequado no primeiro trimestre gestacional.

É provável que o estado inflamatório crônico dos portadores de anemia falciforme esteja associado com a maior produção de citocinas, como TNF-alfa e IL-6, que inibem a ação da insulina e leptina no hipotálamo, e, periféricamente, contribuem para a relativa hipofagia e definhamento observado nos portadores dessa doença ^{30, 31, 32, 33}.

Os componentes do gasto energético total incluem: gasto energético basal (energia requerida para o metabolismo basal e pós-absortivo), a termogênese induzida pela dieta (energia necessária para digerir e metabolizar os alimentos) e o gasto energético para atividade física ^{2, 34}. Em adultos normais, o gasto energético de repouso representa o maior componente do total, abrangendo 60% a 80%, com o efeito térmico dos alimentos contando com menos de 10%, e o gasto energético com atividade física é o componente que apresenta maior variação: 10% a 30% do total.

Na anemia falciforme, é relatado menor gasto energético total, em valores absolutos, mas essa diferença não é observada após ajuste para a massa magra corporal^{6, 35}. Em crianças, adolescentes e adultos não desnutridos, com anemia falciforme, o gasto energético no repouso encontra-se aumentado, mesmo após ajuste para a massa magra^{5, 6, 7, 36}. Esse aumento pode ser explicado pelo maior metabolismo nos tecidos ativos³⁷, pela maior reposição de hemácias em razão da hemólise crônica³⁸, pelo aumento do débito cardíaco³⁹, e maior *turnover* proteico⁴⁰. Além disso, estudos sugerem que, em crianças com anemia falciforme, o gasto energético com atividade física é reduzido quando comparado aos controles, o que pode representar mecanismos de adaptação frente à quantidade de energia consumida^{6, 35}. A termogênese induzida pela alimentação é o menor componente do gasto energético total, entretanto, em adultos com deficiência crônica de energia esse gasto está aumentado, sugerindo a utilização predominante de carboidratos como fontes de energia, tanto no jejum como no pós-prandial⁴¹. O mesmo pode ser esperado em indivíduos portadores de anemia falciforme.

Na anemia falciforme, o ganho insuficiente de peso parece ser decorrente de múltiplos fatores, que envolvem: baixo e inapropriado consumo de energia, pela supressão do apetite por mediadores inflamatórios; elevado gasto energético total relacionado às adaptações fisiológicas frente à hemólise; mudanças na composição corporal e o estado de inflamação crônica.

Na gravidez, respostas adaptativas são esperadas no metabolismo materno, entretanto, pouco se sabe sobre o consumo dietético e as adaptações em gestantes portadoras de doenças falciformes. A importância de se obter maior conhecimento sobre o estado nutricional de gestantes portadoras de doenças falciformes consiste na possibilidade de propor intervenções na alimentação materna que possam atenuar as complicações associadas a essa doença.

Portanto, o presente estudo justifica-se pela necessidade de conhecer o consumo dietético das gestantes com doença falciforme, entender seus hábitos alimentares e analisar o ganho ponderal materno ao longo da gestação. Tais informações poderão subsidiar prognósticos específicos que visem propor intervenções nutricionais no pré-natal especializado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo geral analisar o estado nutricional de gestantes portadoras de doença falciforme, avaliando o ganho de peso e o consumo dietético, durante o pré-natal, com seguimento trimestral até o parto.

2.2 Objetivos específicos

Este estudo objetiva avaliar gestantes portadoras de hemoglobinopatia do tipo SS (HbSS) e SC (HbSC), comparar com grupo controle, investigando os seguintes aspectos:

- Estado nutricional materno;
- Ganho de peso materno na gestação;
- Consumo dietético de macro e micronutrientes;
- Ocorrência de complicações maternas; e
- Resultados perinatais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A avaliação nutricional tem como objetivo estimar o estado nutricional de indivíduos e grupos populacionais sadios e enfermos nos diferentes estágios da vida; e possibilita que o profissional nutricionista possa intervir de modo adequado na manutenção ou recuperação do estado de saúde ⁴². Existem várias técnicas que podem ser aplicadas, tais como: medidas antropométricas (peso, altura, percentual de gordura, circunferências), exames bioquímicos e análise do consumo dietético (inquéritos alimentares por meio de questionários e recordatórios) ⁴³.

3.1 Estado nutricional materno

De modo geral, as alterações do estado nutricional materno contribuem para aumento da morbidade e da mortalidade, materna e perinatal. Assim, a desnutrição predispõe uma série de complicações graves, incluindo tendência a infecções, deficiência de cicatrização de feridas, falência respiratória, insuficiência cardíaca, diminuição da síntese de proteínas com produção de metabólitos anormais, diminuição da filtração glomerular e da produção de suco gástrico ⁴⁴.

O estado nutricional é resultado do equilíbrio entre o consumo de nutrientes e o gasto energético do organismo para suprir as necessidades nutricionais ⁴⁵. Em muitos estudos, é destaque em razão da prevalência de anormalidades e por sua influência nos resultados maternos. Além disso, é

importante para a saúde da mulher, exercendo grande impacto no desenvolvimento fetal ⁴⁶.

Na gestação, os métodos utilizados para avaliar o estado nutricional são: antropometria (peso e altura), ganho de peso e análise do consumo dietético ⁴⁷. A antropometria é preconizada para a vigilância do estado nutricional, sendo um método de investigação em nutrição baseado na medição das variações físicas e na composição corporal global. Os parâmetros adotados para a vigilância nutricional em gestantes são: Índice de Massa Corporal (IMC) por semana gestacional e ganho de peso gestacional ⁴⁸.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁴⁹ diagnostica e classifica o estado nutricional de acordo com o valor do IMC, desde 1998. A classificação é realizada do seguinte modo: baixo peso, IMC < 18,5 Kg/m²; peso normal, IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²; sobrepeso, IMC de 25,0 a 29,9 Kg/m² e obesidade, IMC ≥ 30 Kg/m². A utilização do IMC facilita a compreensão da avaliação do estado nutricional durante a gestação e foi adotado pela OMS por sua boa associação com o grau de adiposidade e com o risco de enfermidades crônicas não transmissíveis e também por ser fácil de calcular e não requerer padrão de referência.

O prognóstico da gestação é influenciado pelo estado nutricional materno, antes e durante a gravidez, uma vez que este pode interferir no processo normal da gestação ⁵⁰. Além disso, a magnitude do ganho de peso durante a gravidez pode prejudicar os desfechos, maternos e perinatais, no momento do parto e no puerpério ⁴⁶.

A avaliação antropométrica é recomendada a todas as gestantes por sua importância na prevenção da morbimortalidade perinatal, no prognóstico do desenvolvimento fetal e na promoção de saúde da mulher. As medidas de peso e estatura são as mais utilizadas, e o IMC é indicador fundamental para seu diagnóstico ⁵¹. Os objetivos da avaliação do estado nutricional antropométrico são: identificar gestantes em risco nutricional (baixo peso, sobrepeso ou obesidade); detectar aquelas com baixo peso ou peso excessivo para a idade gestacional e realizar orientação adequada, visando à promoção da saúde materna, para melhores condições ao parto e adequado peso do recém-nascido ⁴⁷.

Durante a gravidez, a avaliação do IMC apresenta limitações que dificultam a elaboração de critérios e procedimentos para a correta interpretação dos parâmetros clínicos. Essa avaliação sofre influência de fatores de confusão, tais como a retenção fisiológica ou patológica de líquidos no leito vascular ou no espaço intersticial, causando ou não edema, o que dificulta a aplicação universal de parâmetros antropométricos no curso da gestação ⁵².

Tendo em vista dificuldades na avaliação do estado nutricional, Atalah et al. ⁵³ (1997) desenvolvem um instrumento de avaliação nutricional da gestante, baseado no IMC ajustado à idade gestacional. Esse método de avaliação antropométrica abrange aplicação mais universal, podendo representar um método mais satisfatório de avaliação.

3.2 Ganho de peso na gravidez

Para a avaliação do ganho de peso na gravidez, deve-se levar em consideração que 30% a 35% são do peso que correspondem ao feto e à placenta, 30%, aos estoques de gordura e 40%, à água e a proteínas ⁵⁴. O *Institute of Medicine* (IOM) ⁵⁵, órgão governamental que faz parte da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América (EUA), recomenda que o ganho de peso deva atender limites de acordo com a classificação do estado nutricional materno pelo IMC pré-gestacional. As mulheres com baixo peso (IMC < 18,5 Kg/m²), eutrofia (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²) têm como limites de ganho de peso, na gravidez, 12,5 a 18 Kg; 11,5 a 16 Kg; 7 a 11,5 Kg; e 5 a 9 Kg ⁵⁵.

O IOM reconhece o peso pré-gestacional como um dos principais determinantes do ganho ponderal, recomendando que o ganho de peso ideal seja avaliado em função do estado nutricional inicial da gestante, sendo este definido de acordo com as categorias de índice de massa corporal (IMC) ⁵⁶.

O diagnóstico das condições nutricionais da mulher, que inicia a gestação com baixo peso e sua recuperação nutricional manifestada pelo adequado ganho de peso na gravidez, pode reduzir consideravelmente o risco de nascimento de crianças com baixo peso. Em contrapartida, o sobrepeso da gestante associa-se com significativa taxa de morbimortalidade materna e perinatal ⁵⁸.

O ganho de peso total, quando insuficiente, está associado a complicações gestacionais, desfechos desfavoráveis para mães e fetos. Dentre os principais: baixo peso ao nascer (<2.500 g), prematuridade, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e parto cirúrgico ^{59, 60, 61}.

Durante a gestação, o controle do peso corporal é muito importante à saúde materna e fetal ^{47, 55}. Para alguns autores, ganho insuficiente de peso contribui para a restrição de crescimento fetal. Rondó e Tomkins (1999) ⁶² avaliam 263 mulheres com recém-nascidos de peso adequado para a idade gestacional e 171 com restrição de crescimento intrauterino. Aquelas cujos filhos apresentam restrição do crescimento são mais magras e baixas do que as com filhos de peso adequado. Pode-se afirmar que o baixo ganho de peso materno associa-se ao baixo peso dos recém-nascidos ⁶².

Lima e Sampaio (2004) ⁶³ observam a associação positiva entre o ganho de peso total na gestação e o peso do neonato ($p=0,01$). Constatam média de ganho de peso materno de 12,0 Kg e média de peso do recém-nascido de 3.315 g. Observam que a média de peso ao nascer aumenta de acordo com o ganho de peso da mãe, demonstrando influência do estado nutricional materno nas condições de nascimento ⁶³. Na Inglaterra, em pesquisa que inclui 3.800 primigestas, observa-se que o ganho de peso gestacional de 12,5 Kg está associado com melhores resultados de peso ao nascer, sobrevivência do recém-nascido e incidência de pré-eclâmpsia ⁶⁴.

O estado nutricional da gestante portadora de anemia falciforme é pouco estudado. No trabalho de Thame et al. (2011) ²⁹, observa-se que gestantes portadoras de doença falciforme SS têm menor peso e IMC na

primeira consulta pré-natal ($p < 0,001$), quando comparadas com o grupo controle (AA). O ganho de peso total (entre 11,7 e 37,8 semanas) é de 6,9 Kg em gestantes SS e 10,4 Kg para controles AA ($p < 0,001$), e o ganho de peso semanal 0,263 Kg (IC 95%: 0,224-0,301) e 0,396 Kg (IC 95%: 0,364-0,427), respectivamente. Nesse estudo, o ganho de peso materno em mães SS pode ter influenciado no peso do recém-nascido.

3.3 Doenças falciformes

A doença falciforme origina-se na África e é trazida às Américas pela imigração forçada dos escravos. Hoje, é encontrada em toda a Europa e em grandes regiões da Ásia, acometendo populações do Mediterrâneo, Caribe, América do Sul, América Central e leste da Índia. No Brasil, a doença é predominante entre negros, pardos e também pode ocorrer entre brancos. No Sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos portadores é 2%, valor que sobe a cerca de 6% - 10% entre negros. A maior prevalência é encontrada nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais e Maranhão. As doenças falciformes são consideradas problema de saúde pública no Brasil ^{1, 65}.

Uma das características da doença é sua variabilidade clínica, sendo que alguns pacientes apresentam quadro de grande gravidade, sujeitos a inúmeras complicações e hospitalizações frequentes, outros mostram evolução mais benigna e quase assintomática. Fatores hereditários e adquiridos contribuem para esta variabilidade clínica. Entre os adquiridos

mais importantes, considera-se o nível socioeconômico, com consequentes variações na qualidade da alimentação, da prevenção de infecções e de assistência médica ¹.

Em consequência da diminuição de quantidade de oxigênio, as hemácias apresentam encurtamento da vida média, o que causa hemólise crônica manifestada por palidez, icterícia, elevação dos níveis de bilirrubina indireta, do urobilinogênio urinário e do número de reticulócitos. A elevada excreção de bilirrubinas pode resultar em formação de cálculos de vesícula. Diferente das outras anemias hemolíticas, no adulto com doença falciforme não é comum a ocorrência de esplenomegalia, em razão de repetidos episódios vaso-oclusivos que determinam fibrose e atrofia do baço. A destruição do baço é a principal responsável pelo aumento do risco de infecções graves (septicemias) ¹.

O diagnóstico é firmado pelo exame de eletroforese de Hb. Na forma homozigota, o maior percentual de hemoglobina é HbS, com pequena quantidade de hemoglobina A2 e HbF. O traço falciforme é identificado pela maior porcentagem de HbAA ^{66, 67}. Frequentemente, o diagnóstico é realizado na infância. As crianças afetadas tornam-se sintomáticas após 4 meses de idade. É menos comum na população adulta, uma vez que a taxa de mortalidade ainda é elevada. Assim, o número de adultos e, consequentemente, de gestantes com doença falciforme está em elevação.

As alterações fisiológicas da gravidez podem influenciar significativamente as condições clínicas da mãe e aumentar o risco de complicações obstétricas e hematológicas. Embora as complicações

maternas, fetais e neonatais sejam mais frequentes do que na população não acometida, a doença, por si só, não é contraindicação à gestação, exceto em casos extremos, como a existência de hipertensão pulmonar ⁶⁸.

No passado, a taxa de mortalidade materna e perinatal em gestantes com doença falciforme era alta. Hendrickse et al. (1972) ⁶⁹ relatam mortalidade materna elevada, de 11,5%. Em razão de diversos episódios de complicações, mulheres portadoras da doença eram aconselhadas a evitar a gravidez, mas com o avanço na assistência clínica, os resultados da gestação melhoraram significativamente, favorecendo o prognóstico dessas gestantes ⁷⁰.

De qualquer maneira, a gravidez é situação grave para mulheres com doença falciforme, assim como para o feto e para o recém-nascido. Durante seu curso, as crises álgicas podem se tornar mais frequentes, a anemia pode piorar pela perda sanguínea, hemodiluição, depressão da medula óssea, infecção ou inflamação, deficiência de folatos ou ferro ⁶⁵.

Para ser bem-sucedida, a gravidez depende do crescimento fetal em ambiente intrauterino saudável, seguida por trabalho de parto e parto sem complicações. Os substratos maternos transportados pela placenta asseguram adequado crescimento fetal e sua quantidade depende do fluxo sanguíneo uterino para a placenta e do tamanho e integridade da membrana placentária. Geralmente, a placenta dessas mulheres é diferenciada em tamanho, localização, aderência à parede uterina e histologia. O tamanho pode estar diminuído pela redução do fluxo sanguíneo causado pela vaso-oclusão. As alterações histopatológicas incluem fibrose das vilosidades,

infartos e calcificações. A maior incidência de aborto, retardo de crescimento intrauterino, parto prematuro e mortalidade perinatal pode ser explicada pela própria fisiopatologia da doença falciforme ⁶⁵.

A maioria das mulheres conhece seu diagnóstico antes da gestação. Observam-se níveis de hemoglobina mais baixos, maior frequência de crises algícas e resultados adversos ⁷¹. Apresentam também risco aumentado para pré-eclampsia, parto pré-termo e crescimento intrauterino restrito, infecção de ferida e infecção puerperal ^{72, 73, 74, 75}. Algumas mulheres apresentam complicações crônicas prévias à gravidez, como acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), hipertensão pulmonar com doença pulmonar restritiva, disfunção hepática associada com hepatite viral e sobrecarga de ferro em razão da terapia de transfusão e insuficiência renal. Nesses casos, a gravidez pode ser contraindicada, com base na gravidade da lesão do órgão-alvo ⁷⁶.

3.3.1 Nutrição na doença falciforme

Durante a gravidez, há aumento do metabolismo basal materno, determinado também pelo tamanho, composição corporal e idade. As adaptações do organismo da mulher frente à gravidez, como formação do feto, placenta e outros tecidos associados, conduzem ao aumento do metabolismo basal e do consumo de oxigênio. Dessa forma, torna-se necessária maior quantidade de energia e nutrientes nesse período ^{46, 77, 78}.

A gestante portadora de doença falciforme requer maior demanda energética não só pela gestação, mas também pela doença e suas complicações. A ingestão de nutrientes, macro ou micronutrientes, determina o estado nutricional, e o consumo dietético inadequado da gestante pode acarretar em competição entre mãe e feto, restringindo a disponibilidade de nutrientes necessários para o adequado crescimento fetal ⁸⁰.

