

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestaçã

Ariana Gil Severino

Dissertação para a obtençã do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

A presente dissertaçã foi realizada sob a orientaçã da Professora Doutora Isabel
Maria Júlio da Silva

2022

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestaçã

Ariana Gil Severino

Dissertação para a obtençã do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

A presente dissertaçã foi realizada sob a orientaçã da Professora Doutora Isabel
Maria Júlio da Silva

2022

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Ariana Gil Severino)
Faro, outubro de 2022

Copyright © Ariana Severino, 2022

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a tua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

AGRADECIMENTOS

Expresso o meu mais sincero obrigada a todos os que de alguma forma me ajudaram a alcançar esta etapa, em especial:

À **Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva**, pela orientação, ensinamento, motivação e dedicação para a concretização desta dissertação. Quero agradecer pelo forte apoio e disponibilidade que me deu ao longo destes meses. O meu muito obrigada por ter aceitado o meu convite.

Ao **meu pai**, quero agradecer por todo o apoio que me deu, por ser pai e mãe, por cuidar de mim, por nunca me falhar, por ter estado ao meu lado em todos os momentos felizes e menos felizes, pelas palavras sábias, pelo conforto e pela sabedoria. Obrigada por me transmitires os teus valores, ensinamentos e por nunca me deixares desistir. Foste o meu pilar mestre não só nesta fase da minha vida, como em todas as fases que já passei.

À **minha mãe**, pela preocupação constante, pelo apoio psicológico, pela motivação, pelas gargalhadas que me fizeste dar em momentos de aflição, por seres uma mãe presente e incansável. Obrigada por me ajudares a melhorar os meus dias e por todo o carinho que me dás.

Aos **meus irmãos, Gilberto e Ricardo**, quero agradecer profundamente por tudo o que construímos até hoje, pela nossa amizade, cumplicidade e irmandade. Sem dúvida nenhuma, vocês foram e são os meus pilares e o vosso apoio foi essencial para eu conseguir alcançar mais um objetivo. Obrigada por estarem presentes na minha vida.

À **Joana Marques**, por cuidar tão bem da nossa amizade durante todos estes anos. Não és uma irmã de sangue, mas crescestes connosco, lidaste connosco e nunca nos falhaste. Quero-te agradecer por todas as palavras sábias, por toda a força que me deste, por todas as vezes que me deste o ombro em momentos menos bons, pelos sorrisos que me davas nos meus momentos mais felizes. Obrigada pela tua honestidade, amizade e amor.

Ao **Luciano, Nicoleta e Tiago** por me terem acolhido de forma incrível durante o meu percurso académico, pelo apoio e amizade que criámos, e decerto, quero manter-vos

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestaão

na minha vida. Em especial, ao Luciano, por me ter dado a oportunidade de começar esta jornada ao lado dele, por toda a amizade e cumplicidade de criámos ao longo do curso.

A toda a **estrutura pedagógica da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve** e **corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas** pela disponibilidade e apoio neste percurso académico. Um especial obrigado à professora Doutora Isabel Ramalinho por ter tornado este período da minha vida, algo especial. Obrigada por me transmitir os valores do que é ser um farmacêutico.

RESUMO

A gravidez é um momento único na vida de uma mulher que requer um cuidado acrescido, e por isso é fundamental a realização do rastreio pré-natal. Durante a gestação, ocorre uma modificação fisiológica corporal e emocional que resulta no nascimento de uma ou mais crianças. A forma como se vivem estas transições e transformações é individual visto que, todas as gestações são diferentes, mesmo quando vividas pela mesma mulher em diferentes circunstâncias ao longo do tempo. Por este motivo, todos os profissionais que vigiam gestantes têm já a experiência da diversidade das perguntas que são colocadas durante a gestação. Assim, o seu acompanhamento faz diminuir drasticamente a morbilidade e mortalidade maternas, fetais e infantis. Ao longo do tempo tem-se assistido a um avanço na qualidade da vigilância pré-natal e neonatal prestada à grávida e ao recém-nascido. Durante a gestação, são prescritas análises clínicas e outros parâmetros analíticos específicos. As análises ao sangue proporcionam informação essencial e variada sobre a saúde da mãe e do futuro bebé.

Esta dissertação tem como objetivo abordar a importância de certos parâmetros laboratoriais a efetuar na grávida durante toda a gestação, nomeadamente, a determinação fenotípica do grupo sanguíneo (sistema ABO e Rh) e da pesquisa de aglutininas irregulares, o hemograma, a prova de tolerância à glucose, a urocultura, o *Streptotoccus* do grupo B e a determinação serológica da toxoplasmose, rubéola, Citomegalovírus, Vírus Hepatite B, VIH, Sífilis. Também irá ser abordado potenciais rastreios a realizar no decurso da gestação tais como o rastreio do colo do útero, de aneuploidias e da pré-eclâmpsia.

Conclui-se que, os rastreios pré-natais representam um papel fundamental na prevenção e/ou deteção precoce de patologias tanto a nível materno como a nível fetal, permitindo um desenvolvimento saudável do bebé e reduzindo os riscos da grávida.

Palavras-Chave: Gravidez, Rastreio pré-natal, Rastreio do Cancro do Colo do Útero, Rastreio Pré-eclâmpsia e Rastreio de Aneuploidias.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

ABSTRACT

Pregnancy is a unique moment in a woman's life that requires additional attention, thus prenatal care is crucial. During pregnancy, a physiological and emotional change occurs that results in the birth of one or more children. The way in which these transitions and transformations are experienced is individual since all pregnancies are different, even when experienced by the same woman in different circumstances over time. For this reason, all professionals who monitor pregnant women already have the experience of the diversity of questions that are asked during pregnancy. As a result, their birth substantially impacts the mother, fetal, and baby. The quality of prenatal and neonatal surveillance of pregnancy and the newborn has improved over time. Clinical and other particular analytical criteria are advised during pregnancy. Blood tests provide essential and varied information about the health of the mother and the future baby.

This dissertation aims to address the importance of certain laboratory parameters to be carried out in the pregnant woman, namely, the phenotypic determination of the blood group (ABO and Rh system) and the search for irregular agglutinins, the blood count, the test of glucose tolerance test, urine culture, serological determination of toxoplasmosis, rubella, Cytomegalovirus, Hepatitis B Virus, HIV, Syphilis, and group B *Streptotoccus*. Potential screenings to be performed during pregnancy will also be addressed, such as screening for the cervix, for aneuploidies and for preeclampsia.

It is concluded that prenatal screenings play a fundamental role in the prevention and/or early detection of pathologies both at the maternal and fetal level, allowing a healthy development of the baby and reducing the risks of the pregnant woman.

Keywords: Pregnancy; Prenatal Screening; Cervical Cancer Screening; Pre-eclampsia Screening; Aneuploidies Screening.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	VI
ABSTRACT	VIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
ÍNDICE DE FIGURAS	XVI
ÍNDICE DE TABELAS	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. ANÁLISES LABORATORIAIS EFETUADAS DURANTE A GRAVIDEZ	3
2.1. HEMOGRAMA	4
2.1.1. ANEMIA GESTACIONAL	6
2.1.1.1. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO E RESPECTIVA SUPLEMENTAÇÃO	7
2.1.1.2. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B12 E RESPECTIVA SUPLEMENTAÇÃO	10
2.1.2. TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL	12
2.1.3. HEMOGLOBINOPATIAS	14
2.1.3.1. ANEMIAS DAS CÉLULAS FALCIFORMES	16
2.1.3.2. TALASSEMIAS	19
2.2. SISTEMA ABO, SISTEMA RH E PESQUISA DE AGLUTININAS IRREGULARES	22
2.3. DIABETES GESTACIONAL	26
2.4. TOXOPLASMOSE	29
2.5. RUBÉOLA	32
2.6. CITOMEGALOVÍRUS	34
2.7. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA	37
2.8. VÍRUS DA HEPATITE B	39
2.9. SÍFILIS	43
2.10. UROCULTURA	44
2.11. <i>STREPTOCOCCUS</i> BETA HEMOLÍTICO DO GRUPO B	47
3. RASTREIO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO	51
4. RASTREIOS PRÉ-NATAIS PARA ANEUPLOIDIAS NO 1º TRIMESTRE	55
5. RASTREIO DA PRÉ-ECLÂMPSIA NO 1º TRIMESTRE	59
6. CONCLUSÃO	63
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac	Anticorpo
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ADN	Ácido Desoxiribonucleico
AF	Anemia Ferropénica
AFP	Alfa-fetoproteína
AgHBc	Antigénio do Núcleo / proteína core da Hepatite B
AgHBe	Antigénio da cápside da Hepatite B
AgHBs	Antigénio de Superfície da Hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo do Núcleo da Hepatite B
Anti-Hbe	Anticorpo da cápside da Hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo de Superfície da Hepatite B
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
β-HCG livre	Subunidade β livre da Hormona Gonadotrófica Coriónica
CCD	Centros de Controlo de Doenças
CCU	Cancro do Colo do Útero
Cell-free DNA	Fragmentos de DNA livre fetal
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CMHG	Concentração Média de Hemoglobina Globular

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

CMV	Citomegalovírus
DG	Diabetes Gestacional
DGS	Direção Geral da Saúde
DHRN	Doença Hemolítica do Recém-Nascido
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
GV	Glóbulos Vermelhos
HCT	Hematócrito
Hb1Ac	Hemoglobina Glicada A1C
HbA2	Hemoglobina A2
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
HbF	Hemoglobina Fetal
HGB	Concentração de Hemoglobina
HGM	Hemoglobina Globular Média
HbS	Hemoglobina S
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
ICCMV	Infeção Congénita por Citomegalovírus
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corporal

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
IST	Índice de Saturação da Transferrina
ITU	Infeção do Trato Urinário
MAP	Pressão Arterial Média
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAPP-A	<i>Pregnancy Associated Plasma Protein-A</i>
PCR	Proteína C Reativa
PDW	Varição de tamanho entre as plaquetas
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PLGF	Fator de Crescimento Placentar
PTGO	Prova de Tolerância à Glucose Oral
PTT	Púrpura Trombocitopénica Trombótica
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
RDW	Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos
SβHGB	<i>Streptococcus β</i> Hemolítico do Grupo B
SC	Sífilis Congénita
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Rh	<i>Rhesus</i>
SRC	Síndrome da Rubéola Congénita
sRtr	Recetor solúvel da transferrina
SHU	Síndrome Hemolítico Urémico
TG	Trombocitopenia Gestacional

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

TIP	Trombocitopenia Imune Primária
Tr	Transferrina
TSA	Teste de Suscetibilidade aos Antibacterianos
uA-PI	Pulsatilidade da Artéria Uterina
UFC	Unidades Formadoras de Colónias
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
VASPR	Vacina Antissarampo, Parotidite e Rubéola
VGM	Volume Globular Médio
VHB	Vírus da Hepatite B
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VPM	Volume Plaquetário Médio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 - Determinação dos parâmetros laboratoriais realizados por trimestre de gravidez.....	3
Figura 2.2 - Algoritmo de diagnóstico de anemia ferropénica	9
Figura 2.3 - Algoritmo de diagnóstico de anemia megaloblástica.....	11
Figura 2.4 - Algoritmo diagnóstico das hemoglobinopatias no contexto do rastreio pré-natal.....	15
Figura 2.5 - Probabilidade de filhos com doença e com traço falciforme com pais portadores da Hemoglobina S.....	17
Figura 2.6 - Algoritmo de diagnóstico de talassémias..	20
Figura 2.7 - Determinação fenotípica dos tipos de grupos sanguíneos e fator RhD.	23
Figura 2.8 - Determinação da incompatibilidade Rh.....	25
Figura 2.9 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para toxoplasmose.	31
Figura 2.10 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para Rubéola.....	33
Figura 2.11 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para a infeção causa pelo Citomegalovírus.	36
Figura 2.12 - A- Cinética da evolução dos marcadores sorológicos durante a hepatite B aguda. B- Cinética da evolução dos marcadores sorológicos durante a hepatite B crónica	40
Figura 2.13 - Interpretação dos resultados sorológicos para o vírus da hepatite B.	42