Não existem recomendações específicas de nutrientes para os portadores de doenças falciformes. Na gestação, as recomendações de nutrientes e energia são demonstradas pela faixa etária, de acordo com as *Dietary Reference Intakes* (DRIs) adotadas pelos Estados Unidos da América e Canadá que, em parceria, publicam, desde 1997, relatórios parciais dos valores dessas recomendações ⁸¹.

Carboidratos, proteínas e lipídeos são macronutrientes necessários em maior quantidade no organismo. Os carboidratos constituem fonte de energia para assegurar o crescimento fetal e são representados, sobretudo, pela glicose. A Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁸² recomenda proporção de carboidratos de 55% a 75% do valor energético total.

As fibras também são consideradas carboidratos e recomendadas na gravidez. São classificadas em solúveis e não solúveis, de acordo com a solubilidade de seus componentes em água. As solúveis são responsáveis pelo aumento da viscosidade do conteúdo intestinal e redução do colesterol plasmático, e as insolúveis aumentam o peso fecal, reduzem o tempo de trânsito no intestino grosso e facilitam a eliminação fecal ^{83, 84}. Estudos epidemiológicos mostram que o aumento do consumo de fibras está

associado à redução do ganho de peso, intolerância à glicose, dislipidemia, pré-eclâmpsia e obstipação^{85, 86}. A recomendação para gestantes quanto ao consumo de fibras é 28 g por dia⁷⁸.

No Brasil, Buss et al. (2009)⁸⁵, em estudo de coorte com 578 gestantes, observam o consumo médio total de 30,2 g de fibras/dia, pouco mais que o recomendado. Porém, nota-se que 50,2% da população estudada não atinge consumo recomendado de fibras (13,4 g/d). Constatam ainda, que a maioria das gestantes (60,4%), classificadas na categoria normal do IMC inicial, apresenta consumo de fibras menor que 28 g/dia.

As proteínas são essenciais ao desenvolvimento da placenta, à hipertrofia de tecidos maternos, à expansão do volume sanguíneo e ao crescimento do feto⁸⁷. A RDA (*Recommended Dietary Allowances*) recomenda 71 g/d de proteínas durante a gravidez. Os aminoácidos retidos nos tecidos maternos são utilizados para síntese proteica e, em menor proporção, podem ser oxidados para formação de energia. A necessidade de aminoácidos para síntese de proteínas aumenta em 15% no segundo e 25% no terceiro trimestre de gestação. No primeiro trimestre, a necessidade é semelhante à da mulher não grávida⁷⁸. O aumento da demanda energético-proteica ocorre em razão do aumento da massa corporal⁵⁸. O valor recomendado de proteínas é de 10% a 15% do valor energético total⁸².

Os lipídeos são fontes de energia, oxidados somente após a utilização de carboidratos e proteínas. Na alimentação materna, a gordura está envolvida com o crescimento e desenvolvimento do feto. Influencia na

formação de estruturas uteroplacentárias, no desenvolvimento do sistema nervoso central e na formação da retina ⁸⁸. O valor recomendado de lipídeos é de 15% a 30% do valor energético total ⁸².

Quanto ao consumo dietético de macro e micronutrientes em portadores de doença falciforme, encontram-se muitos estudos realizados com crianças, adolescentes ou adultos na literatura, entretanto, em gestantes não é citado.

A primeira evidência com relação ao consumo dietético inadequado de macronutrientes em portadores de anemia falciforme é relatada por Heyman et al. (1985) ²⁵; nesse estudo, os autores mostram que a suplementação de proteínas e energia é capaz de melhorar o estado clínico e o crescimento de crianças portadoras da doença, e que a suplementação de vitaminas e minerais, isoladamente, não promove alterações. No estudo de Zemel et al. (2007) ¹⁸, realizado com crianças portadoras de doença falciforme, a média da ingestão energética é 1.678 Kcal e a média da ingestão de proteínas é 54,8 g. A desnutrição é uma das complicações da anemia falciforme SS e, possivelmente, a suplementação nutricional poderia contribuir para a saúde desses indivíduos ⁸⁹. Contudo, atualmente, mesmo sabendo que a demanda de energia e de proteínas é maior durante a gravidez e fase de crescimento, não há recomendações específicas de suplementação para portadores de doença falciforme ⁹⁰.

Em 1989, Badaloo et al. ⁹¹ relatam a primeira medição fisiológica do gasto de energia e proteínas em adultos com HbSS. A partir daí, outros estudos foram realizados, confirmando a necessidade aumentada de energia

e proteínas nesses indivíduos por meio do cálculo de gasto energético em repouso. O maior *turnover* proteico também é confirmado pela análise de isótopos estáveis diretos em crianças e adultos com HbSS. Afirma-se que 30% da energia em repouso são utilizadas para o metabolismo das proteínas e que o aumento do gasto energético é desencadeado, não só pelo metabolismo proteico acelerado mas também pela necessidade de compensação cardíaca^{39, 90}.

Geralmente, a baixa ingestão alimentar decorrente de hospitalizações frequentes e de complicações, como febre, crises álgicas e presença de infecções, pode contribuir para a deficiência dos macro e micronutrientes, bem como ingestão insuficiente de energia em portadores da doença falciforme. Essas condições desfavoráveis influenciam negativamente o estado nutricional dos mesmos⁹².

As deficiências de proteína e de energia são definidas como complicações da doença falciforme tipo SS. Observa-se que, mesmo com estimativas adequadas de consumo dietético, a demanda não é suficiente para indivíduos portadores da doença, prejudicando o crescimento e o desenvolvimento normais.

Há duas décadas notificam-se baixos níveis de aminoácidos circulantes em indivíduos com doença falciforme⁹³. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar os benefícios clínicos e a aplicação mais prática para a terapia de macronutrientes. Pode ser que a necessidade elevada de macronutrientes seja alta demais para ser fornecida apenas pela ingestão dietética, considerando que indivíduos com doença

falciforme sofrem com a falta de apetite. Por isso, necessidades nutricionais devem ser estabelecidas especificamente para essa população.

Os micronutrientes (vitaminas e minerais) são fundamentais para a saúde e necessários em menor quantidade no organismo. Durante a gestação, a deficiência desses nutrientes está relacionada com morbimortalidade materna e fetal ⁹⁴. Do ponto de vista materno, alguns micronutrientes, como: cálcio, ferro, zinco, ácido fólico, vitamina A, vitamina C e vitamina E são considerados importantes na gestação. Observa-se a associação da doença falciforme SS com as deficiências de ferro, zinco, cobre, ácido fólico, piridoxina (vitamina B6) e vitamina E, que têm papel importante na imunidade. A vitamina D também vem sendo analisada, em razão de sua possível associação com o desenvolvimento ósseo abaixo do normal em portadores de doença falciforme tipo SS ⁹⁰.

Durante a gestação, as mulheres têm maior necessidade de cálcio por exigências do feto, sobretudo no terceiro trimestre, quando acontece a mineralização óssea. Essa necessidade parece ser suprida à custa do aumento da reabsorção óssea e da absorção intestinal e, assim, as DRIs mantêm recomendação para gestantes de 1.000 mg/d, o mesmo valor de referência para a mulher não grávida ⁹⁵.

O ferro é essencial para prover a capacidade de a hemoglobina transportar oxigênio, e o zinco é importante para o bom funcionamento de enzimas que afetam o crescimento celular e a cicatrização ⁹⁶. A partir do segundo trimestre até o final da gravidez, a necessidade de ferro é

aumentada pela maior exigência de oxigênio da mãe e do feto ⁹⁷. A DRI recomenda 27 mg de ferro elementar por dia, durante a gravidez ⁷⁸.

Estudos da Índia e da Nigéria descrevem baixos estoques de ferro na medula óssea de 36%-67% dos pacientes com doença falciforme estudados. Mas, em 1981, Vichinsky et al. ⁹⁸, constatam apenas 16% de pacientes não transfundidos nos EUA com deficiência de ferro. Porém, na realidade, a deficiência de ferro é o menor problema na doença falciforme. O excesso de ferro é mais frequente em casos de indivíduos que recebem transfusão de sangue. Embora seja componente importante das células vermelhas, seu excesso pode contribuir para produção de radicais livres que levam à peroxidação lipídica, danos graves na membrana e agravamento da hemólise em pacientes com anemia falciforme SS ^{90, 98, 99}.

O zinco é o elemento necessário para a reprodução, diferenciação celular, crescimento, desenvolvimento e reparo de tecidos e imunidade. Durante a gravidez, a deficiência de zinco está relacionada com aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal, nascimento pré-termo, pré-eclâmpsia, prejuízo na função dos linfócitos T, anormalidades congênitas e prejuízo imunológico fetal ⁹⁷. A necessidade de zinco na gestação é de 11 mg, conforme recomenda a DRI ⁷⁸. Muitas dessas complicações estão associadas à doença falciforme ⁷³. Prasad et al. (1975) ¹⁰⁰ relatam pela primeira vez que pacientes com doença falciforme tipo SS apresentam baixos níveis séricos de zinco, eritrócitos, queda de cabelo e aumento de sua excreção urinária comparados com o grupo controle. Uma complicação comum dessa população é a dificuldade de cicatrização, causada por

úlceras crônicas de perna. A suplementação de zinco é utilizada a fim de diminuir o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias e aumentar os níveis de proteínas anti-inflamatórias^{90, 101}.

O ácido fólico desempenha papel fundamental no processo da multiplicação celular, participando do aumento do número de eritrócitos, volume uterino, crescimento da placenta e do feto e, por isso, é vitamina imprescindível na gravidez. É considerado requisito para o crescimento normal na fase reprodutiva. As gestantes são susceptíveis a desenvolver deficiência de ácido fólico, em razão do aumento de sua demanda para o crescimento fetal e desenvolvimento de tecidos maternos. A suplementação periconcepcional, durante o primeiro trimestre de gravidez, reduz o risco de ocorrência de defeitos do tubo neural fetal^{102, 103}. A DRI recomenda a ingestão de 600 mcg de ácido fólico por dia na gravidez⁷⁸.

Com relação às vitaminas antioxidantes A, C e E, estudos mensuram baixos níveis em portadores de HbSS, mas não são suficientes para afirmar que a suplementação garante benefício clínico⁹⁰. A vitamina A participa de vários processos metabólicos e atua no sistema imunológico, auxiliando no combate às infecções. Na gestação, é importante nos períodos de proliferação e rápida diferenciação celular, período neonatal, ajudando também no crescimento e desenvolvimento fetal e bom funcionamento da visão. Em zonas endêmicas para hipovitaminose A, estima-se que 10% a 20% das gestantes sejam acometidas pela cegueira noturna. Além disso, a deficiência de vitamina A está associada com risco cinco vezes maior de

mortalidade materna nos 2 anos pós-parto ^{47, 96, 97}. A DRI recomenda 770 mcg de vitamina A por dia na gravidez ⁷⁸.

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, participa da primeira linha de defesa antioxidante do organismo, da produção de colágeno e tem função importante na manutenção das membranas. Durante a gravidez, a necessidade é aumentada em 13%, recomendação esta facilmente alcançada, desde que esteja presente na alimentação diária, pois não se formam reservas dessa vitamina ^{51, 58}. Sua deficiência está associada à rotura prematura de membrana, aumento de risco para infecções e parto prematuro ¹⁰⁴. Quanto à doença falciforme, relatos mostram que a vitamina C pode prevenir a formação de glóbulos vermelhos falciformes, normalizando alterações hemodinâmicas em amostras laboratoriais de hemoglobinas desnaturadas ⁹⁰. De acordo com a DRI, recomenda-se 85 mg de vitamina C por dia ⁷⁸.

Vitamina E é o nome genérico dado a compostos lipossolúveis de plantas, chamados tocoferóis. É considerada antioxidante biológico por manter a integridade das membranas celulares que possuem ácidos graxos poli-insaturados ^{79, 105}. A hipótese com relação aos portadores de HbSS é de que a vitamina E pode proteger as hemácias inibindo a hemólise ⁹⁰. A DRI recomenda 15 mg de vitamina E por dia para gestantes ⁷⁸.

Dessa forma, é de interesse científico analisar o estado nutricional de gestantes portadoras de doença falciforme, bem como caracterizar o consumo dietético de macro e micronutrientes. A deficiência nutricional pelo aumento da exigência metabólica e a relativa falta de nutrientes fazem com

que a doença seja associada com hipermetabolismo. Assim, a obtenção de informações sobre a alimentação permitirá avaliar a adequação da ingestão dietética, possibilitando, inclusive, elaborar diferentes recomendações a respeito dos costumes alimentares.

3.3.2 Complicações maternas nas doenças falciformes

Nas mulheres portadoras de anemia falciforme, as crises álgicas ocorrem com mais frequência durante a gravidez, e são as complicações maternas mais comuns, ocorrendo em mais de 50% dos casos. A anemia pode piorar em razão de sangramentos, hemodiluição, depressão medular por infecção ou inflamação, e deficiência de folatos. Crises dolorosas são mais comuns com o avanço da gravidez e também no pós-parto ¹⁰⁶.

O maior conjunto de dados sobre as doenças falciformes e a gravidez é do estudo de Villers et al. (2008) ⁷⁴, que analisam as morbidades associadas com a doença, utilizando dados populacionais dos EUA referentes ao período entre 2000 e 2003, e incluem quase 18.000 partos de mulheres com anemia falciforme e 17 milhões de partos em mulheres sem a doença. Nessa casuística, há dez mortes maternas (72,4 por 100.000 partos). As mulheres com anemia falciforme apresentam risco aumentado de: transfusão sanguínea (OR = 22,5; IC 95%: 18,7 a 27,0); síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS; OR=12,6; IC 95%: 2,1 a 13,6); pneumonia (OR=9,8; IC 95%: 8,0 a 12,0); sepse (OR=6,8; IC 95%: 4,4 a 10,5); bacteriúria assintomática (OR=6,8; IC 95%: 3,1 a 14,9); trombose

venosa cerebral (OR=4,9; IC 95%: 2,2 a 10,9); trombose venosa profunda (OR=2,5; IC 95%: 1,5 a 4,1); infecção do trato geniturinário (OR=2,3; IC 95%: 1,9 a 2,7); restrição do crescimento intrauterino (OR=2,2; IC 95%: 1,8 a 2,6); eclâmpsia (OR=3,2; IC 95%: 1,8 a 6,0); hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (OR=1,2; IC 95%: 1,1 a 1,3); trabalho de parto prematuro (OR=1,4; IC 95%: 1,3 a 1,6); infecção pós-parto (OR=1,4; IC 95%: 1,1 a 1,7); descolamento prematuro da placenta (OR=1,6; IC 95%: 1,2 a 2,1); e sangramento anteparto (OR=1,7; IC 95%: 1,2 a 2,2). Não houve diferença estatística nos índices de diabetes gestacional (OR=1,0; IC 95%: 0,8 a 1,2) ou de óbito fetal (OR=1,1; IC 95%: 0,8 a 1,7).

Com relação à transfusão sanguínea, Silva-Pinto et al. (2014)¹⁰⁷ estudam seu impacto em 34 gestantes com doença falciforme. Embora o estudo apresente resultados com diferença estatisticamente significativa no grupo que recebeu transfusão comparados ao grupo que não recebeu, foi identificada ocorrência de uma morte materna, 2 dias após o parto por síndrome torácica aguda, no grupo que não recebeu transfusão¹⁰⁷.

Dados retrospectivos sugerem que a taxa de mortalidade vem aumentando em mulheres com doença falciforme quando comparada à população geral^{71, 108}. A taxa de abortamento não é bem definida, mas Serjeant et al. (2004)⁷³, em estudo prospectivo com pacientes portadoras de HbSS, encontram taxa de 35% comparada com 10,4% no grupo controle. No estudo de Silva-Pinto et al. (2014)¹⁰⁷, embora não houvesse diferença significativa entre gestantes com doença falciforme transfundidas e não

transfundidas, observam 26,6% de abortos prévios em nove das 34 gestantes estudadas.

Muitas pacientes com bacteriúria assintomática, no início da gravidez, tornam-se sintomáticas, e, se não forem tratadas precocemente, ocorrerá aumento de prematuridade e baixo peso entre recém-nascidos. O acometimento renal preexistente pode ser agravado pela hipertensão na gestação. Nos casos de insuficiência renal aguda ou crônica, pode ser necessário tratamento específico para garantir o desenvolvimento normal do feto.

No estudo prospectivo de Rahimy et al. (2000) ¹⁰⁹, com 108 gestantes, destas 42 portadoras de HbSS e 66 de HbSC, a prevalência de infecção urinária foi de 16,7% no grupo SS e 25,7% no grupo SC e com relação à complicação pulmonar, dois casos (4,8%) foram identificados somente no grupo SS. E só no grupo portador de SC, constatou-se dois casos (3%) que apresentaram pré-eclâmpsia e dois casos de óbito materno. O mesmo estudo mostra maior taxa de cesárea (43%) no grupo SS quando comparada ao grupo SC (30%).

Al Jama et al. (2009) ⁷⁵, em estudo retrospectivo com gestantes da Arábia Saudita, identificam maior taxa de infecção naquelas portadoras de hemoglobina SS ($p < 0,0001$). Observam também necessidade de UTI em 44 (17,3%) delas e 34 (6,8%) no grupo controle, enquanto infecções pulmonares ocorrem em 28 (11%) dos casos com doença e três (0,6%) no grupo controle. Quanto ao óbito materno, relatam apenas um caso no grupo portador da doença (0,4%).

Complicações intraparto, como descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia e parto pré-termo, são mais comuns em mulheres portadoras de HbSS do que naquelas com HbAA e HbSC^{68, 108}.

Barfield et al. (2010)¹¹⁰ avaliam resultados adversos em 778.016 gestantes, 115.160 sem hemoglobinopatia e 663 portadoras de doença falciforme e identificam maior frequência de pré-eclâmpsia (7,5%; IC95%: 5,5 a 9,6), doença pulmonar (11%; IC95%: 8,6 a 13,4), e doença cardíaca (2,7%; IC95%: 1,5 a 4,0), em mulheres com a doença, quando comparadas com o grupo sem hemoglobinopatias, respectivamente: (4,5%; IC95%: 4,3 a 4,6), (6,8%; IC95%: 6,7 a 7,0), e (0,9%; IC95%: 0,8 a 1,0). Quanto à cesariana, também é mais frequente nas mulheres com hemoglobinopatias quando comparadas com aquelas sem doença (AOR=1,3; IC95%: 1,1 a 1,5).

A pesquisa de Nomura et al. (2010)⁷⁰, compara 51 gestantes portadoras de doença falciforme com 56 portadoras de traço falciforme e verifica as seguintes complicações maternas mais frequentes no grupo com doença falciforme: infecção do trato urinário (25,5 vs. 8,9%; p=0,04), pneumonia (23,5 vs. 1,8%; p=0,002), hipertensão pulmonar (15,7 vs. 0%; p=0,002) e transfusão no parto/pós-parto (33,3 vs. 5,4%; p=0,001). O mesmo estudo apresenta dois óbitos maternos (3,9%) no grupo com a doença falciforme.

Cardoso et al. (2014)¹¹¹, em estudo prospectivo tipo coorte que avalia morte materna e complicações severas em dois grupos, grupo 1 com 51 gestantes portadoras de doença falciforme tipo SS e três com SB⁰ talassemia e grupo 2 com 49 gestantes portadoras de doença falciforme tipo

SC e uma SB⁺ talassemia, mostram que a maioria necessitou de hospitalização (60,6%), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, 74,1% para o grupo 1 e 46% para o grupo 2 ($p=0,003$). Quanto às transfusões sanguíneas, 54 gestantes (51,9%) receberam transfusão alguma vez durante a gestação, 83,3% no grupo 1 e 18% no grupo 2 ($p<0,0001$). Crises álgicas também são frequentes, a análise mostra que a maioria teve episódios de crises álgicas (64,4%) com diferença estatisticamente significativa, 77,8% para o grupo 1 e 50% para o grupo 2 ($p=0,003$). A taxa de mortalidade é de 4,8%: três mortes no grupo 1 e duas no grupo 2. A prevalência de complicações pulmonares, incluindo síndrome torácica aguda, é de 29,6% no grupo 1 e 32% no grupo 2 ($p=0,79$), estas complicações ocorrem sobretudo no terceiro trimestre e no puerpério ¹¹¹.

Em estudo recente, realizado por Asma et al. (2015) ¹¹², os autores analisam os benefícios da transfusão profilática em 37 gestantes com doença falciforme, 24 submetidas à transfusão profilática e classificadas como grupo estudo e 13 não submetidas à transfusão, classificadas como grupo controle. Nas categorias analisadas, verificam diferença estatística entre os grupos quanto à mortalidade materna ($p=0,011$): quatro mortes no grupo controle (30,8%) e nenhuma no grupo estudo. As complicações maternas também são analisadas e constata-se diferença estatística ($p=0,042$) entre os grupos. São observados seis casos (46,2%) no grupo controle com as seguintes complicações: cinco crises vaso-oclusivas (38,4%), um caso com hipertensão (7,69%) e um com óbito fetal (7,69%).

Todas as gestantes que foram a óbito (n=4) apresentam crises vaso-oclusivas ¹¹².

3.3.3 Complicações perinatais

A taxa de mortalidade para crianças nascidas de mulheres portadoras de doença falciforme diminui em razão da melhora dos cuidados obstétricos e neonatais ^{71, 113, 114}.

Thame et al. (2007) ¹¹⁵ avaliam 113 mães com HbSS e 124 mães saudáveis. O índice de Apgar de 5º minuto observado em recém-nascidos de mães portadoras da doença é, em média, nove. A média de baixo peso ao nascer no sexo masculino (2.510 g) e sexo feminino (2.490 g) foi significativamente menor em mães com HbSS ($p<0,001$) comparadas com aquelas sem doença. O baixo peso ao nascer desses recém-nascidos é relacionado com a idade gestacional ($p<0,001$), peso da placenta ($p=0,01$), sexo ($p=0,02$) e história de pré-eclâmpsia ($p=0,04$), em análises univariadas. Mas, somente a idade gestacional e o peso da placenta apresentam resultados significativos em análises multivariadas. O baixo peso ao nascer e o crescimento intrauterino restrito podem ser justificados pela anemia crônica e pela vaso-oclusão placentária. No entanto, esses autores não encontram relação entre o peso ao nascimento e o grau de anemia nas mulheres com doença falciforme.

No estudo prospectivo de Rahimy et al. (2000) ¹⁰⁹, com 108 gestantes, destas, 42 portadoras de HbSS e 66, de HbSC, verificam um

caso de aborto espontâneo em cada grupo e maior prevalência de óbito fetal no grupo portador de HbSS (21,4%). A média de peso ao nascer é 2.500 g no grupo SS e 2.700 g no grupo SC.

Com relação aos resultados perinatais, Al Jama et al. (2009)⁷⁵ identificam peso médio de 2.750g em recém-nascidos de gestantes portadoras de HbSS e 3.450 g em grupo controle ($P<0,0001$). Observam 40 casos (16,5%) de gestantes HbSS que tiveram recém-nascidos com peso < 2.500 g, destes, 19 (47,5%) apresentam restrição de crescimento e 21 (52,5%) prematuridade. Verificam que a taxa de mortalidade perinatal no grupo com doença falciforme é quatro vezes maior (78,2/1.000 partos) quando comparada ao grupo controle (18,1/1.000 partos) ($p=0,0005$).

O estudo de Barfield et al. (2010)¹¹⁰ identifica que o risco de óbito fetal é 2,2 vezes maior em mulheres com hemoglobinopatias quando comparadas com aquelas sem (IC 95%: 1,2 a 4,2). Associa-se também maior risco para parto pré-termo (OR=1,5; IC 95%:1,2 a 1,8), baixo peso ao nascer (OR=1,7; IC 95%:1,1 a 2,6) e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (OR=1,3; IC 95%:1,0 a 1,7) com a presença de hemoglobinopatia.

Nomura et al. (2010)⁷⁰ avaliam 51 gestantes portadoras de doença falciforme e 56 portadoras de traço falciforme e identificam as seguintes complicações perinatais significativamente mais frequentes no grupo com a doença: prematuridade (49 vs 25%; $p=0,01$), média de idade gestacional no parto (35,2 vs 37,9 semanas; $p<0,001$), diagnóstico de sofrimento fetal (56,9 vs 28,6%; $p=0,006$), peso do recém-nascido <2.500g (62,7 vs 17,9%;

$p < 0,001$), média do peso do recém-nascido (2.183 vs 2.923; $p < 0,001$) e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (29,4 vs 10,7%; $p = 0,02$).

Na pesquisa de Daigavane et al. (2013) ¹¹⁶, os autores comparam desfechos perinatais de 60 pacientes portadoras de doença falciforme com 100 gestantes normais, como grupo controle. Com relação aos desfechos primários, observam que o baixo peso ao nascer ($< 2.500\text{g}$) é significativamente mais frequente no grupo com doença falciforme (53,33% vs 24,7%; $p = 0,0003$) e a taxa de pré-eclâmpsia também (13,3% vs 3,33%; $p = 0,0063$). Quanto aos desfechos secundários, verificam que morte neonatal (6,66% vs 0,0%), natimortos (10,0% vs 2,0%), mortalidade perinatal (16,66% vs 2,0%) e parto pré-termo (16,6% vs 4,0%) são significativamente mais frequentes no grupo com a doença ($p = 0,0185$; $p = 0,0063$; $p = 0,0002$; $p = 0,0087$, respectivamente).

Em estudo recente de Silva-Pinto et al. (2014) ¹⁰⁷, que avalia complicações perinatais em 24 gestantes com doença falciforme transfundidas e dez não transfundidas, embora o estudo não tenha observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, houve no total sete perdas fetais, incluindo três natimortos, todos ocorridos no grupo sem transfusão (12,5%) e quatro abortos, três no grupo sem transfusão (12,5%) e um no grupo de gestantes transfundidas (10%). A média do peso ao nascer foi 2.850 g e do índice de Apgar de 1º minuto, 7,3 naquelas não transfundidas. Nas gestantes que receberam transfusão, a média do peso dos recém-nascidos foi 2.710 g e do índice de Apgar de 1º minuto, 7,8 ¹⁰⁷.

4 MÉTODOS

Este estudo foi do tipo coorte prospectivo e longitudinal, desenvolvido na Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, abrangendo o período entre dezembro de 2009 e maio de 2015. Seu projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Anexos A e B).

4.1 Casuística

Foram convidadas a participar deste estudo 49 gestantes portadoras de doença falciforme, destas 26 com hemoglobinopatia do tipo SS e 23 do tipo SC. Todas tiveram o pré-natal acompanhado no setor de Hemopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Como grupo controle, participaram 63 gestantes sem morbidades na gravidez.

4.2 Critérios de inclusão

As gestantes que atendiam aos seguintes critérios foram incluídas no estudo:

- Gestante com feto vivo;

- Diagnóstico de doença falciforme SS ou SC; e
- Pré-natal realizado na instituição.

4.3 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios foram adotados:

- Gestantes identificadas com qualquer distúrbio com prejuízo na capacidade de compreender a entrevista.

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de entrevistas semidirigidas com protocolo previamente elaborado (Anexo C) e aplicadas pela pesquisadora executante. As pacientes convidadas a participar do estudo realizaram acompanhamento pré-natal no setor de Hemopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Os dados foram coletados às terças-feiras, dia de consulta pré-natal no ambulatório, excluindo-se os feriados. O grupo controle de gestantes saudáveis foi recrutado no ambulatório da Liga de Pré-Natal da Clínica Obstétrica. Para inclusão no grupo controle, foram convidadas gestantes sem comorbidades clínicas ou obstétricas e pareadas por trimestre gestacional. Após a explicação dos objetivos da pesquisa, foi entregue a cada participante a cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), solicitando-se sua assinatura na via do pesquisador.

Os prontuários das participantes só foram analisados quando a informação não foi obtida diretamente com a paciente, durante o seguimento pré-natal ou no seguimento pós-parto.

4.5 Avaliação do estado nutricional

4.5.1 Índice de Massa Corporal – IMC

O IMC foi calculado com base nos valores de peso e altura, pela técnica preconizada no Manual Técnico Pré-Natal e Puerpério do Ministério da Saúde ⁴⁷. Foram adotados os seguintes procedimentos para a pesagem na clínica obstétrica:

- A gestante, descalça e vestida apenas com avental ou roupas leves, foi conduzida para a plataforma, em pé, de costas para o medidor, com os braços estendidos ao longo do corpo e sem qualquer outro apoio; e
- Realizou-se a leitura do peso em quilogramas.

Os seguintes procedimentos para a medida da altura materna foram adotados:

- A gestante permaneceu em pé e descalça, no centro da plataforma da balança, com os braços estendidos ao longo do corpo;
- Calcanhares, nádegas e espáduas ficaram próximos da haste vertical da balança;

- A cabeça foi erguida de modo que a borda inferior da órbita permanecesse no mesmo plano horizontal que o meato do ouvido externo;
- Abaixou-se lentamente a haste vertical, pressionando suavemente os cabelos da gestante até que ela se encostasse ao couro cabeludo;
- Realizou-se a leitura na escala da haste. No caso de valores intermediários (entre os traços da escala), foi considerado o menor valor.

Para obter o valor do IMC, foi calculada a relação entre o peso e a altura da paciente elevada ao quadrado, conforme a fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m)}}$$

4.5.2 Estado nutricional pré-gestacional

Para o cálculo do IMC pré-gestacional, foi considerado o peso corporal, antes da gravidez ou em seu início, até a 13ª semana, autorreferido ou anotado no cartão de pré-natal ⁴⁸.

De acordo com o valor do IMC pré-gestacional, o estado nutricional foi classificado, conforme recomendam a OMS (2003) ⁸² e o IOM (2009) ⁵⁵, do seguinte modo: Baixo peso $\leq 18,5 \text{ Kg/m}^2$; Normal = 18,5 a 24,9 Kg/m^2 ; Sobrepeso = 25,0 a 29,9 Kg/m^2 e Obesidade $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

4.5.3 Estado nutricional no final da gravidez

A classificação do estado nutricional no final da gravidez foi obtida comparando-se o valor do IMC materno, no dia do parto, com valores da curva de Atalah, que estabelecem os valores de referência, de acordo com a semana gestacional ⁴⁷. A referida curva é representada por um gráfico que relaciona o IMC por semana gestacional e é composto por eixo horizontal com valores de semana gestacional e por eixo vertical com valores de IMC. O interior do gráfico apresenta o desenho de três curvas, que delimitam quatro faixas: baixo peso (BP), adequado (A), sobrepeso (S) e obesidade (O) (Anexo D).

4.5.4 Ganho de peso na gestação

O ganho de peso foi calculado pela diferença entre o peso materno no final da gravidez e o peso pré-gestacional e classificado em insuficiente, adequado e excessivo, utilizando-se os limites recomendados pelo IOM (2009) ⁵⁵ para cada estado nutricional pré-gestacional.

O IOM recomenda ganho de peso gestacional, de acordo com o estado nutricional materno pré-gestacional, da seguinte forma: mulheres com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Km}^2$) devem aumentar de 12,5 a 18 Kg, durante a gravidez; com peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 Km^2), de 11,5 a 16 Kg; com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Km^2), de 7 a 11,5Kg e aquelas com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Km}^2$), de 5 a 9 Kg.

4.6 Avaliação do consumo dietético

Para a avaliação do consumo dietético de macro e micronutrientes foi aplicado o Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA) validado por Ribeiro et al. (2006) ¹¹⁷ e desenvolvido para a população adulta (Anexo E). Por meio desse questionário foi possível avaliar o consumo dietético das gestantes em cada trimestre da gestação, bem como analisar a ingestão de importantes nutrientes na gravidez. As entrevistadas referiam a quantidade consumida em medidas caseiras e a frequência do consumo conforme descrito no questionário. Para a comparação do consumo dietético entre os grupos estudados, foi calculada a média do consumo incluindo-se os QFCA de cada trimestre. O grupo controle foi entrevistado apenas uma única vez, momento, no segundo ou no terceiro trimestre, coletando-se informações sobre a gravidez e o QFCA.

A ingestão de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), micronutrientes (cálcio, ferro, zinco, vitamina A, vitamina E, vitamina C e folatos), fibras dietéticas e o cálculo do valor energético total foram analisados.

A análise da composição nutricional dos alimentos consumidos, referidos pelas gestantes, foi realizada por intermédio de tabelas de composição química de alimentos, que formam o *software Nutrilife*. Ao final da análise, o software emite relatório com valor dos nutrientes pesquisados (Anexo F).

A adequação às recomendações de ingestão de macronutrientes foi avaliada de acordo com os valores determinados pela OMS (2003)⁸². Foram considerados adequados:

- Carboidratos – 55% a 75%,
- Proteínas – 10% a 15%,
- Lipídeos – 15% a 30%, do valor calórico total.

Para o cálculo do requerimento energético, foi utilizada a DRI do IOM (2005)⁷⁸, que recomenda 2.855 calorias. Do valor recomendado, subtraíram-se sete calorias por cada ano de idade acima de 19 anos.

4.7 Complicações obstétricas

As informações maternas sobre a evolução da gestação foram obtidas durante as consultas do acompanhamento pré-natal. E as informações sobre a finalização do parto, bem como as complicações apresentadas no puerpério foram coletadas pela consulta aos prontuários da paciente, bem como pela análise do partograma e da ficha de parto. Esta análise foi realizada pela pesquisadora em conjunto com a orientadora. Foram investigados diagnósticos estabelecidos na gestação, durante a assistência pré-natal, bem como os diagnósticos efetuados no momento do parto, conforme informações do prontuário médico:

As complicações do puerpério foram pesquisadas durante o período em que as pacientes estiveram internadas na Instituição, bem como por

meio de contato telefônico e ou no retorno ambulatorial, realizado 30 a 40 dias após o parto.

4.8 Variáveis analisadas

As seguintes variáveis maternas foram analisadas:

- Idade (anos);
- Cor (branca, parda, preta ou amarela);
- Número de gestações (número);
- Número de partos (número);
- Número de abortamentos (número);
- Número de cesáreas prévias (número);
- IMC pré-gestacional e no final da gravidez (kg/m^2);
- Ganho ponderal materno (kg);
- Complicações da doença falciforme;
- Intercorrências clínicas;
- Intercorrências obstétricas;
- Complicações no parto e pós-parto; e
- Dados de exames laboratoriais: Eletroforese de Hb; hemoglobina (g/dL), hematócrito (%). contagem de leucócitos no sangue ($n \times 10^3 \text{ mL}$), contagem de plaquetas no sangue ($n \times 10^3 \text{ mL}$).