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 – Diagnóstico diferencial da talassemia	21
Tabela 2.2 – Critério de triagem e diagnóstico de Pré-diabetes e Diabetes	26
Tabela 2.3 – Critério de diagnóstico de Diabetes Gestacional no Teste de Intolerância à Glucose Oral segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS).....	29

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

1. INTRODUÇÃO

A gravidez é um processo fisiológico, vivenciado por muitos milhões de mulheres ao longo da história da humanidade que se traduz numa adaptação a uma nova situação, a uma modificação corporal e emocional que culmina num nascimento de uma ou mais crianças. A forma como se vivem estas transições e transformações é individual e única pois, todas as gestações são diferentes mesmo quando vividas pela mesma mulher em diferentes circunstâncias ao longo do tempo. Por isso mesmo, todos os profissionais que vigiam grávidas têm a experiência da diversidade das perguntas, alegrias, tristezas, desconfortos que são colocadas ao longo do tempo.⁽¹⁾

A gravidez constitui uma condição fisiológica que prioriza o contacto com os serviços de saúde de modo que seja realizado um acompanhamento e uma avaliação do estado de saúde da mulher. Os exames laboratoriais requisitados no decurso das consultas de vigilância da gravidez, têm como objetivo rastrear, prevenir ou tratar situações passíveis de colocar em risco a saúde materna e/ou fetal ou perinatal.⁽²⁾

Ao longo do século XX foi possível demonstrar que a acessibilidade aos cuidados de saúde especializados na gravidez, no parto e pós-parto, assim como o planeamento da gravidez, diminuíram drasticamente a morbilidade e mortalidade maternas, fetais e infantis.⁽¹⁾

Em Portugal, a introdução de um Programa Nacional de Vigilância da Gravidez enquadrada numa Rede de Referência Materno-Infantil e na articulação do trabalho realizado nos Cuidados de Saúde Primários e nos Cuidados Hospitalares, no âmbito das Unidades Coordenadoras Funcionais, constituíram marcos decisivos para o sucesso conseguido.⁽¹⁾

Muitos são os exames laboratoriais prescritos durante todo o período de gravidez, e que, de acordo com os critérios clínicos, são divididos em três trimestres.^(1,3-5) As análises mais específicas são para avaliar imunização para a Toxoplasmose, Rubéola, ou possíveis infeções como exemplo o Citomegalovírus que surjam no decorrer da gravidez de modo a salvaguardar o bem-estar da mãe e do feto. É também efetuada a pesquisa do Vírus da Hepatite B, da Sífilis e do Vírus da Imunodeficiência Humana.^(1,2,4,5)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Faz-se a avaliação dos níveis de glicemia e despiste da Diabetes Gestacional, que poderá interferir no desenvolvimento e crescimento do feto, permitindo, assim, diminuir as complicações maternas e a mortalidade e morbidade perinatais.^(4,6-9)

A urocultura deteta as possíveis infecções urinárias que na grávida são, muitas vezes, assintomáticas e que podem contribuir para o aumento de complicações gestacionais. É uma condição importante a ser estudada e investigada, já que se não tratada, pode trazer uma série de consequências à gestante e ao feto.^(10,11)

Um estudo hematológico é realizado para determinar e avaliar as células sanguíneas, o grupo sanguíneo e o fator *Rhesus* (Rh). Com o estudo completo do hemograma, é possível diminuir a incidência da anemia com uma suplementação de ácido fólico e/ou vitamina B12 e ferro, bem como outros problemas que possam ocorrer de acordo com os valores dos parâmetros hematológicos (hemoglobinopatias e trombocitopenia).⁽¹²⁾ A fenotipagem ABO e Rh permite prevenir a incompatibilidade Rh e, deste modo, antecipar problemas futuros no recém-nascido.^(1,2,4,5)

O rastreio do *Streptococcus* β Hemolítico do Grupo B é igualmente importante e deve ser realizado entre as 35 e às 37 semanas permitindo identificar as grávidas de ter um recém-nascido com sépsis neonatal e outros problemas materno-fetal.^(1,2,4,5)

É também, preconizado o rastreio do cancro do colo do útero no primeiro trimestre da gravidez através de um exame citológico no qual, tem um forte impacto na redução da mortalidade devido a esta forma de neoplasia.^(4,13)

Para além deste rastreio, existem outros rastreios pré-natais que são prescritos e recomendados por vários profissionais de saúde para a pesquisa de aneuploidias e de pré-eclâmpsia no 1º trimestre. A realização destes, permite às mulheres grávidas sentirem que têm uma gravidez segura, e se existir algum problema, podem precocemente aconselhar-se com o seu médico.

2. ANÁLISES LABORATORIAIS EFETUADAS DURANTE A GRAVIDEZ

Quando é confirmada a gravidez, a mulher tem de realizar vários testes laboratoriais. Segundo critérios clínicos, o período de gravidez é dividido em três trimestres para os quais, cada um deles tem um propósito específico, tanto para monitorização materno-fetal, exames específicos da gestação e trabalho laboratorial como para triagem de possíveis irregularidades que ocorram durante a gravidez. Na Figura 2.1 encontram-se distribuídos por trimestre, os parâmetros laboratoriais determinados em cada um deles.^(1,2,4,5)

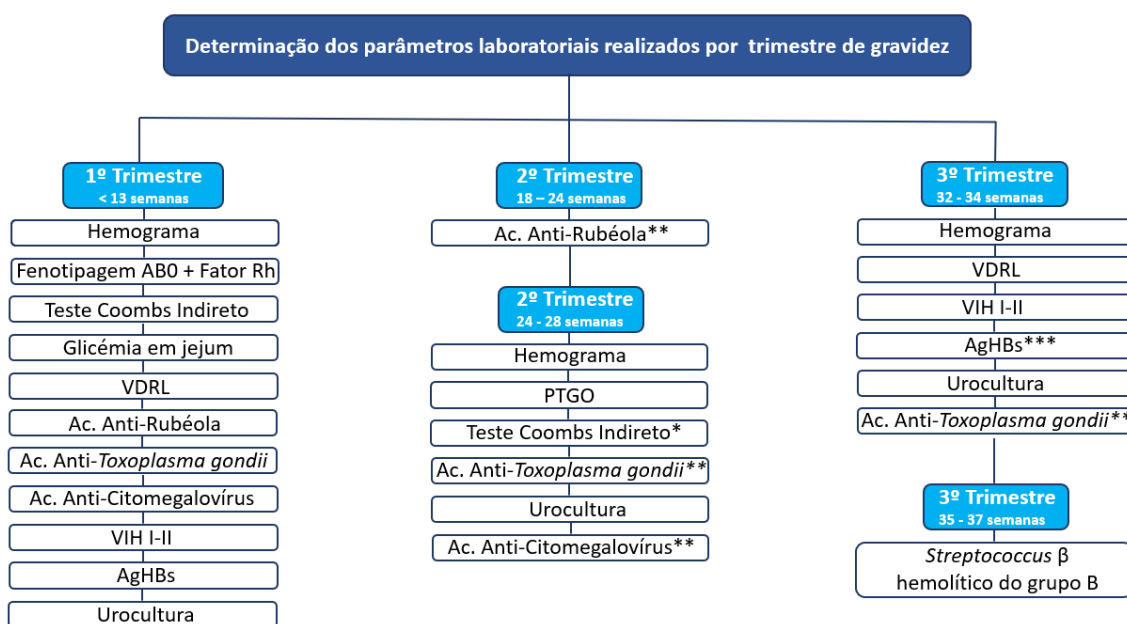


Figura 2.1 - Determinação dos parâmetros laboratoriais realizados por trimestre de gravidez.

*Nas 4 semanas antes da administração da imunoglobulina anti-D nas gestantes Rh D negativas, **nas mulheres não imunes, ***apenas as grávidas não vacinadas e não imunes no 1º trimestre. AgHBs (Antigénio de Superfície da Hepatite B), VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), PTGO (Prova de Tolerância à Glucose Oral), Rh (Rhesus), VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Elaboração própria a partir de ^(1,2,4,5).

É efetuado o hemograma, em todos os trimestres da gravidez, para avaliar e quantificar os elementos celulares do sangue: eritrócitos, leucócitos e plaquetas.⁽¹⁴⁾ É também efetuada a determinação do fenótipo do sistema ABO e o fator Rh no primeiro trimestre, assim como o Teste de Coombs Indireto, que se torna crucial devido às eventuais incompatibilidades materno-fetais.⁽¹⁻⁵⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

As análises mais específicas permitem avaliar se a grávida se encontra imunizada contra determinados agentes que podem ter consequências para o desenvolvimento do feto assim como para a saúde materna. Incluem a avaliação para a Toxoplasmose (Ac. Anti-Toxoplasma *gondii*), Rubéola (Ac. Anti-Rubéola), ou possíveis infecções como por exemplo, o Citomegalovírus (Ac. Anti-CMV), que surjam no decorrer da gravidez de modo a salvaguardar o bem-estar da mãe e do feto. O estudo da toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus são realizados no 1º semestre, no entanto, a gestante que se encontrar não imune, deve repetir esses anticorpos no 2º trimestre e, no caso da toxoplasmose, deve ser repetido também no 3º trimestre. É também efetuada no 1º e 3º trimestre, a pesquisa do vírus da hepatite B (AgHBs- Antígeno de Superfície da Hepatite B), da sífilis (VDRL-*Venereal Disease Research Laboratory*) e do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (Ac. VIH I-II). No entanto, apenas as grávidas não vacinadas contra o vírus da Hepatite B e cujo rastreio foi negativo no 1º trimestre, devem repetir a pesquisa do AgHBs no 3º trimestre. Para além da avaliação dos níveis de glicémia realizada no 1º trimestre, no 2º trimestre procede-se ao despiste da Diabetes Gestacional (PTGO), dadas as repercussões a nível do desenvolvimento e crescimento do feto. A urocultura é realizada em todos os trimestres da gestação permitindo detetar eventuais infecções urinárias que, na grávida, muitas vezes são assintomáticas. No último trimestre é efetuada a pesquisa do *Streptococcus* β Hemolítico do Grupo B com o intuito de saber se a grávida está colonizada ou não com a bactéria, a fim de salvaguardar problemas de saúde ao bebé.^(1,2,4,5)

2.1. HEMOGRAMA

O hemograma é o exame de sangue habitualmente mais realizado que permite quantificar os elementos celulares do sangue: eritrócitos (eritrograma), leucócitos (leucograma) e plaquetas (plaquetograma).⁽¹⁴⁾

O eritrograma inclui a avaliação de vários parâmetros: a contagem do número de glóbulos vermelhos (GV), também denominado de hemácias ou eritrócitos, o hematócrito (HCT), a concentração de hemoglobina (HGB), os índices hematimétricos, como Volume Globular Médio (VGM), Hemoglobina Globular Média (HGM), e a

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Concentração da Hemoglobina Globular Média (CHGM). É também avaliada a amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW) e a contagem de reticulócitos.^(14,15)

Cada um destes parâmetros tem um significado. O HCT traduz a massa eritrocitária. O VGM representa o volume médio dos GV e o respetivo tamanho (normocítico, microcítico e macrocítico). A HGM reflete a cor (normocrómico e hipocrómico) dos GV enquanto a CHGM representa a percentagem da concentração média da hemoglobina por eritrócito. O RDW reflete a anisocromia (diferença de tamanhos dos GV) e a contagem de reticulócitos revela a funcionalidade da medula óssea.^(14,15)

O leucograma corresponde à contagem do número total de leucócitos e à respetiva contagem diferencial nas diferentes classes (linfócitos, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos).^(14,15)

O plaquetograma integra a contagem do número de plaquetas, o Volume Plaquetário Médio (VPM) e variação de tamanho entre as plaquetas (PDW).^(14,15)

O hemograma permite identificar diferentes quadros clínicos, sendo relevante para estabelecer o diagnóstico de anemia, de cancros hematológicos, infeções, estados hemorrágicos agudos, alergias e imunodeficiências. É também usado para monitorizar os efeitos colaterais de certos medicamentos.⁽¹⁴⁾

O hemograma assume particular ênfase na gravidez, porque a anemia gestacional é uma alteração hematológica comum da gravidez⁽¹⁶⁾ assim como a trombocitopenia.⁽¹⁷⁾

É também, a partir da avaliação do hemograma que se torna possível investigar e diagnosticar hemoglobinopatias, juntamente com a eletroforese das hemoglobinas, na presença ou ausência de anemia ou perante certas etnias ou história familiar.^(4,12)

2.1.1. ANEMIA GESTACIONAL

O hemograma assume particular ênfase na gravidez porque a anemia gestacional é uma complicação comum da gravidez e um grave problema de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 38% das mulheres grávidas em todo o mundo são anémicas.^(16,18,19)

A anemia na gravidez é definida por valores de hemoglobina <11 g/dL e de hematócrito <33% no primeiro e terceiro trimestre ou uma concentração de hemoglobina de <10,5 g/dL e hematócrito <32% no segundo trimestre de gravidez.^(12,16,17,20,21)

A anemia é uma condição clínica que se caracteriza pela diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou do número de glóbulos vermelhos no sangue.⁽²²⁾ Várias são as causas que levam à anemia na gravidez, mas as principais são a anemia fisiológica da gravidez e a anemia por deficiência de ferro⁽³⁾, de ácido fólico e de vitamina B12.^(12,22)

Com base nos índices do VCM, HGB e do exame microscópico do esfregaço de sangue periférico (exame confirmatório), os diferentes tipos de anemias podem classificar-se em: anemia hipocrômica microcítica (eritrócitos pequenos com pouca hemoglobina); anemia macrocítica (eritrócitos grandes, número reduzido) e anemia normocrômica normocítica (eritrócitos de tamanho normal em menor número, mas com conteúdo celular de hemoglobina normal).⁽²²⁾

A OMS recomenda a definição de anemia grave, moderada e leve para gestantes como concentrações de hemoglobina inferiores a 7.0 g/dL, 7.0 a 9.9 e 10.0 a 10.9 g/dL, respetivamente.⁽²³⁾

As complicações maternas causadas pela anemia passam por descolamento prematuro da placenta, parto prematuro (parto antes de 37 semanas de gestação), cesariana, hemorragia grave pós-parto, internamento em unidade de terapia intensiva e óbito materno durante o parto hospitalar. Os desfechos fetais incluem restrição de crescimento, malformação (malformações congénitas, deformações e anormalidades cromossómicas diagnosticadas durante a hospitalização) e natimorto (óbito antes ou durante o parto após 20 semanas de gestação).⁽²³⁾

A recomendação atual da OMS e das diretrizes nacionais sobre o tratamento da anemia durante a gravidez inclui melhorias na diversidade alimentar; aumento da ingestão de alimentos ricos em ferro, ácido fólico e outros micronutrientes e suplementação diária de ferro e ácido fólico a cada gestante.⁽¹⁸⁾

2.1.1.1. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO E RESPECTIVA SUPLEMENTAÇÃO

De acordo com a OMS, a Anemia Ferropénica (AF) é a deficiência nutricional mais comum no mundo, atingindo cerca de 30% da população.^(19,24)

Na gestação, o déficit de ferro apresenta um espectro que varia desde o estado de depleção de ferro sem anemia (ausência de reservas de ferro, com concentração de hemoglobina dentro dos valores de referência) até à anemia ferropénica.^(12,16,19,21,25,26)

A AF na gravidez é generalizada e pode levar ao aumento da morbidade e mortalidade materna e fetal, afetando cerca de 40% das mulheres em todo o mundo. Embora as causas mais comuns da anemia ferropénica, na mulher, sejam a hemorragia gastrointestinal e a menstruação, a diminuição da ingestão ferro e a diminuição da absorção de ferro podem também causar o desenvolvimento deste tipo de anemia durante a gravidez.^(3,19,24,27)

A AF define-se pela presença de eritrócitos microcíticos (VGM<80 fL) e hipocrómicos (CHGM<27 pg/dL), na ausência de deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico podendo, contudo, em fases mais precoces não haver microcitose.⁽¹²⁾

Na gravidez ocorre um aumento de cerca de 35% da massa eritrocitária e um aumento de 40 a 50% do volume plasmático, o que faz com que os parâmetros usados para identificar a anemia se encontrem diminuídos e, portanto, surja a “anemia fisiológica”.^(3,12,16) Para além disso, ocorre um aumento progressivo das necessidades de ferro durante o 2º e 3º trimestres de gravidez, proporcionado pelo desenvolvimento fetoplacentário e tecidual materno.^(12,28)

Quando ocorre uma deficiência de ferro, não é produzida hemoglobina em concentração suficiente. Isso leva a uma taxa ligeiramente reduzida de produção de GV,

os quais são frequentemente menores (microcíticos) e menos corados que o normal (hipocrômicos).^(22,27,29) As grávidas com este problema não possuem GV suficientes no sangue para garantir o transporte necessário de oxigênio para os tecidos e órgãos do corpo e para o próprio bebê, podendo prejudicar o desenvolvimento do feto.⁽²⁸⁾

Os resultados adversos para a saúde materna incluem infecções do trato urinário, pré-eclâmpsia, hipotensão, diminuição da viscosidade do sangue, eventos trombóticos, perda excessiva de sangue peri-parto e até mesmo mortes.^(17,20)

Relativamente ao feto, o déficit em ferro é raro, dado que a placenta é responsável pelo respetivo transporte ativo. Contudo, situações de AF grave estão associadas a desfechos perinatais adversos como parto prematuro, restrição de crescimento fetal (RCF), comprometimento do neurodesenvolvimento a longo prazo do recém-nascido e morte fetal, sendo a incidência destes eventos tanto maior quanto mais precoce for a idade gestacional do início da anemia.^(12,16,17,19–21,25,26,28) A deficiência de ferro durante o primeiro trimestre tem um impacto mais negativo no crescimento fetal do que a anemia que se desenvolve mais tardiamente na gravidez.⁽¹⁷⁾

O diagnóstico de AF nas gestantes caracteriza-se pela diminuição do ferro sérico, ferritina e saturação da transferrina, aumento da transferrina (transportador de ferro) e ausência de reticulócitos no sangue periférico. A ferritina sérica (molécula de armazenamento de ferro) é o parâmetro mais útil para avaliar as reservas de ferro do organismo (Figura 2.2). Considera-se déficit de ferro, se a ferritina apresentar valores <30ng/mL.^(12,15,17,27) Contudo, valores falsamente normais podem ocorrer em situações de infeção/inflamação, entre outras. Em caso de suspeita de AF, mediante valores de ferritina sérica normais, deve-se pesquisar a proteína C reativa (PCR). Caso a PCR esteja elevada, é indicativo de AF.^(12,17,24)

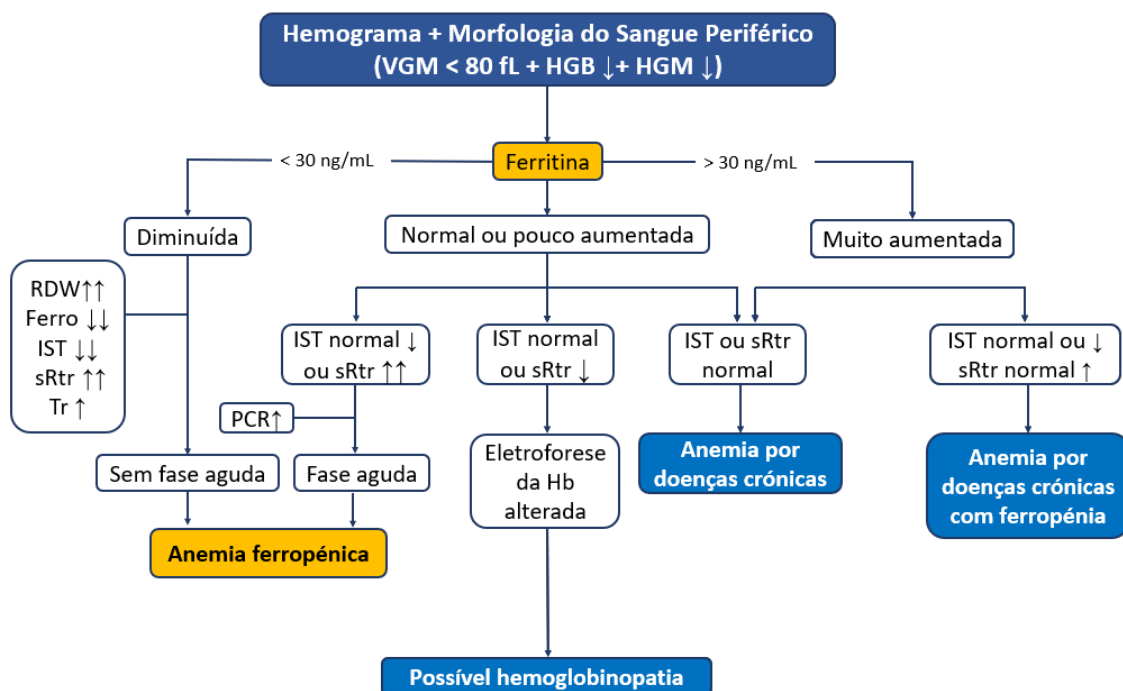


Figura 2.2 - Algoritmo de diagnóstico de anemia ferropénica. IST (Índice de Saturação da Transferrina), sRtr (Recetor solúvel da transferrina), Tr (Transferrina), VGM (Volume Globular Médio), HGB (Concentração de Hemoglobina), HGM (Hemoglobina Globular Média), PCR (Proteína C Reativa), RDW (Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos). Elaboração própria a partir de ^(12,15,17,24,27).

O tratamento de primeira linha para anemia ferropénica na gravidez é o ferro oral, com 150 a 200 mg de ferro elementar. Faz-se nova determinação dos níveis séricos de hemoglobina, num espaço de duas semanas, para avaliar a resposta e, confirmar-se-á uma absorção adequada, quando houver um aumento da concentração de hemoglobina em 1-2 gramas.⁽¹²⁾ A suplementação oral de ferro deve continuar por dois a três meses após a normalização da concentração sérica de hemoglobina e, no mínimo, seis semanas após o parto. Se o ferro oral não for tolerado devido aos seus efeitos colaterais (náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, mal-estar ou azia), se ocorrer má absorção ou se se registarem situações de anemia moderada a grave, existe uma necessidade de reposição rápida de ferro, pelo que o ferro pode ser administrado com segurança via intravenosa. Os níveis de hemoglobina são corrigidos assim como as reservas de ferro, embora seja contraindicado no 1º trimestre.^(12,17,24,27,30)

2.1.1.2. ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B12 E RESPECTIVA SUPLEMENTAÇÃO

A deficiência de ácido fólico (vitamina 9) é a segunda causa mais comum de anemia nutricional na gestação.^(12,17)

Esta anemia é uma anemia macrocítica e normocrômica que se define pela presença de GV com VGM >100 fL, podendo ser classificada em megaloblástica e não megaloblástica, de acordo com a presença ou ausência de neutrófilos hipersegmentados. Neste caso, trata-se de uma anemia megaloblástica caracterizada por macrocitose e presença de neutrófilos hipersegmentados podendo a contagem de reticulócitos ser baixa ou normal. Associa-se geralmente a um déficit de ácido fólico, podendo também ser causada por falta da vitamina B12 (cobalamina).^(12,22,31)

O ácido fólico e a vitamina B12 são necessários para a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN), para o crescimento fetal e para o desenvolvimento de tecido materno.^(17,22,31,32) O ácido fólico dietético é absorvido em jejum, e a nutrição inadequada, a má absorção intestinal e o aumento das exigências para o crescimento fetal contribuem para a deficiência desta vitamina.^(17,31,32)

A vitamina B12 desempenha um papel crítico na síntese de ADN, e as células precursoras hematopoiéticas são altamente sensíveis à síntese de ADN anormal causada pela deficiência de vitamina B12.^(17,22,32)

Embora a anemia ligeira, a leucopenia e a trombocitopenia sejam comuns, 10% dos pacientes com deficiência de vitamina B12, desenvolvem manifestações hematológicas com risco de vida, como a anemia hemolítica.⁽¹⁷⁾