Os do QFCA incluíram o consumo diário de:

- Calorias (kcal);
- Carboidratos (g e %);
- Proteínas (g e %);
- Lípides (g e %);
- Fibras (g);
- Cálcio (mg);
- Ferro (mg);
- Zinco (mg);
- Vitamina A (mcg);
- Vitamina E (mg);
- Vitamina C (mg); e
- Folatos (mcg).

Os dados do parto incluíram:

- Idade gestacional no parto (semana);
- Tipo (cesárea ou vaginal); e
- Diagnósticos do parto.

Os dados do recém-nascido incluíram:

- Peso do recém-nascido (g);

- Classificação do peso do recém-nascido (adequado, pequeno ou grande para idade gestacional), de acordo com a curva de Alexander et al. (1996) ¹¹⁸;
- Índices de Apgar de 1º e 5º minutos (< 7 , ≥ 7); e
- Resultado perinatal (natimorto, neomorto e vivo).

4.9 Análise dos dados

Para a análise estatística, o programa Medcalc versão 11.5.1.0 foi utilizado. As variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, a análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de medianas, médias e desvios-padrão. O teste Anova foi usado para análise de amostras não pareadas, cuja distribuição foi considerada normal, e o teste não paramétrico de Kruskal Wallis foi aplicado quando a distribuição não foi normal. A comparação entre as proporções foi avaliada pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O valor 0,05 (alfa = 5%) foi adotado como nível de significância. Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes ($p < 0,05$).

4.10 Caracterização da população

A análise das características maternas, de acordo com os grupos (Tabela 1), demonstrou proporção significativamente maior de gestantes pardas no grupo com doença falciforme do tipo SC ($p < 0,001$). Com relação aos dados de idade, escolaridade e nuliparidade não se observou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 1 - Características maternas, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Características maternas	Grupos			p
	SS (n=26)	SC (n=23)	Controle (n=63)	
Idade	25,5 (17 - 34)	25 (19 - 44)	28 (18 - 39)	0,367
Cor				
Branca	6 (23,1)	7 (30,4)	40 (63,5)	<0,001
Parda	14 (53,8)	16 (69,6)	17 (27,0)	
Preta	6 (23,1)	0 (0)	6 (9,5)	
Escolaridade				
Fundamental	14 (53,8)	8 (34,8)	26 (41,3)	0,376
Médio	9 (34,6)	8 (34,8)	31 (49,2)	
Superior	3 (11,5)	7 (30,4)	6 (9,5)	
Nulíparas	16 (61,5)	13 (56,5)	38 (60,3)	0,626
Eletroforese de Hb, %				
A2	2,8 (0 - 5)	0 (0 - 4,1)	-	-
Fetal	11,4 (1 - 24)	1,3 (0 - 8,3)	-	
S	83,5 (67,2 - 96)	50,2 (38,7 - 83)	-	
C	0 (0)	46,7 (27,8 - 53,3)	-	

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

5 RESULTADOS

Participaram deste estudo 26 gestantes portadoras de anemia falciforme do tipo SS, 23 do tipo SC e 63 gestantes saudáveis que constituíram o grupo controle (30 no 2º trimestre e 33 no 3º trimestre). Um caso do grupo SS e um caso no grupo SC evoluíram com abortamento espontâneo no primeiro trimestre.

5.1 Estado nutricional

A distribuição das gestantes portadoras de doença falciforme, de acordo com o estado nutricional pré-gestacional comparadas ao grupo controle, está apresentada nos dados da Tabela 2. O IMC pré-gestacional foi significativamente ($p < 0,001$) menor no grupo de gestantes portadoras de anemia falciforme SS quando comparadas com o grupo SC e também com o grupo controle (Gráfico 1). O baixo peso foi mais frequente no grupo SS e a obesidade no grupo controle ($p = 0,009$).

Tabela 2 - Dados antropométricos pré-gestacionais e ganho de peso ponderal, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Dados antropométricos	Grupos			p
	SS (n=26)	SC (n=23)	Controle (n=63)	
IMC pré-gestacional, Kg/m ²	20,3 (16,4 - 26,3)	22,7 (17,4 - 27,6)	23,2 (18,0 - 37,2)	<0,001 ^a
Classificação pelo IMC pré-gestacional				
Baixo peso	4 (15,4)	1 (4,4)	1 (1,6)	0,009
Eutrofia	20 (76,9)	15 (65,2)	38 (60,3)	
Sobrepeso	2 (7,7)	7 (30,4)	16 (25,4)	
Obesidade	0 (0)	0 (0)	8 (12,7)	

IMC= Índice de Massa Corporal.

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

^a SS vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p<0,05; SC vs. Controle: NS.

Gráfico 1 - Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C)

Os dados da Tabela 3 apresentam a distribuição de acordo com o estado nutricional final. O IMC final, classificado conforme a curva de Atalah et al. (1997)⁵³, foi significativamente ($p<0,001$) menor no grupo de gestantes portadoras de anemia falciforme SS quando comparadas com o grupo SC e também com o grupo controle (Gráfico 2). O baixo peso foi mais frequente no grupo SS ao final da gravidez ($p<0,001$). Quanto ao ganho de peso total, a análise demonstrou diferença entre os grupos, com ganho de peso ponderal significativamente ($p<0,001$) menor no grupo com anemia falciforme SS comparado com os grupos SC e controle (Gráfico 3).

Tabela 3 - IMC e estado nutricional final, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Dados antropométricos	Grupo ^a			p
	SS (n=25)	SC (n=22)	Controle (n=63)	
IMC final	23,1 (19,1 - 31,1)	26,1 (22,1 - 34,8)	28,5 (22,2 - 41,5)	$<0,001^b$
Classificação pelo IMC final				
Baixo peso	15 (60,0)	4 (18,2)	7 (11,1)	$<0,001$
Adequado	8 (32,0)	10 (45,5)	26 (41,3)	
Sobrepeso	2 (8,0)	5 (22,7)	14 (22,2)	
Obesidade	0	3 (13,6)	16 (25,4)	
Ganho ponderal na gestação, Kg	8,0 (-1 a 17,7)	11,9 (3,1 a 18,5)	13,7 (0,2 a 28)	$<0,001^b$

IMC= Índice de Massa Corporal.

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

^a 25 casos no grupo SS (excluído um caso de aborto) e 22 casos no grupo SC (excluído um caso de aborto).

^b SS vs. Controle: $p<0,05$; SS vs. SC: $p<0,05$; SC vs. Controle: NS.

Gráfico 2 - Índice de massa corporal (IMC) final, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C)

Gráfico 3 - Ganho ponderal materno, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle (C)

5.2 Consumo dietético

Os dados da Tabela 4 demonstram os resultados do seguimento longitudinal do consumo dietético trimestral no grupo de gestantes com doença falciforme SS.

Tabela 4 - Consumo dietético materno nos 1º, 2º e 3º trimestres gestacionais em gestantes com doença falciforme SS (n=26)

	Grupo SS		
	1º T (n=14)	2º T (n=22)	3º T (n=22)
IG no QFA, sem	13,3 (2,1)	23,1 (1,9)	33,1 (2,3)
Calorias, Kcal	1.556 (743 - 2.280)	1.518 (653 - 2.828)	1.648 (853 - 2.721)
Carboidratos			
Gramas	223 (116 - 313)	200 (95 - 440)	210 (126 - 410)
% do VET	55,5 (40,0 - 76,0)	51,7 (41,1 - 73,5)	55,8 (40,9 - 72,5)
Proteínas			
Gramas	73,8 (32,8 - 127,5)	73,2 (36,3 - 111,3)	67,5 (37,9 - 127,8)
% do VET	17,8 (10,2 - 29,7)	18,8 (10,4 - 31,5)	18,4 (10,5 - 30,9)
Lípides			
Gramas	47,3 (16,2 - 64,8)	40,0 (14,3 - 133,7)	50,4 (17,6 - 103,2)
% do VET	26,1 (13,9 - 32,9)	28,0 (15,6 - 42,6)	28,0 (14,8 - 40,0)
Fibras, g	20,3 (9,3 - 46,7)	18,0 (9,9 - 42,3)	16,4 (8,4 - 32,9)
Cálcio, mg	521,8 (106,5 - 1.427,9)	409,9 (91,0 - 1.247,5)	607,2 (91,9 - 1.974,1)
Ferro, mg	11,2 (6,5 - 20,6)	13,1 (6,7 - 17,9)	10,5 (6,0 - 25,3)
Zinco, mg	11,3 (4,0 - 23,7)	10,3 (4,5 - 25,5)	9,4 (3,3 - 21,6)
Vitamina A, mcg	754,2 (116,9 - 5.357,8)	537,5 (58,2 - 2.224,3)	446,9 (64,0 - 3.093,3)
Vitamina E, mg	6,5 (1,6 - 13,2)	5,3 (2,5 - 17,9)	5,6 (1,9 - 10,9)
Vitamina C, mg	162,2 (26,8 - 402,8)	96,6 (19,2 - 936,9)	145,2 (40,6 - 696,7)
Folatos, mcg	107,6 (49,3 - 188,8)	93,9 (56,7 - 162,3)	97,6 (35,5 - 205,0)

Dados expressos em média (SD) ou mediana (min - max).

Os resultados do seguimento longitudinal do consumo dietético trimestral no grupo de gestantes com doença falciforme SC estão demonstrados nos dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Consumo dietético materno nos 1º, 2º e 3º trimestres gestacionais em gestantes com doença falciforme SC (n=23)

	Grupo SC		
	1º T (n=14)	2º T (n=21)	3º T (n=20)
IG no QFA, sem	11,1 (2,9)	21,8 (2,8)	33,6 (2,1)
Calorias, Kcal	1.558 (951 - 2.058)	1.562 (841 - 2.440)	1.530 (835 - 2.357)
Carboidratos			
Gramas	200 (109 - 330)	223 (102 - 361)	191 (88 - 350)
% do VET	52,7 (41,1 - 64,1)	53,4 (36,9 - 69,3)	50,9 (31,9 - 61,3)
Proteínas			
Gramas	75,2 (47,5 - 103,6)	68,8 (38,2 - 113,3)	81,7 (42,6 - 149,6)
% do VET	19,7 (11,9 - 36,3)	16,6 (12,6 - 26,1)	23,4 (10,4 - 29,3)
Lípides			
Gramas	48,7 (19,1 - 68,7)	47,9 (25,9 - 105,3)	51,6 (21,8 - 71,2)
% do VET	27,6 (18,1 - 35,9)	27,1 (17,1 - 41,6)	27,8 (20,2 - 38,9)
Fibras, g	21,8 (8,9 - 42,0)	23,0 (10,7 - 33,0)	23,3 (10,4 - 50,6)
Cálcio, mg	613,6 (210,9 - 1.957,2)	575,3 (88,1 - 1.086,9)	590,6 (112,0 - 1.558,4)
Ferro, mg	11,3 (7,3 - 13,3)	10,1 (6,0 - 18,4)	14,3 (6,2 - 21,5)
Zinco, mg	11,4 (4,2 - 18,6)	9,2 (0,8 - 17,2)	13,6 (3,4 - 25,9)
Vitamina A, mcg	668,6 (264,5 - 3.080,7)	575,0 (170,6 - 1.926,2)	729,9 (249,5 - 2.440,8)
Vitamina E, mg	7,0 (4,3 - 11,2)	5,3 (2,1 - 11,5)	9,5 (3,4 - 14,1)
Vitamina C, mg	117,1 (39,4 - 361,4)	85,1 (13,5 - 315,3)	108,6 (14,2 - 291,0)
Folatos, mcg	122,9 (77,0 - 190,6)	99,3 (28,8 - 169,2)	130,6 (76,2 - 213,8)

Dados expressos em média (SD) ou mediana (min - max).

Na avaliação dos resultados referentes ao consumo dietético de macronutrientes no 2º trimestre gestacional, não foram encontradas diferenças significativas no total de calorias ingeridas, no consumo de carboidratos, lípides nem no consumo de fibras. Observa-se menor consumo de proteínas ($p=0,004$) nas gestantes portadoras de anemia falciforme (SS e SC) em relação ao grupo controle, conforme os dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Consumo dietético materno de macronutrientes no 2º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

	Grupos			p
	SS (n=22)	SC (n=21)	Controle (n=30)	
IG no QFA, sem	11,1 (2,9)	21,8 (2,8)	21,9 (3,2)	0,202
Calorias				
Kcal	1.518 (653 - 2.828)	1.562 (841 - 2.440)	1.694 (955 - 3.577)	0,165
Carboidratos				
Gramas	200 (95 - 440)	223 (102 - 361)	220 (115 - 643)	0,403
% do VET	51,7 (41,1 - 73,5)	53,4 (36,9 - 69,3)	51,3 (40,3 - 72,0)	0,491
Proteínas				
Gramas	73,2 (36,3 - 111,3)	68,8 (38,2 - 113,3)	95,7 (53,7 - 143)	0,004 ^a
% do VET	18,8 (10,4 - 31,5)	16,6 (12,6 - 26,1)	20,0 (11,6 - 33,4)	0,066
Lípides				
Gramas	40,0 (14,3 - 133,7)	47,9 (25,9 - 105,3)	54,9 (26,4 - 117,5)	0,235
% do VET	28,0 (15,6 - 42,6)	27,1 (17,1 - 41,6)	27,6 (16,4 - 39,1)	0,861
Fibras, g				
Gramas	18,0 (9,9 - 42,3)	23,0 (10,7 - 33,0)	21,0 (13,0 - 37,8)	0,094

IG= Idade gestacional; QFA= Questionário de frequência alimentar.

Dados expressos em média (SD) ou mediana (min - max).

^a SS vs. Controle: $p<0,05$; SC vs. Controle: $p<0,05$; SS vs. SC: $p=NS$.

Com relação ao consumo dietético de micronutrientes no 2º trimestre gestacional, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no consumo de vitaminas, ferro e zinco (Tabela 7). Observa-se consumo inadequado, abaixo das recomendações, para cálcio entre as gestantes portadoras de anemia falciforme dos grupos SS e SC quando comparadas ao grupo controle ($p=0,021$).

Tabela 7 - Consumo dietético materno de micronutrientes no 2º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

	Grupos			p
	SS (n=22)	SC (n=21)	Controle (n=30)	
Cálcio, mg	409,9 (91,0 - 1.247,5)	575,3 (88,1 - 1.086,9)	747,6 (166,0 - 1.208,0)	0,021 ^a
Ferro, mg	13,1 (6,7 - 17,9)	10,1 (6,0 - 18,4)	12,2 (7,2 - 25,0)	0,177
Zinco, mg	10,3 (4,5 - 25,5)	9,2 (0,8 - 17,2)	13,0 (4,5 - 22,0)	0,103
Vitamina A, mcg	537,5 (58,2 - 2.224,3)	575,0 (170,6 - 1.926,2)	897,4 (242,8 - 6.330,5)	0,075
Vitamina E, mg	5,3 (2,5 - 17,9)	5,3 (2,1 - 11,5)	6,7 (2,5 - 24,7)	0,102
Vitamina C, mg	96,6 (19,2 - 936,9)	85,1 (13,5 - 315,3)	150,6 (32,0 - 656,6)	0,078
Folatos, mcg	93,9 (56,7 - 162,3)	99,3 (28,8 - 169,2)	125,6 (51,7 - 316,8)	0,072

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

^a SS vs. Controle: $p<0,05$; SC vs. Controle: $p=NS$; SS vs. SC: $p=NS$.

Na avaliação dos resultados referentes ao consumo dietético materno no 3º trimestre gestacional, verifica-se que o QFCA foi aplicado, em idade gestacional mais avançada no grupo controle, quando comparado aos grupos SS e SC ($p=0,031$). Na análise do total de calorias ingeridas, observa-se menor ingestão calórica no grupo SC quando comparado ao grupo controle ($p=0,037$). A proporção do consumo de proteínas foi significativamente menor ($p=0,010$) no grupo de gestantes com doença falciforme do tipo SS quando comparada aos outros grupos. E quanto ao consumo de fibras, verifica-se baixa ingestão ($p=0,036$) no grupo de gestantes com doença falciforme do tipo SS comparado ao grupo SC (Tabela 8).

Tabela 8 - Consumo dietético materno no 3º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

	Grupos			p
	SS (n=22)	SC (n=20)	Controle (n=33)	
IG no QFA, sem	33,1 (2,3)	33,6 (2,1)	35,0 (3,0)	0,031 ^a
Calorias, Kcal	1.648 (853 - 2.721)	1.530 (835 - 2.357)	1.829 (1.304 - 3.823)	0,037 ^b
Carboidratos				
Gramas	210 (126 - 410)	191 (88 - 350)	228,1 (129,3 - 464,5)	0,125
% do VET	55,8 (40,9 - 72,5)	50,9 (31,9 - 61,3)	48,9 (38,4 - 73,4)	0,097
Proteínas				
Gramas	67,5 (37,9 - 127,8)	81,7 (42,6 - 149,6)	92,8 (51,6 - 253,3)	0,020 ^a
% do VET	18,4 (10,5 - 30,9)	23,4 (10,4 - 29,3)	22,0 (9,3 - 31,9)	0,010 ^c
Lípides				
Gramas	50,4 (17,6 - 103,2)	51,6 (21,8 - 71,2)	58,3 (38,4 - 121,0)	0,090
% do VET	28,0 (14,8 - 40,0)	27,8 (20,2 - 38,9)	28,9 (15,1 - 36,7)	0,626
Fibras, g	16,4 (8,4 - 32,9)	23,3 (10,4 - 50,6)	18,4 (6,7 - 36,0)	0,036 ^d

IG= Idade gestacional; QFA= Questionário de frequência alimentar.