A deficiência de ácido fólico pode estar relacionada com a diminuição da ingestão em caso de transtorno pelo uso de álcool ou por desnutrição (por exemplo: dietas vegetarianas), com o aumento da necessidade (principalmente em caso de gravidez), em caso de hemólise, hemodiálise e de situações de má absorção e de drogas.⁽³¹⁾

A causa mais frequente de deficiência de vitamina B12 é a anemia perniciosa causada por atrofia gástrica autoimune. A deficiência de vitamina B12 pode também

desenvolver-se após gastrectomia, síndrome de Zollinger-Ellison e insuficiência pancreática.⁽³¹⁾

A deficiência de ácido fólico no início da gravidez pode ocasionar defeitos no tubo neural⁽¹⁹⁾ como mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, uma vez que o ácido fólico é essencial para suprir as necessidades do feto em formação, em períodos de constante renovação celular como na gestação, decorrente da intensa atividade do sistema hematopoético para o crescimento do feto e desenvolvimento do sistema nervoso.^(19,22)

A deficiência de ácido fólico e vitamina B12 pode ser mascarada pela deficiência de ferro e nem sempre resulta em macrocitose. Dado que, as vias bioquímicas de vitamina B12 e ácido fólico estão intimamente interligadas, os indivíduos que apresentarem características clínicas semelhantes para ambas as deficiências, devem realizar a avaliação sérica de vitamina B12 e ácido fólico em simultâneo (Figura 2.3).⁽¹⁷⁾

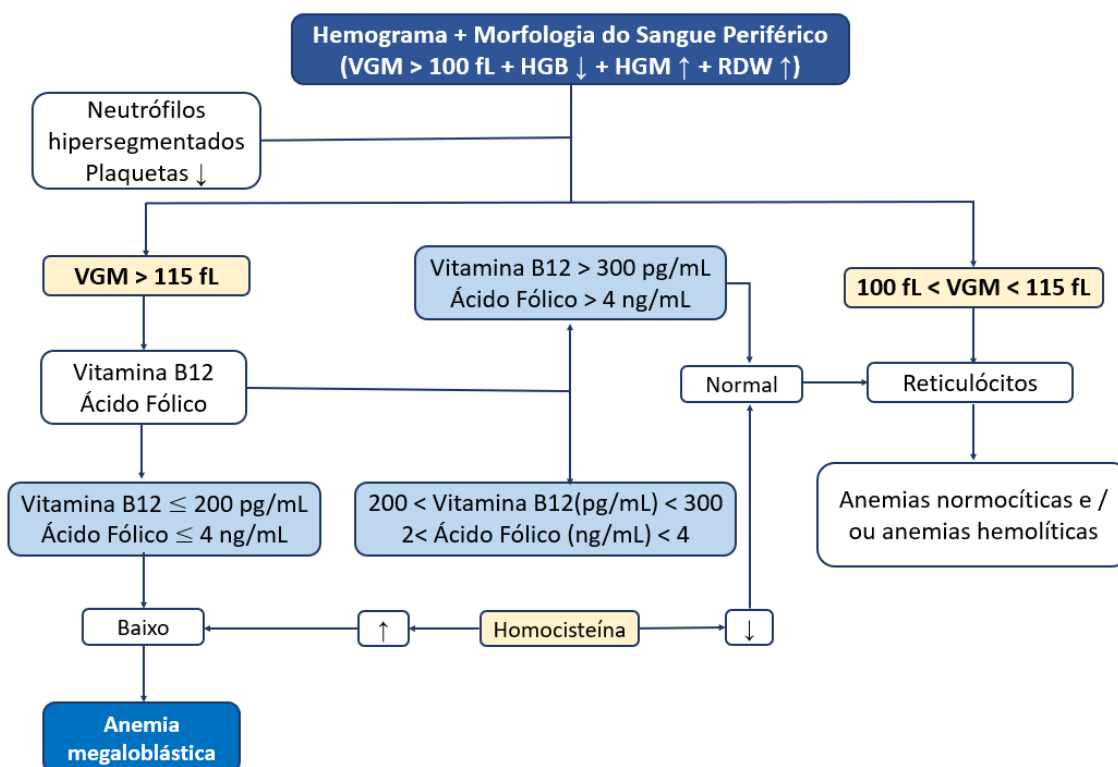


Figura 2.3 - Algoritmo de diagnóstico de anemia megaloblástica. VGM (Volume Globular Médio); HGB (Concentração de Hemoglobina), HGM (Hemoglobina Globular Média), RDW (Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos). Elaboração própria a partir de ^(22,31).

Os níveis de vitamina B12 séricos são considerados baixos quando a sua concentração é inferior a 200 pg/mL e deve ser considerada uma forte evidência de uma deficiência real. A interpretação do resultado deve ter em atenção as circunstâncias clínicas. Quanto ao ácido fólico, as concentrações de ácido fólico sérico < 2 ng/mL refletem a deficiência de ácido fólico enquanto que níveis acima de 4 ng/mL excluem efetivamente deficiência.^(17,22)

A OMS recomenda a suplementação de ácido fólico de 0,4mg/dia de ácido fólico durante a gravidez, a iniciar o mais precocemente possível.⁽³³⁾ No caso de mulheres com risco acrescido de malformações fetais (ou seja, grávidas com filho anterior com defeito do tubo neural ou com história familiar desta situação) ou ainda mulheres com doenças ou sob terapêutica associadas à diminuição da biodisponibilidade de ácido fólico, a recomendação da OMS é de 5mg/dia. Em qualquer caso, é assumido que a proteção em relação às malformações do tubo neural apenas é eficaz quando a suplementação ocorre nas primeiras quatro semanas de gestação.^(22,33)

Em relação às recomendações de suplementação de vitamina B12, a OMS recomenda a administração de vitamina B12 1g/semana, via intramuscular (IM), durante 8 semanas, seguida de 1g/mês, via IM (uma resposta reticular é esperada após 3 a 5 dias de tratamento) sendo que, a via oral poderá também ser utilizada (1g/dia).^(12,17,22,31,33)

2.1.2. TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas <150 × 10⁹/L causada por uma destruição aumentada ou por uma produção diminuída das plaquetas. É a segunda condição hematológica mais comum na gravidez depois da anemia e geralmente é uma condição benigna.^(34–36)

As etiologias da trombocitopenia na gravidez variam desde benignas (por exemplo, trombocitopenia gestacional) a um risco de vida (por exemplo, hemólise) e podem apresentar-se como síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low*

Platelets), PTT (Púrpura Trombótica Trombocitopénica), TIP (Trombocitopenia Imune Primária) ou CID (Coagulação Intravascular Disseminada).^(17,35)

A Trombocitopenia Gestacional (TG) é a causa mais comum de trombocitopenia durante a gravidez, sendo considerada como uma condição benigna autolimitada, seguida de pré-eclâmpsia e TIP. A TG aparece em 5 a 11% das gestações, representando cerca de 75% dos casos de trombocitopenia durante a gravidez.⁽³⁵⁻³⁷⁾

A TG pode ser classificada como trombocitopenia leve ($100-150 \times 10^9/L$), trombocitopenia moderada ($50-100 \times 10^9/L$) e trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/L$).⁽³⁶⁾

A TIP é a causa mais comum das plaquetas baixas no primeiro trimestre da gravidez. No geral, afeta 1 a 4% de todas as gestações e afeta 1 a 2 por 1.000 gestações a cada ano. Aproximadamente dois terços das mulheres têm TIP diagnosticada antes do início da gravidez.⁽¹⁷⁾

Assim sendo, se drogas e outros distúrbios patológicos forem excluídos, o diagnóstico mais provável, no primeiro e segundo trimestre, será TG ou TIP. Portanto, a trombocitopenia materna com valores entre $100 \times 10^9/L$ e $149 \times 10^9/L$ numa mulher assintomática e sem história de hemorragias, é usualmente devido à TG. Uma contagem de plaquetas menor do que $100 \times 10^9/L$ é mais sugestiva de TIP e inferior a $50 \times 10^9/L$ é quase certeza de TIP.^(34,35)

Durante o terceiro trimestre ou no pós-parto, o aparecimento repentino de trombocitopenia materna significativa deverá levar à consideração de pré-eclâmpsia, PTT / Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) ou Coagulação Intravascular Disseminada (CID).⁽³⁴⁾

Deste modo, torna-se crucial saber em que trimestre a trombocitopenia se desenvolve, porque pode fornecer uma pista importante sobre a sua etiologia.^(34,35,37)

Gestações com trombocitopenia gestacional não apresentam geralmente risco aumentado para complicações de hemorragia materna ou trombocitopenia fetal. No entanto, gestantes com esta condição, não estão indicadas a fazer cesariana, apesar de a decisão ser baseada na indicação obstétrica.⁽³⁴⁻³⁷⁾

Embora a contagem de plaquetas raramente fique abaixo de $70 \times 10^9/L$ em gestantes com TG, não existe necessidade de intervenção, dado que esta condição resolve-se espontaneamente entre 4 a 8 semanas após o parto.^(35,37) No entanto, deve ser realizado um hemograma para a contagem de plaquetas a cada 2 a 4 semanas, para observar uma tendência nas suas contagens e a cada duas semanas próximo ao parto.^(35,36)

2.1.3. HEMOGLOBINOPATIAS

As hemoglobinopatias são doenças genéticas hereditárias autossômicas recessivas que afetam a estrutura da hemoglobina (distúrbios qualitativos ou funcionais) caracterizados pela hereditariedade de uma hemoglobina anormal ou, que afetam a produção da hemoglobina (distúrbios quantitativos) no qual existe uma produção insuficiente das cadeias da globina.^(12,38-40)

A hemoglobina é uma hemoproteína tetramérica que transporta o oxigênio, composta por quatro subunidades ou cadeias de globina iguais duas a duas. Existem seis tipos de cadeias de globina humana: alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) e zeta (ζ). Das combinações dois a dois dos diferentes tipos de cadeias de globina α e tipo β irão formar-se as diferentes hemoglobinas, nos períodos embrionário, fetal, neonatal e adulto. Durante o primeiro mês de gestação, as hemoglobinas embrionárias são substituídas ao longo da gestação pela hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2\gamma_2$), sendo esta predominante a partir de 8 semanas de vida embrionária até ao segundo mês de vida pós-natal. A mudança na expressão de γ -globina para β -globina começa durante a gravidez e completa-se entre os seis meses e um ano de vida. No eritrócito, 97% da hemoglobina adulta será HbA1 ($\alpha_2\beta_2$), com uma pequena proporção de HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) (2%) e HbF (1%).⁽⁴⁰⁾

As hemoglobinopatias são particularmente prevalentes na etnia africana, mas também afeta pessoas de ascendência do Oriente Médio e parte da Índia, onde a malária é endêmica.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Atualmente a sua distribuição é heterogénea, como consequência de múltiplos fenómenos migratórios.⁽¹²⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

A OMS estima que cerca de 7% da população mundial são portadores de hemoglobinopatias e cerca de 300 a 400 mil bebés nascem todos os anos com uma forma grave desses distúrbios genéticos⁽³⁸⁾, sendo as mais frequentes a talassemia e a anemia falciforme.⁽⁴⁰⁾

Em Portugal, a anemia falciforme, beta Talassemia (β -talassemia) *Major* e Intermédia são as formas mais graves das hemoglobinopatias.⁽⁴⁴⁾ A deteção de portadores de hemoglobinopatias é baseada no hemograma e o diagnóstico pela eletroforese das hemoglobinas (Figura 2.4). A eletroforese das hemoglobinas é recomendada perante microcitose e hipocromia independentemente do valor da hemoglobina ou perante um hemograma normal mas que, a mulher grávida (ou família) seja oriunda dos distritos com maior prevalência de HbS (Beja, Faro, Santarém e Setúbal), assim como de comunidades com uniões consanguíneas frequentes, ou comunidades de imigrantes de zonas de risco.⁽¹²⁾

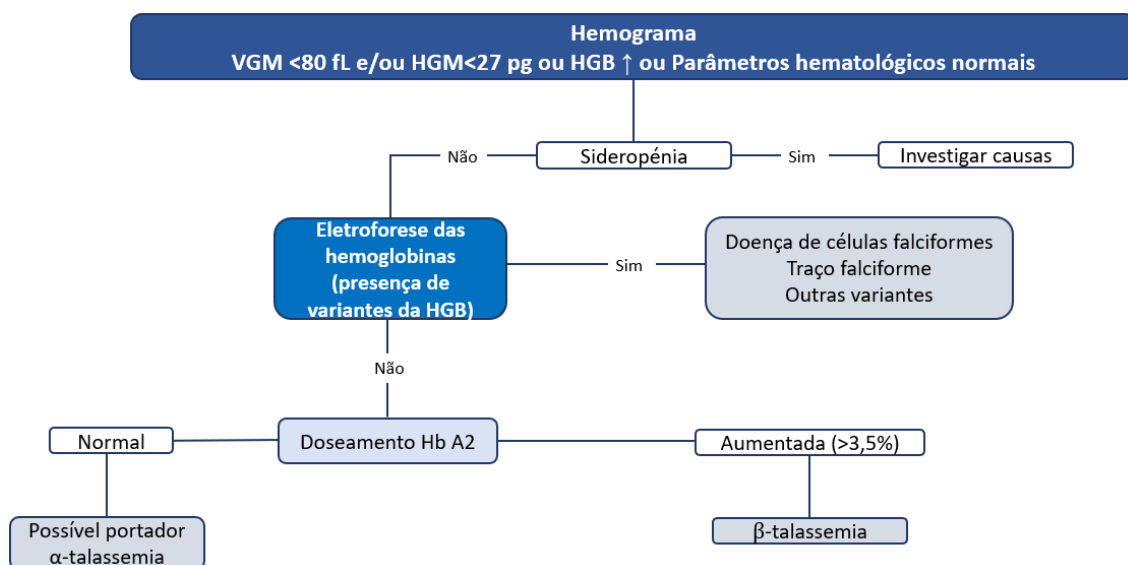


Figura 2.4 - Algoritmo diagnóstico das hemoglobinopatias no contexto do rastreio pré-natal. VGM (Volume Globular Médio), HGB (Concentração de Hemoglobina), HGM (Hemoglobina Globular Média). Adaptado de ⁽⁴⁵⁾.

Nas grávidas com hemoglobinopatia, exceto em situações de ferropénia concomitante, a suplementação com ferro está desaconselhada, recomendando-se a suplementação durante toda a gravidez com ácido fólico (5 mg/dia). Nas formas homocigóticas das

hemoglobinopatias, deve ser mantida a hidratação endovenosa por 24 horas no puerpério imediato e, caso seja realizada cesariana, pelo maior risco de eventos tromboembólicos, deve-se iniciar profilaxia com heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas durante 6 semanas.⁽¹²⁾

2.1.3.1. ANEMIAS DAS CÉLULAS FALCIFORMES

A anemia das células falciformes (drepanócitos) é uma doença que ocorre quando existe uma mutação pontual na cadeia β globina, produzindo hemoglobina anormal (Hemoglobina S).^(38,43,46)

A hemoglobina S (HbS) pode manifestar-se de três formas: anemia falciforme, doença falciforme e traço falciforme (Figura 2.5). A anemia falciforme manifesta-se nos indivíduos homozigóticos para a HbS (HbS/HbS); a doença falciforme nos indivíduos heterozigóticos em associação com outras hemoglobinas anormais como por exemplo: HbS/HbC, HbS/HbD, HbS/ β -talassemia, entre outros; e, o traço falciforme, que se manifesta associado da hemoglobina A (HbS/HbA).^(43,47-49) Tendo em conta que se trata de uma doença hereditária, os indivíduos que herdaram apenas 1 gene anormal de um dos pais não são doentes, mas são portadores da mutação (heterozigotas), tendo então, o traço falciforme. Indivíduos que herdaram os 2 genes anormais têm a doença falciforme.^(41-43,48,50)

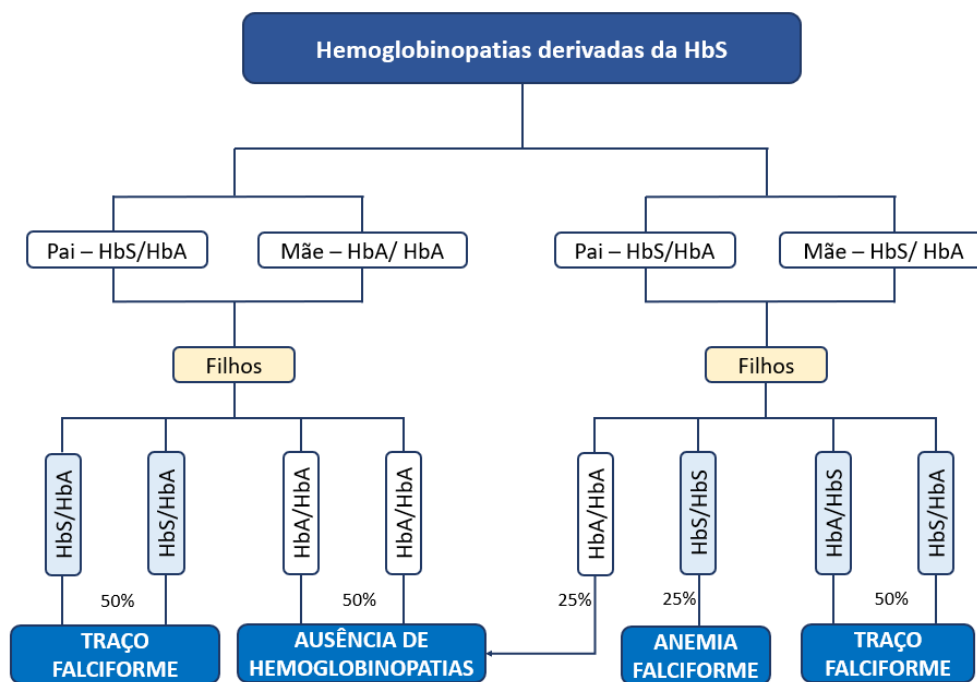


Figura 2.5 - Probabilidade de filhos com doença e com traço falciforme com pais portadores da Hemoglobina S. HbS (Hemoglobina S), HbA (Hemoglobina A). Elaboração própria a partir de (41-43,48,50,51).

Quando ambos os pais são portadores (A/S), cada filho tem 25% de probabilidade de ter anemia falciforme (S/S) (Figura 2.5). No entanto, se um dos pais tiver uma HbS e o outro tiver outra forma de hemoglobinopatias, também podem ter um filho com doença falciforme.⁽⁵¹⁾

A anemia falciforme manifesta-se por uma anemia normocítica normocrômica, causando anemia hemolítica crônica que é caracterizada por crises vaso-oclusivas repetidas e pela presença de lesões em vários órgãos. Os indivíduos têm episódios frequentes de dores intensas e um risco elevado de infecções (infecção respiratória superior, infecção do trato urinário e pneumonia), podendo registrar-se também sequestro esplênico (levando a um grande aumento do tamanho do baço), Acidente Vascular Cerebral (AVC), complicações renais, oculares e pulmonares.^(12,38,43,46,48,49,51,52) Ainda está associado a distúrbio cognitivo, atraso no desenvolvimento das crianças e a alta taxa de mortalidade materna e mortalidade fetal.⁽⁴⁹⁾

Cerca de 5% da população mundial e mais de 7% das mulheres grávidas em todo o mundo, sofrem de anemia falciforme.⁽⁴⁹⁾ Os sintomas geralmente aparecem após 4-6 meses de vida, quando os níveis de HbF diminuem, daí a importância da triagem

neonatal, pois permite identificar o diagnóstico precoce da doença e iniciar o tratamento na fase pré-sintomática, reduzindo a morbimortalidade.⁽⁴⁰⁾

As principais complicações maternas nas gestações complicadas por anemia falciforme incluem infecções, crises vaso-oclusivas, pré-eclâmpsia, parto prematuro e maior risco da cesariana. Os problemas fetais que podem afetar os resultados perinatais são a RCF, parto prematuro, frequência cardíaca fetal anormal e morte fetal intrauterina.^(12,49) As outras doenças falciformes ocasionam quadros clínicos semelhantes à anemia falciforme homozigótica e por isso, devem ser abordados da mesma forma.⁽¹²⁾

O traço falciforme não é considerado uma doença porque muitos dos portadores de HbS têm pelo menos 50% de HbA normal e são assintomáticos, não apresentando as crises vaso-oclusivas nem apresentam riscos acrescidos durante a gravidez.^(12,41,48) Em geral, os indivíduos que são portadores da doença têm uma melhor qualidade de vida e a mortalidade é semelhante à da restante população em geral.⁽⁴⁸⁾ No entanto, pode ocorrer efeitos como hipoxia grave, desidratação e hipertermia, conduzindo a complicações graves como perda fetal, bacteriúria assintomática⁽⁴⁾, enfarte esplênico e morte súbita por esforço.^(41,48)

Os indivíduos que têm traço falciforme, apresentam GV com forma de foice quando estão sob stress oxidativo. A detecção de portadores de hemoglobinopatias é baseada no hemograma e no estudo das hemoglobinas. O estudo das hemoglobinas inclui uma eletroforese de hemoglobinas e a quantificação de HbA2 e HbF.⁽⁴⁴⁾

As alterações laboratoriais encontradas com maior frequência na anemia falciforme são a diminuição dos valores séricos dos GV, contagem reduzida de reticulócitos, VGM variável, contagem aumentada de leucócitos e a presença de células em forma de foice no sangue periférico. A eletroforese de hemoglobina subsequente confirma o diagnóstico de anemia falciforme, se a concentração de hemoglobina falciforme for superior a 90% da hemoglobina total e a hemoglobina fetal abranger o restante isotipo de hemoglobina. No entanto, se a concentração da hemoglobina falciforme situar-se à volta de 45%, isso indica a presença do traço falciforme e não da doença em si.⁽⁴²⁾

Dado o risco aumentado de pré-eclâmpsia, as grávidas com anemia falciforme devem iniciar a aspirina 100 mg/dia (ao deitar) às 12 semanas, a qual deve ser mantida até à 36ª semana.⁽¹²⁾

2.1.3.2. TALASSEMIAS

A talassemia é uma doença hereditária caracterizada por uma diminuição parcial ou total de uma das cadeias da globina da hemoglobina, levando a uma eritropoiese ineficaz, sendo a α e β -talassemia, as mais comuns. Na ausência total ou parcial, o indivíduo pode apresentar uma talassemia *major* ou intermédia, que se manifesta por uma anemia grave.^(38,50)

A β -Talassemia é causada por uma mutação no gene da β -globina, resultando num défice ou ausência de HbA1. Os indivíduos heterozigóticos para a mutação apresentam β -talassemia *minor*. A gravidez não se associa a um maior risco materno ou perinatal.⁽¹²⁾

Os homozigóticos para a doença classificam-se em β -talassemia *major* ou intermédia, consoante a necessidade persistente ou esporádica de transfusões sanguíneas. Embora a forma *major* seja rara na gravidez, porque a doença conduz geralmente à morte na infância ou na adolescência, mas quando ocorre, associa-se ao elevado risco de RCF, miocardiopatia e endocrinopatia maternas por sobrecarga de ferro, eventos tromboembólicos e complicações infecciosas.⁽¹²⁾

Indivíduos com β -talassemia intermediária apresentam anemia moderada, após os dois primeiros anos de vida, e não necessitam de transfusões sanguíneas regulares. As principais características clínicas desses pacientes são a hipertrofia da medula eritroide com hematopoiese medular e extramedular e as suas complicações (osteoporose, massas de tecido eritropoiético que acometem principalmente baço, fígado, linfonodos, tórax e coluna, deformidades ósseas e alterações faciais típicas), cálculos biliares, úlceras dolorosas nas pernas e uma maior predisposição à trombose.⁽⁵³⁾

Indivíduos com β -talassemia *major* geralmente apresentam anemia grave nos primeiros dois anos de vida, necessitando de transfusões regulares de glóbulos vermelhos para

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

sobreviver⁽⁵³⁾ e é considerada a forma mais grave das β -talassemia. Os primeiros sintomas são secundários à hemólise crónica, nomeadamente atraso no crescimento, palidez cutânea, icterícia, colelitíase, problemas de osteoporose e deformidades ósseas, problemas hepáticos e do baço.⁽⁴⁰⁾