Dados expressos em média (SD) ou mediana (min - max).

^a SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p=NS.

^b SS vs. Controle: p=NS; SC vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p=NS.

^c SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p<0,05.

^d SS vs. Controle: p=NS; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p<0,05.

Os dados da Tabela 9 demonstram o consumo dietético de micronutrientes no 3º trimestre gestacional. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no consumo de cálcio, ferro e zinco. Destaca-se ingestão inadequada, abaixo da recomendada para vitamina A no grupo de gestantes com doença falciforme tipo SS comparada com o controle e ingestão inadequada para vitaminas E e folatos no grupo SS comparada com o grupo SC e controle.

Tabela 9 - Consumo dietético materno de micronutrientes no 3º trimestre gestacional, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

	Grupos			p
	SS (n=22)	SC (n=20)	Controle (n=33)	
Cálcio, mg	607,2 (91,9 - 1.974,1)	590,6 (112,0 - 1.558,4)	734,4 (244,0 - 1.726,0)	0,117
Ferro, mg	10,5 (6,0 - 25,3)	14,3 (6,2 - 21,5)	12,7 (6,0 - 42,2)	0,468
Zinco, mg	9,4 (3,3 - 21,6)	13,6 (3,4 - 25,9)	13,0 (4,0 - 55,7)	0,063
Vitamina A, mcg	446,9 (64,0 - 3.093,3)	729,9 (249,5 - 2.440,8)	939,9 (231,6 - 5.149,6)	0,005 ^a
Vitamina E, mg	5,6 (1,9 - 10,9)	9,5 (3,4 - 14,1)	6,7 (3,0 - 20,2)	0,007 ^b
Vitamina C, mg	145,2 (40,6 - 696,7)	108,6 (14,2 - 291,0)	128,8 (49,6 - 548,7)	0,417
Folatos, mcg	97,6 (35,5 - 205,0)	130,6 (76,2 - 213,8)	136,6 (69,9 - 400,1)	0,053

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

^a SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p=NS.

^b SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p<0,05.

5.3 Complicações maternas

Nos dados da Tabela 10, verifica-se a distribuição dos diagnósticos maternos durante o pré-natal, de acordo com os grupos de gestantes portadoras de doença falciforme do tipo SS e SC. A rotura prematura de membranas foi significativamente mais frequente no grupo SC.

Tabela 10 - Complicações maternas no pré-natal, de acordo com os grupos de gestantes portadoras de doença falciforme do tipo SS e SC

Complicações	Grupo		p
	SS (n=26)	SC (n=23)	
Da doença falciforme			
Crise algica	15 (57,7)	10 (43,5%)	0,480
Aloimunização	10 (38,5)	5 (21,7)	0,339
Transfusão de sangue no pré-natal	8 (30,8)	2 (8,7)	0,008
Infecção urinária	8 (30,8)	4 (17,4)	0,451
Infecção pulmonar	9 (34,6)	2 (8,7)	0,070
Transfusão de sangue no parto e pós-parto	5 (19,2)	3 (13,0)	0,707
Plaquetopenia (<100 mil/mm ³)	2 (7,7)	5 (21,7)	0,230
Necrose em cabeça de fêmur	2 (7,7)	1 (4,3)	1,0
Tromboembolismo pulmonar	2 (7,7)	0 (0)	0,491
Hipertensão pulmonar	2 (7,7)	0 (0)	0,491
Colelitíase	0 (0)	2 (8,7)	0,215
Síndrome torácica	1 (3,8)	1 (4,3)	1,0
Nefropatia	1 (3,8)	0 (0)	1,0
Úlcera em membro inferior	1 (3,8)	0 (0)	1,0
Sequestro esplênico	0 (0)	1 (4,3)	0,469
Púrpura trombocitopênica trombótica	0 (0)	1 (4,3)	0,469
Osteomielite	0 (0)	1 (4,3)	0,469
Intercorrências clínicas			
Hipertensão arterial crônica	2 (7,7)	1 (4,3)	1,0
Hipotireoidismo	2 (7,7)	0 (0)	0,491
Hepatite C	2 (7,7)	0 (0)	0,491
Epilepsia	1 (3,8)	0 (0)	1,0
Tromboflebite	1 (3,8)	0 (0)	1,0
Esquistossomose	0 (0)	1 (4,3)	0,469
Intercorrências obstétricas			
Pré-eclâmpsia	4 (15,7)	3 (13,0)	1,0
Pré-eclâmpsia superajuntada	0 (0)	2 (8,7)	0,215
Rotura prematura de membranas	0 (0)	3 (13,0)	0,096
Diabetes melito gestacional	1 (3,8)	1 (4,3)	1,0

Dados expressos em n (%).

Na Tabela 11, verificam-se os dados referentes aos resultados de exames laboratoriais realizados no período antenatal em gestantes portadoras de doença falciforme do tipo SS, SC e grupo controle. As taxas de hemoglobina e hematócrito foram significativamente mais baixas nos grupos com doença falciforme SS e SC quando comparadas ao grupo controle. Os níveis de leucócitos estavam significativamente mais elevados nos grupos com a doença em comparação ao grupo controle. Com relação à taxa de plaquetas, observa-se significativo aumento no grupo com doença tipo SS comparado aos outros grupos.

Tabela 11 - Resultados de exames laboratoriais nos grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Exame	Grupo			p
	SS (n=26)	SC (n=23)	Controle (n=63)	
Hemoglobina, g/dL	7,7 (5,8 - 9,5)	9,8 (6,5 - 11,5)	12,2 (11,2 - 14,7)	<0,001 ^a
Hematócrito, %	22,5 (16,7 - 28,6)	28,2 (19,2 - 36,4)	36,3 (32,7 - 41,3)	<0,001 ^a
Leucócitos, n x 10 ³ /mL	16,9 (3,5 - 31,9)	12,4 (4,9 - 24,2)	9,3 (5,5 - 14,5)	<0,001 ^a
Plaquetas, n x 10 ³ /mL	322 (36 - 896)	176 (59 - 561)	225 (158 - 357)	0,010 ^b

Dados expressos em mediana (min - max).

^a SS vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p<0,05, SC vs. Controle: p<0,05.

^b SS vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p<0,05, SC vs. Controle: p=NS.

A Tabela 12 demonstra a distribuição dos dados de complicações do parto, de acordo com os grupos de gestantes com doença falciforme do tipo SS, SC e grupo controle. Das complicações analisadas, observa-se sofrimento fetal mais frequente em gestantes portadoras de doença falciforme SS quando comparadas com o grupo controle.

Tabela 12 - Complicações no parto e pós-parto, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Complicações	Grupo			p
	SS (n=25)	SC (n=22)	Controle (n=63)	
Sufrimento fetal	9 (36,0)	3 (13,6)	8 (12,7)	0,032 ^a
Apresentação pélvica	2 (8,0)	0 (0)	1 (15,9)	0,170
Eclâmpsia	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0,180
Síndrome HELLP	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	0,133
Crise algica pós-parto	2 (8,0)	2 (9,1)	0 (0)	0,061
Infecção pós-parto	2(8,0)	1 (4,5)	0 (0)	0,097
Morte materna	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0,180

Dados expressos em n (%).

^a SS vs. SC: p=NS; SS vs. Controle: p=0,018; SC vs. Controle: p=NS.

5.4 Resultados perinatais

Na distribuição dos resultados perinatais verifica-se idade gestacional no parto significativamente menor nos grupos de gestantes com doença falciforme tipo SS e SC ($p<0,001$) quando comparada ao grupo controle. Observa-se maior proporção de parto vaginal no grupo controle quando comparada ao grupo SS. Quanto ao peso dos recém-nascidos, verifica-se peso ao nascer significativamente menor ($p<0,001$) no grupo com doença falciforme tipo SS em relação aos outros grupos, bem como frequência significativamente maior de recém-nascidos com peso < 2.500 g no grupo com doença SS ($p<0,001$) e recém-nascidos classificados como pequenos para a idade gestacional no grupo de gestantes portadoras de doença falciforme SS quando comparados aos outros grupos ($p<0,001$). Com relação aos índices de Apgar, foi observada maior proporção de índice abaixo do mínimo 7 no 1º minuto, no grupo de gestantes com doença falciforme do tipo SS comparado ao grupo controle ($p=0,001$). Observou-se também proporção significativamente menor ($p=0,029$) de recém-nascidos vivos no grupo com doença falciforme tipo SS comparada aos outros grupos (Tabela 13).

Tabela 13 - Resultados perinatais, de acordo com os grupos estudados: gestantes com doença falciforme SS, SC e grupo controle

Parâmetro	Grupo			p
	SS	SC	Controle	
Total de partos	n=25	n=22	n=63	
IG no parto, semanas	37,4 (25,6 - 39,3)	37,9 (25,7 - 40,1)	39,9 (36,0 - 41,3)	<0,001 ^a
Prematuridade (<37sem)	10 (40,0)	5 (22,7)	2 (3,2)	<0,001 ^a
Tipo de parto				
Cesárea	21 (84,0)	18 (81,8)	37 (58,7)	0,024 ^b
Vaginal	4 (16,0)	4 (18,2)	26 (41,3)	
Total de RN	n=26	n=22	n=63	
Peso do RN, g	2.220 (292 - 3.390)	2.865 (378 - 3.820)	3.220 (2.450 - 4.520)	<0,001 ^c
Peso do RN<2.500g	18 (69,2)	7 (31,8)	1 (1,6)	<0,001 ^c
RN-PIG	16 (61,5)	6 (27,3)	3 (4,8)	<0,001 ^c
Apgar de 1º min<7	8 (30,8)	3 (13,6)	2 (3,2)	0,001 ^b
Apgar de 5º min<7	1 (3,8)	2 (9,1)	0 (0)	0,071
Resultado perinatal				
Natimorto	1 (3,8)	1 (4,5)	0	0,029 ^b
Neomorto	2 (7,7)	1 (4,5)	0	
Vivo	23 (88,5)	20 (90,9)	63 (100)	

IG= Idade gestacional; RN= recém-nascido; PIG=pequeno para idade gestacional.

Dados expressos em mediana (min - max) ou n (%).

^a SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p=NS.

^b SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p=NS; SS vs. SC: p=NS.

^c SS vs. Controle: p<0,05; SC vs. Controle: p<0,05; SS vs. SC: p<0,05.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou caracterizar o estado nutricional, bem como o consumo dietético, de gestantes portadoras de doença falciforme e investigar os resultados adversos maternos e perinatais. O estado nutricional da gestante portadora de doença falciforme é pouco estudado. Na literatura, encontram-se muitos estudos realizados em crianças e adultos. Dos estudos encontrados referentes ao estado nutricional de indivíduos com doença falciforme, muitos constataam associação da doença com maior prevalência de desnutrição e restrição do crescimento^{9, 119, 120}.

O metabolismo de crianças com doença falciforme é muito acelerado em função da hemólise crônica, da anemia e de fenômenos vaso-oclusivos. O mesmo se espera no período gestacional, pois ainda que, em períodos sem crise ou complicações, as necessidades de proteína, energia e minerais sejam elevadas¹²¹. O crescimento e o desenvolvimento infantil são indicadores de saúde da criança imprescindíveis na avaliação de pacientes com doença falciforme (SS). Na gestação, o crescimento fetal é o indicador da adequada oferta de nutrientes pela placenta, e isso estará relacionado com as condições nutricionais do organismo materno.

Outros fatores podem influenciar o metabolismo materno. Dependendo do genótipo da doença falciforme, haverá maior grau de catabolismo e tendência às complicações secundárias à doença. Além do aumento da demanda metabólica decorrente de maior demanda de

proteínas corporais, glicose, lipídeos e taxa metabólica basal, a desnutrição associada à anemia falciforme pode estar relacionada com a relativa hipofagia, descrita por alguns autores ^{2, 4, 7, 91}. O aumento da demanda metabólica deve ser compensado pela alimentação, a fim de manter a massa celular corporal ².

Estudo realizado com crianças brasileiras mostra que pacientes homozigotos SS apresentam maior déficit na estatura, progressivo com a idade, comparados a indivíduos com hemoglobinas traço (AS) e normal (AA) ^{121, 122}. Estudos realizados no Caribe, América Latina, Estados Unidos da América e África relatam que indivíduos com doença falciforme apresentam déficits de crescimento na infância ². Na Jamaica, estudo tipo coorte mostra que crianças portadoras de doença falciforme apresentam peso e altura significativamente menores comparados com o padrão de referência NCHS a partir de 3 meses de idade ²⁰. A deficiência de crescimento e o atraso da maturação são considerados problemas crônicos em crianças com doença falciforme tipo SS, capazes de alterar o estado nutricional. Na análise da casuística de Zemel et al. (2007) ¹⁸, verifica-se diminuição do desenvolvimento de peso, altura e índice de massa corporal em 84% dos indivíduos com doença falciforme. Esses aspectos importantes não vêm sendo devidamente estudados no período gestacional.

Com relação aos dados de avaliação nutricional, evidenciou-se neste estudo menor IMC pré-gestacional em gestantes portadoras de doença falciforme tipo SS, comparado com gestantes sem comorbidades. A mesma

análise foi realizada no estudo de Thame et al., 2011²⁹ e observam menor IMC na primeira consulta pré-natal comparado com o grupo controle.

Confrontando os dados de ganho de peso ponderal, esta pesquisa constatou que gestantes portadoras de doença falciforme tipo SS apresentaram ganho de peso total abaixo do preconizado pelo IOM (IOM, 2009). O estudo de Thame et al. (2011)²⁹ também mostra este resultado nas gestantes estudadas com doença falciforme SS. O ganho de peso total, quando insuficiente, está associado a complicações gestacionais, desfechos desfavoráveis para mães e fetos. Dentre os principais: baixo peso ao nascer (<2.500g), prematuridade, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e parto cirúrgico^{59, 60, 61}.

Como a maioria das gestantes com doença falciforme analisadas no presente estudo iniciou a gestação com menor peso comparado ao grupo controle, os achados indicaram que essa condição seja característica da própria doença, dificultando ainda mais o ganho de peso ponderal total na gestação. Comparando a literatura com este estudo, a análise dos artigos sugere que a deficiência do estado nutricional encontrada na infância pode percorrer até a fase adulta, bem como durante a gestação de mulheres portadoras da doença falciforme, o que dificulta ainda mais o tratamento da doença, pois as complicações tornam-se mais graves.

É sabido que, durante a gravidez, há maior metabolismo basal materno, frente às adaptações do organismo, o que aumenta a necessidade de energia e nutrientes nesse período^{46, 78, 79}. Já a gestante portadora de doença falciforme requer maior demanda energética não só pela gestação,

mas também pela doença e suas complicações. Apesar dos requerimentos serem aumentados, não existe recomendações nutricionais específicas na gestação em portadoras de doenças falciformes.

O consumo dietético de macro e micronutrientes é relatado em crianças, adolescentes e adultos portadores de doença falciforme. Na literatura, não há estudos em gestantes. O primeiro estudo sobre consumo dietético com crianças mostra que aumentar a ingestão de proteínas e, conseqüentemente, de energia, pode melhorar o estado clínico e o crescimento daquelas portadoras de doença falciforme ²⁵. Isso também é confirmado por Badaloo et al., em 1989 ⁹¹, que demonstram necessidades aumentadas de energia e proteínas em adultos com HbSS. Kawchak et al. (2007) ¹²³ analisam a adequação da ingestão dietética de crianças e adolescentes com doença falciforme. Os autores verificam ingestão energética abaixo do ideal, particularmente, em crianças com 4 anos de idade e chamam a atenção para o declínio da quantidade ingerida de fibras, proteínas e alguns micronutrientes ao longo do tempo. O presente estudo verificou menor consumo de proteínas nas gestantes com doença falciforme SS e SC nos 2º e 3º trimestres. E o menor consumo energético foi detectado nas gestantes com doença falciforme SC no 3º trimestre.

Mesmo sabendo que a demanda de energia e de proteínas é maior durante a gravidez e fase de crescimento, não há recomendações específicas de suplementação nas portadoras de doença falciforme ⁹⁰. O aumento do gasto energético é desencadeado não só pelo metabolismo proteico acelerado, mas também pela necessidade de compensação

cardíaca, o que pode justificar o aumento da demanda energética e proteica nessa população ^{39, 90}.

As deficiências de proteína e de energia são definidas como complicações da doença falciforme tipo SS. É observado que mesmo com estimativas adequadas de consumo dietético, a demanda não é suficiente para indivíduos portadores da doença, prejudicando o crescimento e o desenvolvimento normais. Como o consumo energético não é suficiente pode ser que essa população tenha necessidade de se alimentar em quantidade, além da definida pela taxa do metabolismo basal.