Casais em risco de ter filhos com β -talassemia devem ser informados do risco (25%) de ter um feto com β -talassemia *major*. O diagnóstico pode ser feito mais cedo durante o primeiro trimestre (11ª semana) por amostragem de vilosidades coriônicas ou após a 16ª semana por amniocentese.⁽⁵³⁾

Os achados laboratoriais são anemia microcítica hipocrómica (VGM e CHGM baixos)⁽⁴⁰⁾, presença de células em alvo no esfregaço de sangue periférico, eletroforese das hemoglobinas com percentagem elevada de HbA2 (>3,5%) e em 50% dos casos há, também, uma percentagem elevada da HbF (Figura 2.6).⁽¹²⁾

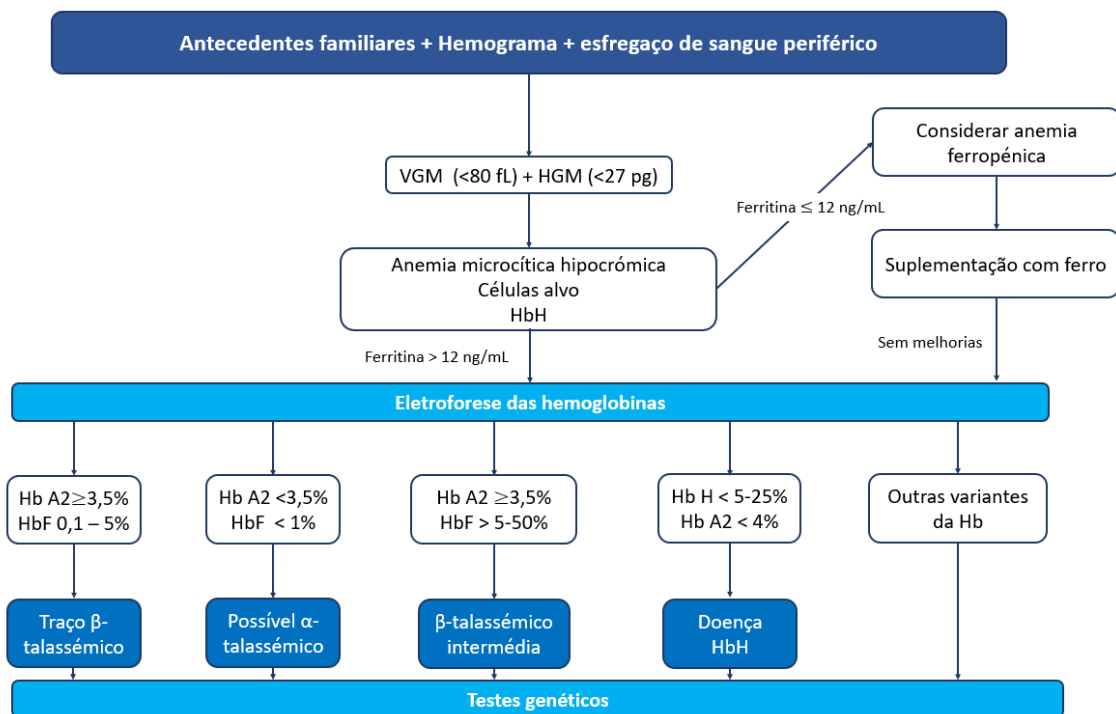


Figura 2.6 - Algoritmo de diagnóstico de talassemias. VGM (Volume Globular Médio), HGM (Hemoglobina Globular Média), RDW (Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos), HbA2 (Hemoglobina A2), HbF (Hemoglobina Fetal); HbH (Hemoglobina H). Adaptado de ⁽⁴⁰⁾.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

A α -Talassemia resulta de uma deleção de cópias do gene da α -globina e, consoante o número de cópias em falta, a clínica pode ser mais ou menos exuberante. Indivíduos em que apenas uma das cópias está ausente, é denominada talassemia silenciosa, sendo geralmente portadores assintomáticos e com valores de HGB e VMG dentro da normalidade. Quando estão afetados dois genes, os indivíduos apresentam sintomas ligeiros de anemia hipocrômica microcítica e é denominado como traço talassémico.^(12,40) A perda de três genes de α -globina corresponde à hemoglobina H (HbH) ou talassemia intermédia, surgindo quase sempre manifestações de anemia hemolítica crónica ou anemia microcítica hipocrômica moderada, com necessidade de transfusões sanguíneas vitalícias.^(12,53) Quando existe uma ausência completa do gene da α globina, a síntese de cadeias α é totalmente suprimida e leva à formação da Hemoglobina de Barts, que resulta em hidròpsia fetal, incompatível com a vida, sendo considerada a forma mais grave da alfa-talassemia.^(12,40)

Na suspeita de talassemia, é realizado um perfil hematológico e uma morfologia do esfregaço de sangue periférico. A microcitose e a hipocromia são marcadores de diagnóstico da doença, embora deva ser estabelecido um diagnóstico diferencial de outro tipo de anemias (Tabela 2.1).⁽⁴⁰⁾

Tabela 2.1 - Diagnóstico diferencial da talassemia. HGB (Concentração de Hemoglobina); VGM (Volume Globular Médio); RDW (Amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos); ISTF (Índice de saturação da transferrina); HbA2 (Hemoglobina A2); HbF (Hemoglobina Fetal). Adaptado de ⁽⁴⁰⁾.

Diagnóstico diferencial da talassemia								
Diagnostico	HGB	VGM	RDW	Reticulócitos	Ferro	Ferritina	ISTR	Eletroforese HGB
Anemia ferropénica	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	N
Doença crónica	↓	N/↓	N	↓	↓	N/↑	↓	N
Anemia Sideroblástica	↓	N/↓	↑	↑	↑	↑	↑	N
Traço β -talassémico	↓	↓↓	N	N	N	N	N	HbA2 ↑ / HbF N ou ↑
Traço α -talassémico	↓	↓	N	N	N	N	N	N

A grande probabilidade de diagnóstico de talassemia será obtida por eletroforese de hemoglobina no caso de β -talassemia. Assim, na β -talassemia, o défice na síntese da cadeia será refletido por uma diminuição da HbA1 com níveis elevados de HbA2 e/ou

HbF. No entanto, nos casos em que a mutação determine uma diminuição muito leve na síntese da cadeia β , ela pode ser normal. Na α -talassémia, o resultado obtido pela eletroforese será normal, pois o déficit de cadeia irá refletir-se numa diminuição proporcional na síntese tanto de HbA quanto de HbA2 e de HbF. Portanto, será necessário recorrer a estudos moleculares para o seu diagnóstico. Pacientes com HbH são diagnosticados na eletroforese, em que é registada a presença deste tipo de HGB.⁽⁴⁰⁾

Assim, com a triagem pré-natal é possível identificar os portadores da doença. As mulheres grávidas diagnosticadas com traço talassémico devem realizar a triagem do parceiro para avaliar o risco fetal, particularmente para fetos com hidropisia fetal e natimortos.⁽⁵⁴⁾

Programas de triagem neonatal permitem a identificação precoce de lactentes afetados, que podem ser monitorizados para o desenvolvimento de anemia, e iniciar as transfusões no momento adequado e minimizando o risco de complicações.⁽⁵⁴⁾

2.2. SISTEMA ABO, SISTEMA RH E PESQUISA DE AGLUTININAS IRREGULARES

A determinação fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e fator Rhesus (Rh) assumem um papel muito importante na mulher em idade fértil e, particularmente, na mulher grávida.^(2,55)

O Sistema ABO é classificado em tipo A, tipo B, tipo AB e tipo O que são expressos na superfície dos eritrócitos. O fator Rh é um antígeno de superfície dos eritrócitos (Figura 2.7). O sistema de grupo sanguíneo Rh consiste em múltiplos antígenos (acima de 50), mas o D, C, c, E e e, são os antígenos mais comumente identificados. O antígeno D é o principal responsável pela doença Rh-hemolítica devido à sua alta imunogenicidade. Uma pessoa pode ser Rh-positivo (Rh⁺) se tiver a presença do antígeno D na superfície dos eritrócitos ou Rh-negativo (Rh⁻) se não tiver a presença do mesmo.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

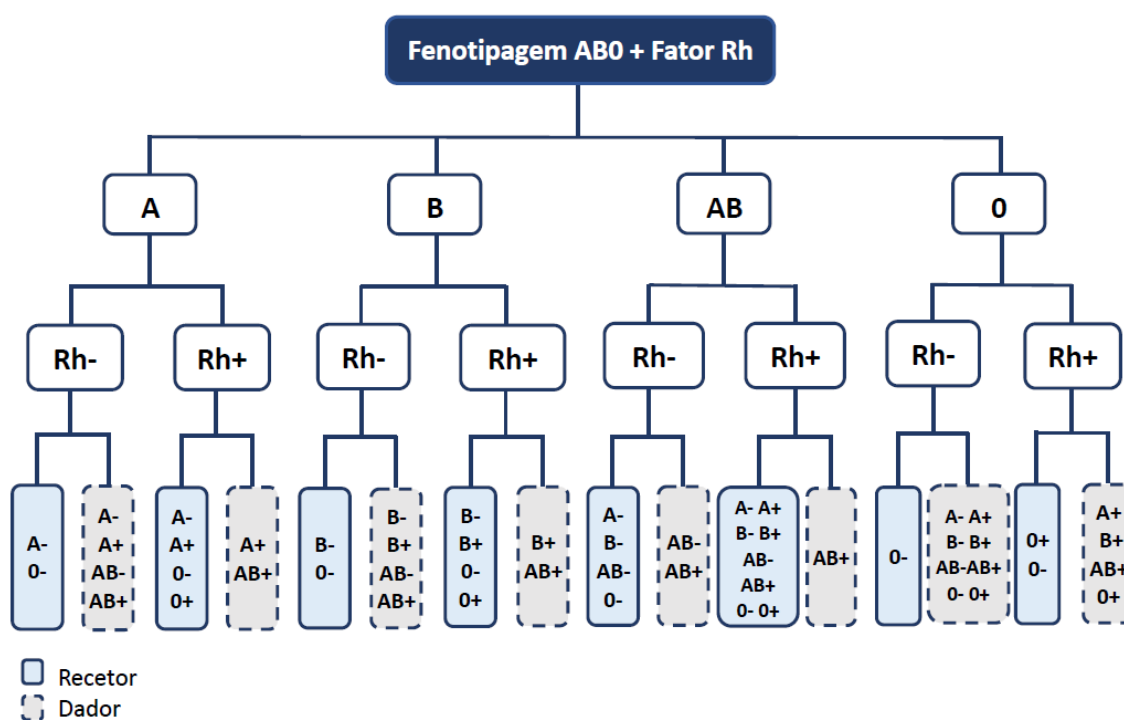


Figura 2.7 - Determinação fenotípica dos tipos de grupos sanguíneos e fator RhD. Elaboração própria a partir de ^(56,57).

A doença Rh-hemolítica, também conhecida como incompatibilidade Rh, ocorre quando a mulher grávida com o tipo sanguíneo Rh⁻ é exposta aos eritrócitos fetais Rh⁺ devido à hemorragia feto materno durante a gravidez secundária ao parto normal, aborto espontâneo ou induzido, gravidez ectópica, placenta prévia, falta de pré-natal, procedimentos obstétricos invasivos, cesariana ou trauma que levam ao desenvolvimento de anticorpos anti-D (isoimunização). Após essa sensibilização, esses autoanticorpos maternos (Imunoglobulinas IgG) atravessam a placenta e destroem os eritrócitos do feto, podendo provocar a sua morte no útero ou após o nascimento, ou ainda, provocar a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN) que induz ao desenvolvimento de anemia, icterícia e danos neurológicos. A gravidade da doença depende muito dos níveis de imunoglobulinas presentes, da idade gestacional e da atividade enzimática do feto.^(55,58-60)

Inicialmente, quando os eritrócitos do feto que são Rh⁺ entram na circulação materna, o sistema imunológico das mulheres Rh⁻ considera essas células como sendo células estranhas e produzem inicialmente anticorpos Imunoglobulina M (IgM). No entanto, como a IgM não pode atravessar a barreira placentária, não ocorre nenhuma

complicação na primeira gestação. Nas gestações seguintes, a exposição de células Rh⁺ pode levar a formação de imunoglobulinas anti-D IgG que passam a placenta livremente e ligam-se aos eritrócitos do feto que contêm o antígeno D. Ao reconhecerem essas células estranhas, vão provocar a destruição das mesmas, isto é, a sua hemólise, causando a liberação de grandes quantidades de bilirrubina na circulação fetal, proveniente da degradação do anel hémico. Durante o período pré-natal, as enzimas de conjugação materna removem o excesso de bilirrubina, mas após o nascimento, devido à insuficiência precoce da atividade enzimática glucuroniltransferase, os recém-nascidos podem apresentar icterícia ou *kernicterus* e anemia hemolítica grave.^(55,59,61)

Kernicterus, ou encefalopatia bilirrubínica, é um dano neurológico provocado pela bilirrubina, que é habitualmente mais observado em bebês. Acontece quando os níveis de bilirrubina não conjugada (bilirrubina indireta) aumentam no sangue. Como a bilirrubina indireta pode atravessar a barreira hematoencefálica porque é lipossolúvel, ao contrário da bilirrubina conjugada, que é hidrossolúvel, a bilirrubina indireta fica depositada no cérebro, podendo provocar várias sequelas neurológicas.⁽⁶²⁾

A DHRN, devido à incompatibilidade ABO, tende a ser menos grave do que a causada pela incompatibilidade Rh porque os eritrócitos fetais tendem a expressar menos antígenos do grupo sanguíneo ABO do que os adultos. Além disso, os antígenos do grupo sanguíneo ABO estão presentes em vários tecidos, o que diminui a probabilidade dos anticorpos ABO se ligarem aos seus alvos nos eritrócitos fetais.⁽⁵⁷⁾

De modo a determinar a incompatibilidade Rh, o primeiro passo na avaliação é a determinação do tipo sanguíneo Rh em todas as grávidas. Se a grávida for Rh⁺, não há necessidade de mais testes, mas, se for Rh⁻, o passo seguinte é a determinação da presença de anticorpos anti-D, realizado através da pesquisa de aglutininas irregulares, o Teste de Coombs Indireto (Figura 2.8).^(55,59) Este teste é usado para detectar anticorpos não ligados aos eritrócitos, que podem estar presentes no soro da grávida e que têm o potencial de induzir a hemólise dos eritrócitos, nomeadamente, o anti-D. Um resultado positivo do Teste de Coombs Indireto indica isoimunização, ou seja, incompatibilidade Rh com o feto.⁽⁶³⁾

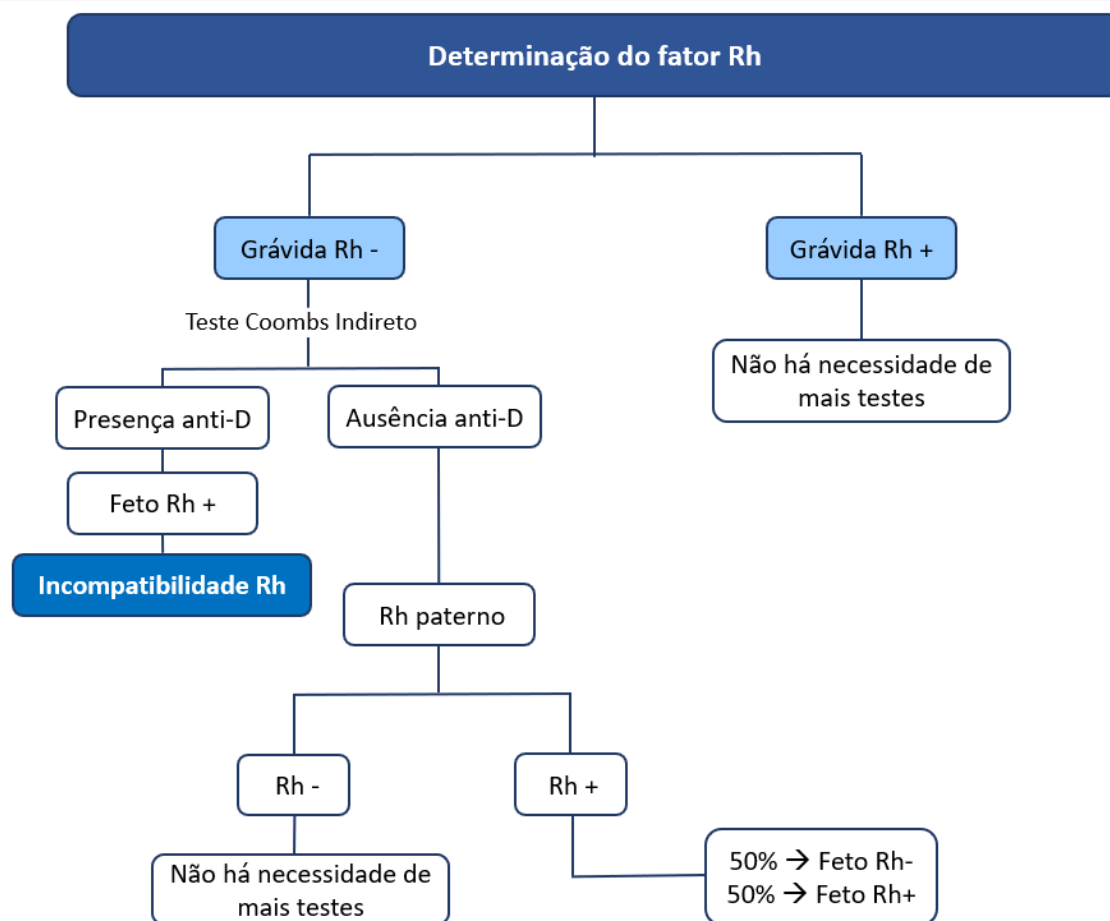


Figura 2.8 - Determinação da incompatibilidade Rh. Elaboração própria a partir de ⁽⁶³⁾.

Testes de anticorpos negativos ainda requerem testes de Rh paternos. Se o pai for Rh⁻, a administração pré-natal anti-D IgG não é necessária.^(55,61) Pelo contrário, se o pai for Rh⁺, existe 50% de possibilidade de o feto ser Rh⁻ ou Rh⁺. Quando não for possível efetuar a fenotipagem ABO e Fator Rh paternos, é necessária a fenotipagem do Rh do feto por métodos não invasivos ou invasivos.⁽⁵⁵⁾

As diretrizes mais atuais, estabelecidas por diversas associações de profissionais de saúde envolvidos na prevenção e gestão do DHRN, incluindo obstetras e ginecologistas, pediatras, hematologistas e especialistas em medicina transfusional, recomendam que a imunoprofilaxia com a administração de Imunoglobulina anti-D seja dada a todas as mulheres não sensibilizadas Rh⁻, da seguinte forma: (1) às 28 semanas de gestação durante cada gravidez; (2) imediatamente após o parto de cada recém-nascido Rh⁺ e (3) no contexto de qualquer outro evento que possa expô-la ao antígeno Rh.⁽⁶¹⁾

2.3. DIABETES GESTACIONAL

A diabetes é um quadro clínico definido pela hiperglicémia (Tabela 2.2), causada pela deficiência de insulina ou por interrupções nas vias de sinalização. É uma das doenças metabólicas mais prevalentes no mundo. A diabetes tornou-se o terceiro “assassino silencioso” do mundo, depois do cancro e das doenças cardiovasculares, devido à sua crescente morbidade e taxas de mortalidade.⁽⁶⁴⁾

Tabela 2.2 – Critério de triagem e diagnóstico de Pré-diabetes e Diabetes. Adaptado de ⁽⁶⁵⁾.

	Pré-diabetes	Diabetes
Hemoglobina Glicada A1C (HbA1C)*	5.7 – 6.4 %	6.5 %
Glicemia em jejum	100 – 125 mg/dL	126 mg/dL
Glicemia pós-prandial	-	200 mg/dL

* este exame não se inclui nos parâmetros realizados na vigilância da gravidez.

A diabetes é classificada em três tipos: Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e Diabetes Gestacional (DG).⁽⁶⁴⁾

A Diabetes *mellitus* Tipo 1, também conhecida como Diabetes Insulino-Dependente, é mais rara e atinge, na maioria das vezes, crianças ou jovens, podendo também aparecer em adultos e até em idosos. Na DM1, as células β do pâncreas deixam de produzir insulina devido à destruição maciça destas células produtoras de insulina. A causa desta DM1 deve-se à falta de insulina e não está diretamente relacionada com hábitos de vida ou de alimentação desadequados, ao contrário do que acontece na DM2.⁽⁶⁴⁾

A DM2 é o tipo mais comum de diabetes e que é causada por um desequilíbrio no metabolismo da insulina. Tem como principais fatores de risco a obesidade, o sedentarismo e a predisposição genética. Na DM2 existe um déficit de insulina e resistência à mesma e, por isso, é necessária uma maior quantidade de insulina para a mesma quantidade de glucose no sangue. Por isso, as pessoas com maior resistência à insulina podem, numa fase inicial, apresentar valores mais elevados de insulina e valores

de glucose normais. À medida que o tempo passa, o organismo vai tendo maior dificuldade em compensar este desequilíbrio e os níveis de glucose aumentam. Embora tenha uma forte componente hereditária, este tipo de diabetes pode ser prevenido, controlando os fatores de risco modificáveis.⁽⁶⁴⁾

A Diabetes Gestacional (DG) é uma doença crônica comum na gravidez que prejudica a saúde de vários milhões de mulheres em todo o mundo.⁽⁹⁾ A DG define-se como uma intolerância aos hidratos de carbono, de grau variável, que é diagnosticada ou reconhecida pela primeira vez durante a gravidez.^(3,6,8,9,64,66)

Com a incidência da obesidade em todo o mundo atingindo níveis epidêmicos, o número de gestantes diagnosticadas com DG está a crescer, e essas mulheres têm um risco aumentado de várias de complicações durante a gravidez.^(9,66,67) A DG pode causar complicações tanto a nível da saúde materna como a nível do crescimento fetal.⁽⁶⁴⁾

A DG é um tipo de diabetes que se manifesta pela primeira vez durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez.⁽⁶⁴⁾ Durante a gravidez, o estado metabólico altera-se significativamente, afetando a ação e a sensibilidade da insulina. Este efeito é amplificado na segunda metade da gravidez, devido à resistência da insulina e consequente hiperglicémia, dado que ocorre uma diminuição do número de recetores de insulina, diminuindo consequentemente, a captação de glucose pelas células.⁽⁶⁴⁾ Assim sendo, o corpo é incapaz de produzir insulina suficiente para suprir as necessidades extras da gravidez.⁽⁶⁾

Os fatores de risco associados à DG são a idade (> 25 anos), obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²), elevada paridade, peso materno, histórico de diabetes gestacional numa gravidez anterior, HbA1C $\geq 5,7\%$, familiar de primeiro grau com Diabetes *Mellitus*, etnia de elevado risco (ascendência afroamericanas, latinas, asiática ou afroamericanas, latinas ou americanas⁽⁶⁸⁾), histórico de síndrome do ovário poliquístico, hipertensão, doença cardiovascular pré-existente ou um bebé grande numa gravidez anterior com peso ponderal igual ou acima de 4000 g.^(6,64,66,67)

Globalmente, a prevalência de DG aumentou durante as duas décadas anteriores, representando vários riscos para a saúde da mãe e do filho, incluindo parto prematuro,

desenvolvimento fetal excessivo, hiperinsulinemia do recém-nascido, macrosomia fetal (o que pode explicar traumas resultantes do parto, nomeadamente, ossos partidos ou nervos danificados e a necessidade de partos realizados por cesariana^(6,69)), hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, visceromegalia, morte ao nascimento, entre outras.^(6,8,70) As mulheres com DG são mais propensas ao aparecimento de hipertensão arterial durante a gravidez (pré-eclâmpsia), à indução do parto⁽⁶⁾ e a uma maior incidência de cesariana.^(64,66) Constitui também, um maior risco para o desenvolvimento de obesidade, DM2 e outros distúrbios metabólicos em mães com gravidezes futuras, bem como em crianças.^(6,64)