Quanto aos micronutrientes, a deficiência está relacionada com a morbimortalidade materna e fetal ⁹⁴. Observa-se associação da doença falciforme SS com zinco, ácido fólico e vitamina E. A vitamina D também tem sido analisada, em razão de sua possível associação com o desenvolvimento ósseo abaixo do normal em portadores de doença falciforme tipo SS ⁹⁰. Kawchak et al. (2007) ¹²³ chamam a atenção para o declínio da quantidade ingerida de cálcio, zinco, vitaminas E e C ao longo do tempo em crianças com doença falciforme.

Mulheres na gestação têm maior necessidade de cálcio pelas exigências do feto, sobretudo no 3º trimestre, quando acontece a mineralização óssea ⁹⁵. A ingestão dietética de cálcio analisada no estudo de Kawchak et al. (2007) ¹²³ com crianças e adolescentes portadoras de doença falciforme apresenta declínio da ingestão entre os 3 anos de idade até a adolescência. No presente estudo, verificou-se menor consumo de

cálcio nas gestantes com doença falciforme SS no 2º trimestre comparado aos outros grupos.

Durante a gestação, o ferro é essencial para prover a capacidade de transporte de oxigênio pela hemoglobina. Sua necessidade é aumentada a partir do 2º trimestre até o final da gravidez em razão de maior exigência de oxigênio da mãe e do feto ^{96, 97}. Embora o presente estudo não tenha verificado diferença estatisticamente significativa com relação à ingestão dietética de ferro entre os grupos; na literatura, encontram-se estudos com dosagens séricas que devem ser consideradas. Estudos da Índia e da Nigéria descrevem baixos estoques de ferro na medula óssea, de 36% – 67%, em pacientes com anemia falciforme ^{90, 99, 124}. Em contrapartida, Vinchinsky et al. (1981) ⁹⁸ relatam que, apenas 16% dos pacientes com a doença não transfundidos nos Estados Unidos da América, não evidenciam deficiência de ferro. Essa diferença pode ser atribuída ao desenvolvimento do país: o baixo nível socioeconômico dos países em desenvolvimento pode ser associado com ingestão dietética insuficiente de ferro. A deficiência de ferro em portadores de doença falciforme nos Estados Unidos da América é o menor problema, pois o excesso de ferro é muito frequente em pacientes que recebem transfusão de sangue ^{125, 90}. Na análise de Claster et al. (2009) ¹²⁶ com crianças portadoras de doença falciforme cronicamente transfundidas, os autores relatam que a sobrecarga de ferro parece desempenhar papel menos importante comparado com as alterações causadas pelas deficiências de vitaminas. Apesar de o ferro ser considerado importante componente das células vermelhas, seu excesso pode contribuir

para a produção de radicais livres que levam à peroxidação de lipídeos, lesão grave de membranas e piora da hemólise em pacientes com doença falciforme SS^{127, 128, 129}. Para alguns autores, elevados volumes de transfusão estão significativamente mais associados com a sobrecarga de ferro hepático do que com marcadores séricos de ferro¹²⁵.

O zinco é elemento necessário para a reprodução, diferenciação celular, crescimento, desenvolvimento e reparo de tecidos e imunidade. Durante a gravidez, a deficiência de zinco está relacionada com aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal, nascimento pré-termo, pré-eclâmpsia, prejuízo na função dos linfócitos T, anormalidades congênitas e prejuízo imunológico fetal⁹⁷. Muitas dessas complicações estão associadas à doença falciforme⁷³. Pela primeira vez, Prasad et al. (1975)¹⁰⁰ relatam que pacientes com doença falciforme tipo SS apresentam baixos níveis séricos de zinco, queda de cabelo e aumento de sua excreção urinária comparados com o grupo controle. Uma complicação comum dessa população é a dificuldade de cicatrização, causada por úlceras crônicas de perna. Kawchak et al. (2007)¹²³ identificam declínio anual de ingestão de zinco em crianças com doença falciforme entre 3 anos de idade.

Muitos pesquisadores relatam anomalias em portadores de anemia falciforme relacionadas com deficiência de zinco, como déficit do crescimento e que essa condição pode ser melhorada com a suplementação de zinco^{100, 130}. A suplementação de zinco é utilizada a fim de diminuir o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias e aumentar os níveis de proteínas anti-inflamatórias^{90, 101}. No presente estudo, não se observou diferença

estatisticamente significativa entre os grupos na ingestão de zinco; embora, nas gestantes com doença falciforme SS, os valores estivessem abaixo do recomendado. A análise sugere que a ingestão inadequada pode contribuir para o déficit de crescimento fetal.

O ácido fólico (folatos) é vitamina imprescindível na gravidez porque desempenha papel fundamental no processo de multiplicação celular, participando do aumento do número de eritrócitos, volume uterino, crescimento da placenta e do feto. Durante o 1º trimestre de gravidez, a suplementação periconcepcional é fundamental para reduzir o risco de ocorrência de defeitos do tubo neural fetal^{102, 103}.

Na gestação, a demanda de ácido fólico é aumentada para o crescimento fetal e desenvolvimento de tecidos maternos, e muitas mulheres são susceptíveis a desenvolver deficiência dessa vitamina. Crianças e adultos com doença falciforme SS podem apresentar deficiência de folatos pelo aumento crônico da hematopoiese e frequentemente, suplementos de ácido fólico são prescritos^{131, 132, 133}. A deficiência de folatos é observada em mais de metade das crianças com doença falciforme SS em dois estudos. Apesar da suplementação recomendada, são encontrados níveis séricos de folatos abaixo da referência em 15% das crianças com doença falciforme SS^{134, 135}. A análise dos níveis de folatos dosados no estudo de Claster et al. (2009)¹²⁶ mostra deficiência de folatos em um terço das crianças com doença falciforme estudadas. Os pacientes do estudo de Claster et al. (2009)¹²⁶ são orientados quanto à suplementação, mas a adesão não é avaliada. Nesse caso, a deficiência de folatos pode ser associada ao não

cumprimento das orientações, má alimentação ou má absorção. O presente estudo não possui dosagens séricas de micronutrientes, talvez seja interessante realizar nova pesquisa com esse tipo de análise. A análise de Kawchak et al. (2007) ¹²³ mostra baixa ingestão dietética de folatos em crianças e adolescentes com doença falciforme, e os autores afirmam que a suplementação recomendada pode não ser suficiente. Todas as gestantes deste estudo foram suplementadas durante o pré-natal. Embora a análise da ingestão de folatos não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, todos os grupos estudados tiveram ingestão insuficiente e a menor ingestão foi no grupo com doença falciforme SS. Estes resultados permitem afirmar que folatos provenientes apenas da alimentação não são suficientes para garantir ingestão adequada e reforçam a importância da suplementação.

A vitamina A é importante nos períodos de proliferação, rápida diferenciação celular e período neonatal, além de influenciar o crescimento, desenvolvimento fetal e bom funcionamento da visão. Na doença falciforme, a deficiência de vitamina A é associada com o aumento de hospitalizações, déficit de crescimento e baixo nível de hemoglobina ¹³⁶. Kawchak et al. (2007) ¹²³ analisam a ingestão de vários micronutrientes em crianças portadoras de doença falciforme e observam menor ingestão de vitamina A, a partir dos 9 anos de idade, constatando menor ingestão em adolescentes. O presente estudo verificou que as gestantes com doença falciforme tipo SS ingeriram menor quantidade de vitamina A, comparado com gestantes sem comorbidades. No estudo de Claster et al. (2009) ¹²⁶, os autores estudam

crianças com doença falciforme cronicamente transfundidas, e os resultados mostram que mais da metade delas apresentam deficiência de vitamina A (73,7%). Os estudos que mensuram baixos níveis de vitamina A em portadores de HbSS não são suficientes para afirmar que a suplementação garante benefício clínico⁹⁰.

Na gestação, a relação de ingestão dietética de vitamina C vem sendo explorada em razão do estresse oxidativo. Considera-se que a vitamina C tenha papel importante na eliminação de espécies reativas de oxigênio tóxico, produzido abundantemente durante a gestação¹³⁷. A vitamina C é proposta como primeiro mecanismo de defesa para danos oxidativos em mulheres com pré-eclâmpsia^{138, 139, 140}. Na doença falciforme, Ohnishi et al. (2000)¹⁴¹ relatam que a administração de vitamina C em células vermelhas falciformes in vitro inibe a formação de células densas. Outros relatos na literatura propõem que a vitamina C previne a desnaturação da hemoglobina, formação de células falciformes e normaliza alterações hemodinâmicas^{90, 142, 143}. No estudo de Claster et al. (2009)¹²⁶, mais da metade das crianças com doença falciforme cronicamente transfundidas apresentam deficiência de vitamina C (56,7%). Quanto à ingestão dietética, no estudo de Kawchak et al. (2007)¹²³, observa-se diminuição fortemente negativa no consumo de vitamina C em adolescentes. Os autores notam que a ingestão de vitamina C diminui ao longo dos anos em crianças a partir do 1º ano de vida¹²³. Neste estudo, a ingestão dietética de vitamina C das gestantes portadoras de doença falciforme foi considerada suficiente entre os grupos.

Com relação à vitamina D, um dos estudos mostra que 65% das crianças e adolescentes com doença falciforme SS analisadas apresentam baixos níveis séricos de vitamina D comparado com crianças africo-americanas saudáveis em razão da alimentação pobre em vitamina D e cálcio ¹⁴⁴. A deficiência de vitamina D está relacionada com a diminuição da densidade óssea em pacientes com doença falciforme ¹⁴⁵. Claster et al. (2009) ¹²⁶ estudam crianças portadoras de doença falciforme cronicamente transfundidas e mostram que mais da metade apresentam deficiência de vitamina D (74,4%). Outra pesquisa, realizada por Kawchak et al. (2007) ¹²³, confirma baixa ingestão de vitamina D em crianças com doença falciforme SS, contribuindo para a deficiência dessa vitamina. Os autores acreditam que as preferências alimentares de acordo com a cultura e a incidência de intolerância à lactose podem contribuir para a restrição da ingestão diária de produtos enriquecidos com vitamina D. Na casuística do presente estudo, não foi realizada análise de vitamina D e consideram-se necessários mais estudos não só relativos à ingestão dietética, mas também à dosagem sérica.

Quanto à vitamina E, considerada antioxidante biológico por manter a integridade das membranas celulares que possuem ácidos graxos poli-insaturados ^{79, 105}, a hipótese com relação aos portadores de HbSS é que a vitamina pode proteger as hemácias inibindo a hemólise ⁹⁰. Níveis adequados de vitamina E podem reduzir dano oxidativo e crises vaso-oclusivas causadas pelas células falciformes ¹⁴⁶. A capacidade antioxidante da vitamina E na doença falciforme SS piora com a transfusão crônica,

possivelmente relacionada com a sobrecarga de ferro ¹⁴⁷. Na análise de Kawchak et al. (2007) ¹²³ identificam baixa ingestão de vitamina E em crianças e adolescentes com doença falciforme, o que contribui para a deficiência nutricional dessa vitamina nessa população. Essa pesquisa constatou ingestão de vitamina E abaixo do recomendado em gestantes com doença falciforme SS no terceiro trimestre. As pesquisas que relatam baixos níveis de vitamina E em portadores de doença falciforme também não são suficientes para afirmar que a suplementação garante benefício clínico ⁹⁰.

Muitos estudos de consumo dietético em crianças com anemia falciforme sugerem que o crescimento deficiente, bem como outras alterações clínicas da doença, seja multifatorial e que a carência de nutrientes seja, provavelmente, em razão da inadequada ingestão, sobretudo na adolescência ^{123, 126}. Houve alguns casos de desnutrição materna neste estudo. É sabido que esta condição nutricional traz uma série de complicações intrauterinas, refletindo nos elevados índices de morbidade e mortalidade infantil.

O baixo consumo de nutrientes entre gestantes com doença falciforme indica necessidade de suporte nutricional mais adequado. É preciso observar não só o consumo dietético, mas também os fatores socioeconômicos e estilo de vida. Muitos fatores podem contribuir para a baixa ingestão alimentar, como clima (temperaturas elevadas), período de hospitalização e de complicações como febre, crises álgicas, presença de infecções, falta de orientação nutricional. Essas condições desfavoráveis influenciam negativamente o estado nutricional dessa população ^{92, 123}.

Embora os estudos sobre nutrição na gestação na doença falciforme, especificamente, sobre consumo dietético sejam insuficientes, afirma-se, de modo geral, que o estado nutricional e as deficiências nutricionais maternas contribuem para aumento da morbimortalidade, como complicações graves que incluem: infecções, deficiência de cicatrização de feridas, falência respiratória, insuficiência cardíaca, diminuição da síntese de proteínas com produção de metabólitos anormais, diminuição da filtração glomerular e da produção de suco gástrico em casos de gestantes com desnutrição ⁴⁴.

A gravidade das complicações maternas varia conforme a doença. Um dos principais fatores que controlam a expressão clínica é o genótipo da doença falciforme. Pacientes com hemoglobinopatia HbSS apresentam sintomas mais graves, e as com a doença HbSC apresentam complicações menos severas ¹⁴⁸. A gravidez está associada ao aumento da incidência de crises álgicas, infecções, complicações pulmonares, eventos tromboembólicos e sangramentos pré-parto, mesmo em mulheres que tiveram apenas alguns sintomas da doença ^{148, 149}.

Este estudo demonstrou que as complicações maternas são frequentes na doença falciforme. É preciso considerar os resultados de maior proporção de pneumonia e de infecção do trato urinário nas gestantes com doença falciforme tipo SS. No estudo de Villers et al. (2008) ⁷⁴, que analisa o maior conjunto de dados sobre doença falciforme e incluiu 18.000 partos, das complicações analisadas observam-se risco aumentado para pneumonia (OR=9,8; IC 95%: 8,0 a 12,0) e infecção do trato geniturinário (OR=2,3; IC 95%: 1,9 a 2,7) em gestantes com doença falciforme. Nomura

et al. (2010) ⁷⁰ também verificam maior frequência de infecção urinária na casuística de portadoras de doença falciforme. Outras taxas de infecção pulmonar são apresentadas em estudo da Arábia Saudita, com 11% das gestantes portadoras de doença falciforme acometidas por infecções pulmonares ⁷⁵ e, em estudo realizado no Bahrain, Rajab et al. (2006) ¹⁵⁰, que relatam a pneumonia em 2,1% dos casos.

As condições clínicas envolvendo coração e pulmão são mais comuns entre gestantes portadoras de doença falciforme. Estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2008, relata que mulheres com vasculopatias não inflamatórias (doença falciforme, hipertensão pulmonar primária e esclerose sistêmica) apresentam maior risco para desordens hipertensivas como pré-eclâmpsia ¹⁵¹. Isso pode explicar o resultado da casuística do estudo de Barfield et al. (2010) ¹¹⁰, que observa maior frequência de pré-eclâmpsia em gestantes com doença falciforme. A análise deste estudo não mostra diferença estatisticamente significativa para pré-eclâmpsia entre os grupos.

A crise algica, complicação muito comum da doença falciforme, é observada em 61,7% das gestantes com a doença no estudo de Silva-Pinto et al. (2014) ¹⁰⁷, considerando gestantes com doença tipo SS, SC e S-beta. Esse dado é semelhante ao observado neste estudo que verificou que mais da metade das gestantes com doença falciforme tipo SS apresentaram crise algica (57,7%).

Quanto à transfusão de sangue, outra complicação da doença, Silva-Pinto et al. (2014) ¹⁰⁷, em estudo com 34 gestantes portadoras de doença

falciforme, mostram que, aproximadamente, um terço (10/34) dos casos é submetido à transfusão de sangue durante a gestação. Cardoso et al. (2014)¹¹¹ também mostram que a maioria dos casos com doença tipo SS recebe transfusão de sangue durante a gestação (83,3%). Este estudo obteve resultado semelhante à literatura, dez casos submetidos à transfusão de sangue, destes, oito com doença tipo SS e dois com doença tipo SC. Ainda sobre os dados do estudo de Silva-Pinto et al. (2014)¹⁰⁷, há uma morte materna associada ao grupo não submetido à transfusão de sangue. No presente estudo, também houve um caso de morte materna no grupo com doença tipo SS. Em estudo recente, os autores do estudo de Asma et al. (2015)¹¹² analisam a transfusão preventiva nessa população e mostram que 87,5% das gestantes submetidas à transfusão preventiva não tiveram complicações maternas, 95,8% não tiveram complicações fetais e nenhuma faleceu. Os autores afirmam que a transfusão de sangue profilática é praticável e segura para a prevenção de complicações. Mesmo havendo necessidade de mais estudos quanto a isso, a transfusão preventiva é considerada tratamento importante para essa população.

A revisão sistemática e metanálise de Oteng-Ntim et al. (2015)¹⁵² mostra que mulheres portadoras de doença falciforme tipo SS têm risco seis vezes maior de morte materna comparado com mulheres sem doença. Em análise realizada na França, no período entre 1996 e 2007, a maioria dos casos de morte materna ocorre em razão de complicações da doença e não causas obstétricas^{148, 153}. Atualmente, com a melhora do suporte terapêutico

e implementação precoce, a tendência é a diminuição da mortalidade materna.

Com relação às complicações perinatais, mulheres com doença falciforme apresentam maiores riscos de morte fetal, parto prematuro, baixo peso ao nascer, parto cesárea e indução de trabalho de parto ¹¹⁰. Este estudo encontrou diferença significativa com relação à idade gestacional no parto, tipo de parto, peso do recém-nascido, óbito fetal ou neonatal entre os grupos analisados. Das gestantes estudadas, a menor idade gestacional no parto foi nos grupos com doença SS (37,4) e SC (37,9). Silva- Pinto et al. (2014) ¹⁰⁷ mostram média de idade gestacional de 37,8 semanas em gestantes com doença falciforme. O estudo de Barfield et al. (2010) ¹¹⁰ mostra que as chances de parto prematuro em gestantes com doença falciforme é 50% maiores do que naquelas sem doença, o que reafirma o aumento do risco de parto prematuro em gestantes com doença falciforme, relatado por outros estudos ^{74, 154}.

Neste estudo, a proporção de parto cesárea foi significativamente maior no grupo com doença SS (84,0%). Este dado foi semelhante com a análise de Oteng-Ntim et al. (2014) ¹⁵⁵ que verifica maior frequência de parto cesárea no grupo com doença SS (52,9%) e com a análise de Barfield et al. (2010) ¹¹⁰ que encontra associação significativa do parto cesárea com a doença falciforme. Barfield et al. (2010) ¹¹⁰ relatam também risco de 30% maior de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em gestantes com doença falciforme. No presente estudo, a proporção de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foi maior no grupo com doença falciforme

SS e essa condição de restrição do crescimento pode ser explicada em razão do mecanismo de estase vascular uteroplacentária que ocorre, geralmente, no último trimestre de gestação de mulheres com doença falciforme ¹⁵⁶.

Quanto ao peso, no presente estudo, recém-nascidos das gestantes com doença falciforme (SS e SC) tiveram menor peso comparado com aquelas sem comorbidades. Em análise semelhante realizada no estudo de Al Jama et al. (2009) ⁷⁵, a média de peso ao nascer (2.750 ± 500 g) dos recém-nascidos de mães com doença falciforme SS é significativamente menor que o grupo controle (3.450 ± 580 g) ($p < 0,0001$). A prematuridade pode ser a maior causa de baixo peso ao nascer em gestantes com doença falciforme. No estudo de Oteng-Ntim et al. (2014) ¹⁵⁵, há diferença significativa na comparação entre SS e SC. A maioria das gestantes com doença tipo SS ($n=17$; 35,4%) tem recém-nascidos com peso < 2.500 g, comparado com o grupo SC ($n=6$; 14,0%). Oteng-Ntim et al. (2015) ¹⁵², em sua revisão sistemática e metanálise, além do aumento do risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (RR:3,72; IC 95%: 2,32-5,98) mostram aumento do risco de natimorto (RR:3,94; IC 95%: 2,60-5,96).

Na análise de Barfield et al. (2010) ¹¹⁰, a chance de óbito fetal é 2,2 vezes maior no grupo com doença falciforme (IC 95%: 1,2-4,2). Rahimy et al. (2000) ¹⁰⁹ apresentam maior frequência de óbito fetal nas gestantes com doença SS ($n=9$; 21,4%). Na casuística de Al Jama et al. (2009) ⁷⁵, a maior proporção de natimortos (4,9%) é observada em gestantes com doença falciforme. No presente estudo, a ocorrência de natimorto e neomorto foi

observada somente nos grupos com doença falciforme. As taxas de natimorto em gestantes com doença falciforme foram 3,8% no grupo SS e 4,5% no SC, um caso em cada grupo, totalizando 8,3%. A prevalência de neomorto foi significativamente maior no grupo com doença falciforme SS (7,7%).

A gestação é um período crítico no qual a nutrição é essencial para determinar a saúde da mãe e do feto. Há mais de 15 anos foi publicada uma teoria que afirma que doenças na fase adulta são originadas durante a vida intrauterina ¹⁵⁷. Desde então, estudos epidemiológicos comprovam cada vez mais que a saúde do adulto reflete o ambiente ao qual ele foi exposto quando ainda era feto. No que diz respeito à nutrição, pensava-se que apenas situações extremas, como a desnutrição severa, pudesse causar impacto sobre a saúde do feto. No entanto, hoje, está cada vez mais evidente que até mesmo pequenos erros alimentares maternos podem causar impacto significativo e duradouro na vida do recém-nascido ¹⁵⁸.

Diante da complexidade da doença falciforme e conhecendo as complicações maternas e perinatais, o profissional nutricionista precisa delinear novas estratégias de prevenção e orientação relativas às alterações nutricionais para essas gestantes. Por meio dos resultados obtidos, sugere-se que a intervenção nutricional possa ser empregada no período pré-gestacional, ao longo da gestação e no puerpério, a fim de promover assistência nutricional de qualidade, minimizar os resultados adversos e garantir melhoria da saúde materna e fetal. Além disso, as complicações apresentadas podem ser minimizadas se as mulheres forem orientadas a

procurarem cuidados médicos precoces na gestação e se os cuidados pré-natais forem realizados com equipe multiprofissional.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, que analisou gestantes portadoras de hemoglobinopatia do tipo SS (HbSS) e SC (HbSC), durante o seguimento pré-natal, no parto e puerpério, permitiu concluir que:

- O estado nutricional das gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS caracterizou-se pela desnutrição materna;
- O ganho de peso materno na gestação foi menor nas gestantes portadoras de hemoglobinopatia SS quando comparadas aos grupos SC e controle;
- No consumo dietético de macronutrientes no 2º trimestre, as portadoras de hemoglobinopatias SS e SC apresentaram menor consumo de proteínas; e no 3º trimestre, além do menor consumo de proteínas, verificou-se menor consumo de calorias no grupo SC;
- Em relação ao consumo de micronutrientes no grupo SS, o consumo de cálcio foi menor no 2º trimestre e houve menor consumo de vitaminas A e E no 3º trimestre;
- As complicações maternas foram frequentes nos grupos SS e SC;
- Quanto aos resultados perinatais, as portadoras de hemoglobinopatias SS e SC apresentaram menor idade gestacional no parto, e o grupo SS mostrou, com mais frequência,

o diagnóstico de sofrimento fetal, o parto pela cesárea, índices de Apgar inferiores a 7 no 1º minuto e maior perda perinatal, em relação ao grupo controle.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do projeto pela Comissão de Ética

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/05/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0412/09**, intitulado: **"AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DA GESTANTE PORTADORA DE ANEMIA FALCIFORME E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E RESULTADOS PERINATAIS"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROFA. DRA. ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA**

Pesquisador (a) Executante: **ELIENER DE SOUZA FAZIO**

CAPPesq, 20 de Maio de 2009

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo A - Aprovação do projeto pela Comissão de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0412/09

Título: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DA GESTANTE PORTADORA DE ANEMIA FALCIFORME E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E RESULTADOS PERINATAIS

Pesquisador Responsável: Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Pesquisador Executante: Letícia Vieira de Paiva

Co-autores: Eliener de Souza Fazio

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** em 17/02/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 06.02.12:

- Solicitação de mudança de pesquisador executante que passa a ser a pesquisadora Letícia Vieira de Paiva e a pesquisadora Eliener de Souza Fazio passou a ser co-autora.
- Comunicado que o projeto passou a ser tese de doutorado da pesquisadora Letícia Vieira de Paiva
- Relatório Parcial

CAPPesq, 27 de Fevereiro de 2012.

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: ☐ M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: ☐ M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Avaliação nutricional da gestante portadora de anemia falciforme e sua associação com as complicações obstétricas e resultados perinatais**
PESQUISADOR:Roseli Mieko Yamamoto Nomura.....
CARGO/FUNÇÃO:Médica..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL NºCRMSP 59590.
UNIDADE DO HCFMUSP:Divisão de Clínica Obstétrica.....
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒ X RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA:2 anos.....
- 1 – Estamos realizando uma pesquisa com gestantes portadoras de anemia falciforme com o objetivo de verificar se existe algum problema nutricional e se isso irá influenciar a sua gravidez. Nesta pesquisa pretendemos realizar um questionário sobre os seus hábitos alimentares na gestação e analisar seu estado nutricional comparando os dados sobre o seu peso no final da gravidez e o seu peso antes de engravidar. Gostaríamos também da sua autorização para consultar os dados do parto, sobre como foi a evolução do parto, bem como os resultados relacionados ao recém-nascido. A aplicação do questionário deve demorar cerca de 15 minutos. Como benefício, se detectarmos algum problema com seus hábitos alimentares, podemos orientá-la.
- 2 – Esta avaliação nutricional será realizada em cada trimestre da gravidez, isto é, no começo até cerca de 16 semanas, depois no segundo trimestre entre 16 e 28 semanas e no terceiro após a 28ª semana.
- 3 – O exame e a entrevista com a nutricionista irá demorar meia hora, período em que você ficará acomodada em para realização do exame;

Anexo C - Instrumento de Coleta de dados

DATA: _____

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ IDADE: _____

RGHC: _____ COR: _____

G: _____ P: _____ C: _____ A: _____ DUM: _____ DPP: _____

PESO PRÉ-GESTACIONAL: _____ PESO FINAL: _____

ALTURA: _____ IMC: _____

AP: _____

AF: _____

INTERNAÇÃO:

DATA: _____

IG DUM: _____ IG 1ª USG: _____ IG DEFINITIVA: _____

MOTIVO: _____

HÁBITO/VÍCIOS: _____

MEDICAÇÕES UTILIZADAS: _____

INTERCORRÊNCIAS OBSTÉTRICAS: _____

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS: _____

PARTO

DATA: _____ SEXO: _____

ANALGESIA/ANESTESIA: _____

TIPO DE PARTO: _____

INDICAÇÃO: _____

PESO DO RN: _____ IG: _____ APGAR _____

UTI NEO: () SIM () NÃO

DIAGNÓSTICOS:

() DISTOCIA FUNCIONAL

() MECÔNIO INTRAPARTO

() SANGRAMENTO POS PARTO (ATONIA, RETENÇÃO PLACENTA, RESTOS)

() SOFRIMENTO FETAL INTRAPARTO

() SOFRIMENTO FETAL ANTEPARTO

() DESPROPORÇÃO CÉFALO PÉLVICA (FETO PELVICA)

() CESÁREA ELETIVA

() PÉLVICO

() EXPULSIVO PROLONGADO

PUERPÉRIO:

() INFECÇÃO DE CICATRIZ () HEMATOMA () FEBRE

() INFECÇÃO URINÁRIA () INFECÇÃO PUERPERAL () MASTITE

() OUTRAS _____

INTERCORRÊNCIAS: _____

CONDIÇÕES DE ALTA: _____

Anexo D - Curva de Atalah et al. (1997). Fonte: Brasil Ministério da Saúde, 2005.

Anexo E - Questionário de Frequência do Consumo Alimentar (QFCA)**QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (QFCA)**

Produtos	Porção consumida (nº/descrição)	Frequência							
		1x/d	2 ou mais x/d	5-6 x/sem	2-4 x/sem	1x/sem	1-3 x/mês	R/N	Qtd. g/ml

LEITE E DERIVADOS

Leite desn. ou semi-desnatado									
Leite integral									
iogurte									
Queijo branco (minas/frescal)									
Queijo amarelo (prato/mussarela)									
Requeijão									

CARNES E OVOS

Ovo frito									
Ovo cozido									
Carne de boi									
Carne de porco									
Frango									
Peixe fresco									
Peixe enlatado (atum/sardinha)									
Embutidos (salsicha, lingüiça, salame, mortadela, presunto)									
Carne conservada no sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences de feijoadas)									
Vísceras									

continua

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (QFCA)
(conclusão)

Produtos	Porção consumida (nº/descrição)	Frequência						
		1x/d	2 ou mais x/d	5-6 x/sem	2-4 x/sem	1x/sem	1-3 x/mês	R/N

ÓLEOS

Azeite									
Molho para salada									
Bacon e toucinho									
Manteiga									
Margarina									
Maionese									

PETISCOS E ENLATADOS

[illegible]

Anexo F - Relatório da análise da composição dos alimentos emitido pelo software

Relatório Simplificado

Nome do Paciente:		Idade:	
Tipo da Avaliação:		Data da Consulta: 20/11/2012	
VET Previsto: 2000	Kcal	VET Final: 1384,69	Kcal
		Diferença: -615,31	

DISTRIBUIÇÃO DE PESO E KCAL

Valores totais por dia

CHO (g): 233,56 PROT (g): 55,03 LIP (g): 25,6 COL. (mg): 261,38 FIBRAS (g): 20,94
 GORD. SAT. (G): 7,62 GORD. MONO. (G): 7,23 GORD. POLI. (G): 2,99

Distribuição entre as refeições

	CHO (g)	PROT (g)	LIP (g)	%	Kcal
Café da Manhã	00,00	00,00	00,00	0	0
Lanche da Manhã	00,00	00,00	00,00	0	0
Colação	00,00	00,00	00,00	0	0
Almoço	00,00	00,00	00,00	0	0
Lanche da Tarde 1	00,00	00,00	00,00	0	0
Lanche da Tarde 2	00,00	00,00	00,00	0	0
Jantar	00,00	00,00	00,00	0	0
Lanche da Noite	00,00	00,00	00,00	0	0
Ceia	00,00	00,00	00,00	0	0

RECOMENDAÇÕES DIÁRIAS (DRI 2002)

NUTRIENTE	CALCUL.	DRI (2002)	NUTRIENTE	CALCUL.	DRI (2002)
Cálcio (mg)	509,23	1000	Manganês (mg)	3,07	1,8
Ferro (mg)	8,62	18	Vitamina A (RE)	684,87	700
Cobre (mcg)	1,35	9	Vitamina D (mcg)	0,82	15
Zinco (mg)	6,47	8	Vitamina B1 (mg)	0,68	1,1
Magnésio (mg)	213,87	320	Vitamina B2 (mg)	0,85	1,1
Fósforo (mg)	572,1	700	Vitamina B3 (mg)	10	14
Iodo (mcg)	86,65	150	Vitamina B5 (mg)	2,97	5
Folato (mcg)	191,19	400	Vitamina B6 (mg)	1,19	1,3
Selênio (mcg)	0	55	Vitamina B12 (mg)	1,55	2,4
Sódio (mg)	982,55	1500	Vitamina C (mg)	237,54	75
Potássio (mg)	2539,7	4700	Vitamina E (mg)	5,26	15

Responsável: Letícia Paiva

9 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme*. Brasília (DF): ANVISA; 2001. 142p.
2. Reid M. Nutrition and sickle cell disease. *C R Biol*. 2013;336(3):159-63.
3. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Jahoor F. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in adults with sickle cell disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(1):E73-9.
4. Borel MJ, Buchowski MS, Turner EA, Goldstein RE, Flakoll PJ. Protein turnover and energy expenditure increase during exogenous nutrient availability in sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 1998a;68(3):607-14.
5. Borel MJ, Buchowski MS, Turner EA, Peeler BB, Goldstein RE, Flakoll PJ. Alterations in basal nutrient metabolism increase resting energy expenditure in sickle cell disease. *Am J Physiol*. 1998b;274(2 Pt 1):E357-64.
6. Barden EM, Zemel BS, Kawchak DA, Goran MI, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2000;136(1):73-9.
7. Singhal A, Parker S, Linsell L, Serjeant G. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(6):1093-7.

8. Kramer MS, Rooks Y, Washington LA, Pearson HA. Pre- and postnatal growth and development in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1980;96(5):857-60.
9. Souza KCM, Araújo PIC, Souza-Jr PRB, Lacerda EMA. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. *Rev Nutr*. 2011;24(6):853-62.
10. Wiseman M, Jackson AA. Nutrition in health and disease. *Clin Med*. 2004;4(5):397-400.
11. Phillips DI, Matthews SG. Is perinatal neuroendocrine programming involved in the developmental origins of metabolic disorders? *World J Diabetes*. 2011;2(12):211-6.
12. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, Finlayson G. Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):608-13.
13. Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1123-32.
14. Shetty P. Energy requirements of adults. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):994-1009.
15. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
16. Ashcroft MT, Serjeant GR. Body habitus of Jamaican adults with sickle cell anemia. *South Med J*. 1972;65(5):579-82.

17. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, Cuevas LE. Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20(2):109-13.
18. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Schall JL, Stallings VA. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 1):607-13.
19. Al-Saqladi AW, Bin-Gadeen HA, Brabin BJ. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(4):287-98.
20. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, Serjeant GR. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2000;82(3):204-8.
21. Stevens MC, Maude GH, Cupidore L, Jackson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1986;78(1):124-32.
22. Meller TC, Santos LC. A influência do estado nutricional da gestante na saúde do recém-nascido. *Rev Bras Ciencias Saude*. 2009;13(1):33-40.
23. Jackson M, Walker S, Forrester T, Cruickshank JK, Wilks R. Social and dietary determinants of body mass index of adult Jamaicans of African origin. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(4):621-7.
24. Modebe O, Ifenu SA. Growth retardation in homozygous sickle cell disease: role of calorie intake and possible gender-related differences. *Am J Hematol*. 1993;44(3):149-54.

25. Heyman MB, Vichinsky E, Katz R, Gaffield B, Hurst D, Castillo R, et al. Growth retardation in sickle-cell disease treated by nutritional support. *Lancet*. 1985;1(8434):903-6.
26. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226(11):963-77.
27. Blevins JE, Baskin DG. Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Forum Nutr*. 2010;63:133-40.
28. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):51-9.
29. Thame M, Lewis J, Hambleton I, Trotman H, Serjeant G. Pattern of pregnancy weight gain in homozygous sickle cell disease and effect on birth size. *West Indian Med J*. 2011;60(1):36-40.
30. Taylor SC, Shacks SJ, Mitchell RA, Banks A. Serum interleukin-6 levels in the steady state of sickle cell disease. *J Interferon Cytokine Res*. 1995;15(12):1061-4.
31. Taylor SC, Shacks SJ, Qu Z, Wiley P. Type 2 cytokine serum levels in healthy sickle cell disease patients. *J Natl Med Assoc*. 1997;89(11):753-7.
32. Bouratas KL, Dalekos GN, Makis A, Chaidos A, Tsiara S, Mavridis A. Acute phase proteins and interleukins in steady state sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 1998;61(1):49-54.

33. Hibbert JM, Hsu LL, Bhathena SJ, Irune I, Sarfo B, Creary MS, Gee BE, Mohamed AI, Buchanan ID, Al-Mahmoud A, Stiles JK. Proinflammatory cytokines and the hypermetabolism of children with sickle cell disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005;230(1):68-74.
34. Justino SR, Waitzberg DL. Gasto energético. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. v.1, p.481-500.
35. Singhal A, Davies P, Wierenga KJ, Thomas P, Serjeant G. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr*. 1997;66(2):386-90.
36. Singhal A, Davies P, Sahota A, Thomas PW, Serjeant GR. Resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(1):32-4.
37. Illner K, Brinkmann G, Heller M, Bosy-Westphal A, Müller MJ. Metabolically active components of fat free mass and resting energy expenditure in nonobese adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(2):E308-15.
38. Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease pathophysiology. *Baillieres Clin Haematol*. 1993;6(1):57-91.
39. Hibbert JM, Creary MS, Gee BE, Buchanan ID, Quarshie A, Hsu LL. Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):680-7.
40. Salman EK, Haymond MW, Bayne E, Sager BK, Wiisanen A, Pitel P, Darmaun D. Protein and energy metabolism in prepubertal children with sickle cell anemia. *Pediatr Res*. 1996;40(1):34-40.

41. Piers LS, Soares MJ, Shetty PS. Thermic effect of a meal. 2. Role in chronic undernutrition. *Br J Nutr.* 1992;67(2):177-85.
42. Anjos LA, Wahrlich V. Avaliação antropométrica. In: Taddei JA, Lang RMF, Longo-Silva G, Toloni MHA. *Nutrição em Saúde Pública.* Rio de Janeiro: Rubio; 2011. p.55-71.
43. Fisberg RM, Colucci ACA. Inquéritos alimentares - Métodos e bases científicas. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. v.1, p.373-81.
44. Acuña K, Cruz T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(3):345-61.
45. World Health Organization. Division of Noncommunicable Disease. Programme of Nutrition Family and Reproductive Health. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on obesity.* Geneva: WHO; 1998.
46. Fowles ER. What's a pregnant woman to eat? A review of current USDA dietary guidelines and mypyramid. *J Perinat Educ.* 2006;15(4): 28-33.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Pré-Natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico.* Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Direitos sexuais e Direitos reprodutivos – Caderno nº5. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde*. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2004.
49. World Health Organization. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-63.
50. Rocha DS, Netto MP, Priore SE, Lima NMM, Rosado LEFPL, Franceschini SCC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Rev Nutr*. 2005; 18(4):481-89.
51. Nochieri ACM, Belmonte FAL, Assumpção MF, Leung MCA. Perfil nutricional de gestantes atendidas em primeira consulta de nutrição no pré-natal de uma instituição filantrópica de São Paulo. *Mundo Saude*. 2008;32(4):443-51.
52. Coelho KS, Souza AI, Batista Filho M. Avaliação antropométrica do estado nutricional da gestante: visão retrospectiva e prospectiva. *Rev Bras Saude Matern Infant*. 2002;2(1):57-61.
53. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Rev Med Chil*. 1997;125(12):1429-36.
54. Dias MCG, Catalani LA. Gravidez não complicada. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. v.1, p.1129-49.

55. Institute of Medicine. National Research Council. *Weight gain in pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington (DC): The National Academies Press; 2009.
56. Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Castro NB, Bortolomedi AP. Índice de massa corporal e ganho de peso gestacional como fatores preditores de complicações e do desfecho da gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(7):304-9.
57. Dias MCG, Catalani LA, Nomura RM, Zugaib M. Gravidez complicada. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. v.1. p.1151-73.
58. Lucyk JM, Furumoto RV. Necessidades nutricionais e consumo alimentar na gestação: uma revisão. *Com Ciências Saude*. 2008; 19(4):353-63.
59. Ay L, Kruithof CJ, Bakker R, Steegers EA, Witteman JC, Moll HA, et al. Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. The Generation R Study. *BJOG*. 2009;116(7):953-63.
60. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(1):28-35.
61. Sato APS, Fujimori E. Nutritional status and weight gain in pregnant women. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(3):462-8.
62. Rondó PH, Tomkins AM. Maternal and neonatal anthropometry. *Ann Trop Paediatr*. 1999;19(4):349-56.

63. Lima GSP, Sampaio HAC. Influência de fatores obstétricos, socioeconômicos e nutricionais da gestante sobre o peso do recém-nascido: estudo realizado em uma maternidade em Teresina, Piauí. *Rev Bras Saude Matern Infant*. 2004;4(3):253-61.
64. Forsum E. Energy requirements during pregnancy: old questions and new findings. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):933-4.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. *Gestação em mulheres com doenças falciformes*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.
66. Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T. Sick cell anemia in the female patient. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(5):343-52.
67. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Nº 78: Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):229-37
68. Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(2):287-317.
69. Hendrickse JPV, Watson-Williams J, Luzzatto L, Ajobor LN. Pregnancy in homozygous sickle cell anaemia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972;79(5):396-409.
70. Nomura RMY, Igai AMK, Tosta K, Fonseca GHH, Gualandro SFM, Zugaib M. Resultados maternos e perinatais em gestações complicadas por doenças falciformes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(8):405-11.

71. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sick cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1127-30.
72. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):199-204.
73. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1278-85.
74. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):125.e1-5.
75. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, 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.
76. Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):903-16.
77. World Health Organization. *Energy and protein requirements.* Geneva: WHO; 1985.
78. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.* Washington (DC): The National Academies Press; 2005.

-
79. Malta MB, Carvalhaes MABL, Parada CMGL, Corrente JE. Utilização das recomendações de nutrientes para estimar prevalência de consumo insuficiente das vitaminas C e E em gestantes. *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11(4):573-83.
 80. Melo ASO, Assunção PL, Gondim SSR, Carvalho DF, Amorim MMR, Benicio MHD, et al. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(2):249-57.
 81. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride.* Washington (DC): The National Academies Press; 1997.
 82. Organização Mundial de Saúde (WHO) e Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação FAO. *Dieta, nutrição e prevenção de doenças crônicas.* Série de Informes Técnicos; 916. Geneva: WHO/FAO; 2003.
 83. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Manual oficial de contagem de carboidratos.* Rio de Janeiro (RJ): Diagraphic; 2003.
 84. Liu S, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Rosner B, Colditz G. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):920-7.
 85. Buss C, Nunes MA, Camey S, Manzolli P, Soares RM, Drehmer M, et al. Dietary fibre intake of pregnant women attending general practices in southern Brazil - The ECCAGE Study. *Public Health Nutr.* 2009; 12(9):1392-98.

-
86. Good CK, Holsehu N, Albertson AM, Eldridge AL. Whole grain consumption and body mass index in adult women: An analysis of NHANES 1999-2000 and the USDA pyramid servings database. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):80-7.
 87. Hamaoui E, Hamaoui M. Nutritional assessment and support during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32(1):32-59.
 88. Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol.* 2009;587(14):3441-51.
 89. Reed JD, Redding-Lallinger R, Orringer EP. Nutrition and sickle cell disease. *Am J Hematol.* 1987;24(4):441-55.
 90. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The role of nutrition in sickle cell disease. *Nutr Metab Insights.* 2010;1(3):57-67.
 91. Badaloo A, Jackson AA, Jahoor F. Whole body protein turnover and resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci.* 1989;77:93-7.
 92. Prasad AS. Malnutrition in sickle cell disease patients. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:423-4.
 93. Enwonwu CO, Xu XX, Turner E. Nitrogen metabolism in sickle cell anemia: free amino acids in plasma and urine. *Am J Med Sci.* 1990; 300(6):366-71.
 94. Fall CHD, Yajnik CS, Rao S, Davies AA, Brown N, Farrant HJW. Micronutrients and fetal growth. *J Nutr.* 2003;133(5):1747S-56S.

95. Avendano-Badillo D, Hernández-Avila M, Hernández-Cadena L, Rueda-Hernández G, Solano-González M, Ibarra LG, et al. High dietary calcium intake decreases bone mobilization during pregnancy in humans. *Salud Publica Mex.* 2009;51:S100-S7.
96. Barger MK. Maternal nutrition and perinatal outcomes. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(6):502-11.
97. Thiapó AP, Souza LB, Líbera BD, Accioly E, Saunders C, Ramalho A. Vitamina A, ferro e zinco na gestação e lactação. *Rev Bras Nutr Clin.* 2007;22(2):155-61.
98. Vichinsky E, Kleman K, Embury S, Lubin B. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. *Blood.* 1981;58(5):963-8.
99. Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB, Wadia M, Ghosh K, Chottray GP, Jain D, Italia Y, Ashokan K, Kaul R, Shukla DK, Muthuswamy V. Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in India. *Indian J Med Res.* 2008;127(4):366-9.
100. Prasad AS, Schoomaker EB, Ortega J, Brewer GJ, Oberleas D, Oelshlegel FJ Jr. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin Chem.* 1975;21(4):582-7.
101. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, Doshi N, Fitzgerald JT, Swerdlow P. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res.* 2008;152(2):67-80.
102. Czeizel AE. Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;20(1):4-16.

103. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med*. 2004;350(2):101-3.
104. Montovaneli L. Consumo alimentar de gestantes adolescentes cadastradas na unidade básica de saúde de Mandaguaçu-PR. *Rev Saude Pesquisa*. 2009;2(3):349-55.
105. Woods JR Jr, Plessinger MA, Miller RK. Vitamins C and E: missing link in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):5-10.
106. Adams S. Caring for the pregnant woman with sickle cell crisis. *Prof Care Mother Child*. 1996;6(2):34-6.
107. Silva-Pinto AC, Ladeira SOD, Brunetta DM, de Santis GC, Angulo PL, Covas DT. Sickle cell disease and pregnancy: analysis of 34 patients followed at the Regional Blood Center of Ribeirão Preto, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36(5):329-33.
108. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 1986;67(2):217-28.
109. Rahimy MC, Gangbo A, Adjou R, Deguenon C, Goussanous S, Alihonou E. Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in an African setting. *Blood*. 2000;96(5):1685-89.
110. 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(4S):S542-49.

111. Cardoso PSR, Aguiar RALP, 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.
112. Asma S, Kozanoglu I, Tarim E, Sariturk 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.
113. Seoud MA, Cantwell C, Nobles G, Levy DL. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle-C hemoglobinopathies. *Am J Perinatol.* 1994;11(3):187-91.
114. Brown AK, Sleeper LA, Pegelow CH, Miller ST, Gill FM, Waclawiw MA. The influence of infant and maternal sickle cell disease on birth outcome and neonatal course. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994; 148(11):1156-62.
115. Thame M, Lewis J, Trotman H, Hambleton I, Serjeant G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics.* 2007;120(3):e686-93.
116. Daigavane MM, Jena RK, Kar TJ. Perinatal outcome in sickle cell anemia: a prospective study from India. *Hemoglobin.* 2013;37(6):507-15.
117. Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Rev Nutr.* 2006;19(5):553-62.

118. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(2):163-8.
119. Cox SE, Makani J, Fulford AJ, Komba AN, Soka D, Williams TN, Newton CR, Marsh K, Prentice AM. Nutritional status, hospitalization and mortality among patients with sickle cell anemia in Tanzania. *Haematologica.* 2011;96(7):948-53.
120. Bennett EL. Understanding growth failure in children with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2013;28(2):67-74.
121. Souza KCM, Damião JJ, Siqueira KS, Santos LCS, Santos MR. Acompanhamento nutricional de criança portadora de anemia falciforme na rede de atenção básica à saúde. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(4):400-4.
122. Braga JAP, Kerbaux J, Fisberg M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients. *Arch Latin Nutr.* 1995;45(3):198-203.
123. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:843-48.
124. Rao NJ, Sur AM. Iron deficiency in sickle cell disease. *Acta Paediatr Scand.* 1981;69:963-8.
125. Brown K, Subramony C, May W, Megason G, Liu H, Bishop P, Walker T, Nowicki MJ. Hepatic iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(5): 309-12.

126. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol*. 2009;84(6):344-8.
127. Belcher JD, Marker PH, Geiger P, Girotti AW, Steinberg MH, Hebbel RP, Vercellotti GM. Low-density lipoprotein susceptibility to oxidation and cytotoxicity to endothelium in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med*. 1999;133(6): 605-12.
128. King SM, Donangelo CM, Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Viteri FE, King JC. Daily supplementation with iron increases lipid peroxidation in young women with low iron stores. *Exp Biol Med* (Maywood). 2008;233(6): 701-7.
129. McCullough KD, Wally JB. The dose-dependent effects of chronic iron overload on the production of oxygen free radicals and vitamin e concentrations in the liver of a murine model. *Biol Res Nurs*. 2007;8(4):300-4.
130. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:300-7.
131. Rabb LM, Grandison Y, Mason K, Hayes RJ, Serjeant B, Serjeant GR. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol*. 1983;54(4):589-94.
132. Gray NT, Bartlett JM, Kolasa KM, Marcuard SP, Holbrook CT, Horner RD. Nutrition status and dietary intake of children with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992;14(1):57-61.

133. Van Der Dijs FP, Schnog J, Brouwer DA, Velvis HJ, van den Berg GA, Bakker AJ, et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. *Am J Hematol.* 1998; 59(3):192-98.
134. Kennedy TS, Fung EB, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(3):165-69.
135. Segal JB, Miller ER III, Brereton NH, Resar LM. Concentrations of B vitamins and homocysteine in children with sickle cell anemia. *South Med J.* 2004;97(2):149-55.
136. Schall JI, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Vitamin A status, hospitalizations, and other outcomes in young children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004;145(1):99-106.
137. Hassan G I, Onu AB. Total serum vitamin C concentration in pregnant women: implications for a healthy pregnancy. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2006;6(3):293-96.
138. Rumbold AR, Maats FHE, Crowther CA. Dietary intake of vitamin C and vitamin E and development of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(1):67-71.
139. Mikhail MS, Anyeagbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Pre-eclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol and beta-carotene in women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(1):150-7.

140. Hubel CA, Kagan VE, Kisin ER, McLaughlin MK, Roberts JM. Increased ascorbate formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Free Rad Biol Med*. 1997;23(4):597-609.
141. Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogunmola GB. Sick cell anemia: A potential nutritional approach for a molecular disease. *Nutrition*. 2000;16(5):330-8.
142. Lachant NA, Kouichi RT. Antioxidants in sickle cell disease: The in vitro effects of ascorbic acid. *Am J Med Sci*. 1986;292(1):3-10.
143. Jaja SI, Kehinde MO, Ogungbemi SI. Cardiac and autonomic responses to change in posture or vitamin C supplementation in sickle cell anemia subjects. *Pathophysiology*. 2008;15(1):25-30.
144. Buisson AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2004;145(5):622-7.
145. Adewoye AH, Chein TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, et al. Sick cell bone disease: response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol*. 2008;83(4):271-4.
146. Phillips G, Tangney CC. Relationship of plasma alpha tocopherol to index of clinical severity in individuals with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 1992;41(4):227-31.
147. Marwah SS, Blann AD, Rea C, Phillipd JD, Wright J, Bareford D. Reduced vitamin E antioxidant capacity in sickle cell disease is related to transfusion status but not to sickle crisis. *Am J Hematol*. 2002; 69(2):144-6.

148. Montalembert M, Deneux-Tharaux C. Pregnancy in sickle cell disease is at very high risk. *Blood*. 2015;125(21):3216-17.
149. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2012;26(1):25-36.
150. Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, Ajami AA. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93(2):171-75.
151. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 2008;111(4):927-34.
152. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, Chappell LC. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015;125(21):3316-25.
153. National Expert Committee on Maternal Mortality. Maternal deaths in France: improving knowledge for improved prevention [in French]. Report of the National Expert Committee on Maternal Mortality, 2007-2009. Disponível em: <http://www.epope-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Les-morts-maternelles-en-France-2007-2009-Rapport-du-CNEMM.pdf>. Acesso em 23 abril, 2015.
154. Nabukera SK, Wingate MS, Owen J, Salihu HM, Swaminathan S, Alexander GR, Kirby RS. Racial disparities in perinatal outcomes and pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing. *Matern Child Health J*. 2009;13(1):81-9.

155. Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, Howard J. Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK – a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease. *Br J Haematol.* 2015;169(1):129-37.
156. Rathod KB, Jaiswal KN, Shrivastava AC, Shrikhande AV. Study of placenta in sickle cell disorders. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50(4): 698-701.
157. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311(6998):171-74.
158. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 2001;108(2):E35.