A abordagem para o tratamento de uma gestante com DG é multidisciplinar. Incluem intervenções de primeira linha, representando cerca de 70 a 85%, a nível do estilo de vida como modificações do regime alimentar e respetiva monitorização nutricional, da atividade física e a monitorização da glicémia de modo a melhorar a saúde materno-fetal.^(4,6,69) No entanto, entre 15 a 30% das gestantes, necessitam de intervenção farmacológica (toma de insulina e de fármacos hipoglicémicos orais).^(4,6,8,67)

O controlo da glicémia durante a gravidez diminui a ocorrência de complicações maternas e a morbilidade perinatal. Este benefício é tanto maior quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico e iniciado o controlo metabólico. O diagnóstico pode ser realizado no primeiro trimestre de gravidez, quando o valor da glicémia em jejum for igual ou superior a 92 mg/dL. Caso o valor seja inferior a 92 mg/dL, a grávida deve ser reavaliada entre as 24 - 28 semanas, através de uma Prova de Tolerância à Glucose Oral (PTGO), segundo os critérios apresentados na Tabela 2.3.^(2,4,8,67) Depois de um jejum noturno de 8 a 14 horas, uma sobrecarga de glucose de 75 g é administrada e os níveis de glucose plasmática são determinadas às 0h, 1 h e 2 h. A DG é diagnosticada quando um ou mais níveis de glucose plasmática estão acima dos valores descritos na Tabela 2.3. Se o resultado da PTGO for inferior aos valores de referência descritos na Tabela 2.3, a prova é considerada negativa.^(4,8,67)

Tabela 2.3 – Critério de diagnóstico de Diabetes Gestacional no Teste de Intolerância à Glucose Oral segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS). Adaptado de⁽⁸⁾.

Hora após ingestão*	DGS Glicémia plasmática mg/dL
0	92
1	180
2	153

*Ingestão de solução de 75g de glicose e avaliação segundos os critérios DGS.

2.4. TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose é causada por um dos parasitas mais comuns, o *Toxoplasma gondii*, que infeta cerca de um terço da população mundial.⁽⁷¹⁾ Esta infeção pode ocorrer após a ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos de toxoplasma provenientes das fezes de gatos (hospedeiro definitivo), ingestão ou manipulação de carne infetada mal cozinhada ou crua contendo cistos teciduais, reativação da infeção latente em estados gravemente imunocomprometidos (co-infeção) ou de forma congénita.^(72,73)

Na maioria dos casos, a toxoplasmose é assintomática. Após a infeção pelo *Toxoplasma gondii*, os exames laboratoriais são positivos dentro de 2-3 semanas e permanecem positivos por toda a vida, uma vez que o parasita permanece adormecido nos tecidos musculares e nervoso e nunca é eliminado.⁽⁷²⁾

O rastreio da toxoplasmose deve ser realizado durante a gestação para prevenir graves complicações para o feto. Durante a gravidez, os riscos de contrair toxoplasmose tornam-se mais elevado para as gestantes que não se encontram ainda imunizadas e poderem, por isso, transmitir este parasita ao feto com consequências muito graves a nível fatal, como lesão grave dos olhos que pode levar a cegueira, surdez, lesão no cérebro, e noutras estruturas.^(71,73) Numa percentagem limitada de gestantes, pode levar ao aborto espontâneo, prematuro ou natimorto.⁽⁷³⁾ Nas mulheres imunocompetentes, infetadas antes da gravidez, geralmente não apresentam risco de reativação e infeção vertical.⁽⁷²⁾

A incidência da Toxoplasmose congênita varia de acordo com o trimestre da gravidez em que a infecção materna acontece, sendo 25%, 54% e 65% no primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente, em mulheres não tratadas.⁽⁷²⁾ No entanto, a gravidade da infecção fetal por transmissão vertical diminui ao longo da gravidez, em sentido contrário à probabilidade de transmissão vertical que aumenta à medida que a gestação progride.^(2,74) Deste modo, se a infecção ocorrer numa fase tardia da gravidez, o feto tem grandes probabilidades de ser infetado, mas na maioria dos casos nasce sem sintomatologia.⁽⁷⁴⁾

O diagnóstico da toxoplasmose é realizado através de testes serológicos baseados na pesquisa e doseamento dos anticorpos das classes IgM e IgG (Figura 2.9). Os anticorpos IgM são geralmente os primeiros a serem produzidos como resposta a uma infecção, desaparecendo ao fim de algum tempo, enquanto os anticorpos IgG predominam pela vida inteira. Assim, a presença positiva do anticorpo IgM é indicativa de infecção recente enquanto, a presença positiva do anticorpo IgG aponta para uma existência de infecção antiga. Para confirmar um resultado positivo para o anticorpo IgM, é determinada a avidéz da IgG que permite distinguir os anticorpos de fraca avidéz, indicativos da presença de uma infecção mais recente, dos anticorpos com forte avidéz que indica a presença de uma infecção mais antiga. A avidéz das IgG é o exame mais indicado para confirmar se uma gestante que apresente anticorpos anti-toxoplasma da classe IgM, está ou não imune, dado que, quanto mais alta for a avidéz, mais antiga é a infecção.⁽⁷¹⁾

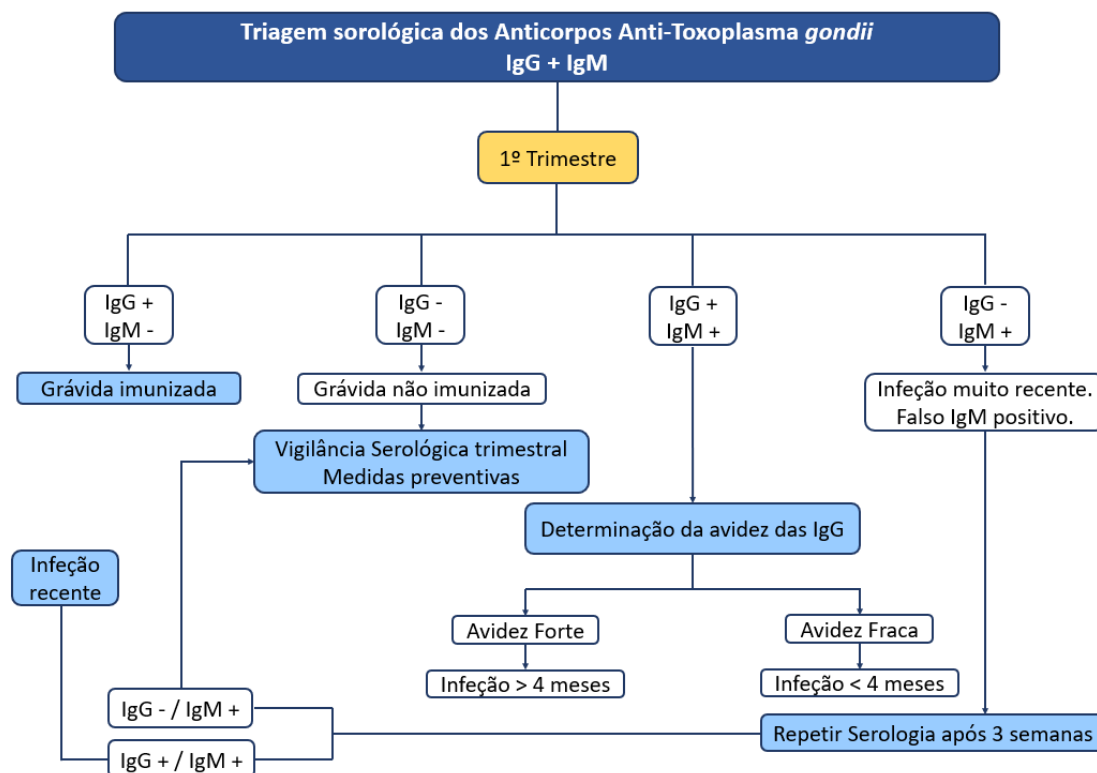


Figura 2.9 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para toxoplasmose. Elaboração própria a partir de ⁽⁷⁴⁾.

É assim preconizado, para as mulheres sem imunidade, rastrear a toxoplasmose cada três meses, tendo em conta que, desta forma aumenta-se a probabilidade de realizar diagnósticos precoces e com isso possibilitar o início da terapêutica.⁽²⁾

O tratamento pré-natal da toxoplasmose reduz o risco de complicação grave e sequelas neurológicas tardias.⁽⁷³⁾ Por norma, a espiramicina é prescrita quando a infeção materna primária é diagnosticada durante as primeiras 18 semanas de gestação⁽⁷⁴⁾, na tentativa de prevenir a transmissão vertical.⁽⁷⁵⁾ Quando a infeção acontece após as 18 semanas de gestação, é recomendado a associação de pirimetamina + sulfadiazina.⁽⁷⁴⁾

Para além disso, é importante educar a grávida de que deve usar luvas ou lavar as mãos ao manusear as caixas de areia dos gatos e não acariciar gatos de rua; evitar comer carne mal cozinhada durante a gravidez; descascar e lavar as frutas e legumes antes de consumir; evitar o contacto com o solo; usar luvas quando fizer jardinagem e evitar beber água não filtrada.⁽⁷³⁾

2.5. RUBÉOLA

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão, é uma infecção viral causada por um membro do género *Rubivirus*, pertencente à família *Matonaviridae*, que ocorre geralmente em crianças e adultos jovens não imunes. A infecção é caracterizada por erupção cutânea, febre e linfadenopatias. É uma doença altamente contagiosa, mas geralmente leve e, na maioria dos casos, não acarreta consequências significativas.⁽⁷⁶⁻⁸¹⁾

Os seres humanos são o único reservatório conhecido para a rubéola e a sua transmissão é contraída através do contacto de pessoa para pessoa, por de gotículas de secreções do trato respiratório dos indivíduos afetados, e também pode ocorrer da mãe para o feto, através da placenta.^(76-78,80,81)

A transmissão vertical da rubéola é maior nas primeiras semanas de gestação, levando a aborto, parto prematuro, natimorto ou lesão crónica de vários órgãos do feto, conhecido como o Síndrome da Rubéola Congénita (SRC).^(77,79-83)

O risco de transmissão para o feto depende do momento da infecção materna. Quando a infecção ocorre antes das 12 semanas de gestação, pode causar múltiplos defeitos fetais, até 85-90% dos casos. Se a infecção ocorrer durante as primeiras 13 a 16 semanas, os defeitos fetais rondam os 50 % enquanto, se a infecção ocorrer durante a segunda metade do segundo trimestre, os defeitos fetais rondam os 25%. Assim, o risco de defeitos congénitos diminui se a infecção, durante a gravidez, ocorrer mais tardiamente.^(76-78,81,83)

Durante o período neonatal, o SRC tem sido associada a manifestações neonatais tais como baixo peso ao nascer, anemia hemolítica, microcefalia, problemas oftalmológicos e neurológicos, anormalidades cardíacas, sendo, todavia, a surdez a mais comum destas manifestações.^(76-78,80,81)

Não há tratamento específico para a rubéola / SRC, sendo esta infecção prevenida apenas por imunização. Por este motivo, a vacina VASPR (Vacina Antissarampo, Parotidite e Rubéola) faz parte do Plano Nacional de Saúde, no qual, a sua administração é realizada

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

por fases: a primeira dose é realizada aos 12 meses de idade e a segunda dose é aos 5 anos de idade.^(80,84)

O objetivo de rastrear a presença de rubéola durante a gravidez é a possibilidade de vacinar no pós-parto e proteger nas futuras gravidezes. As mulheres, sem imunidade documentada, devem realizar a serologia para a rubéola (IgG e IgM) no 1º trimestre (Figura 2.10). Se se registar a ausência de imunidade, então deve repetir-se a serologia no início do 2º trimestre (entre as 18-20 semanas) para assegurar que não ocorreu seroconversão materna em tempo útil, ou seja, antes do prazo legal para interrupção de gravidez.^(2,76,77,80)

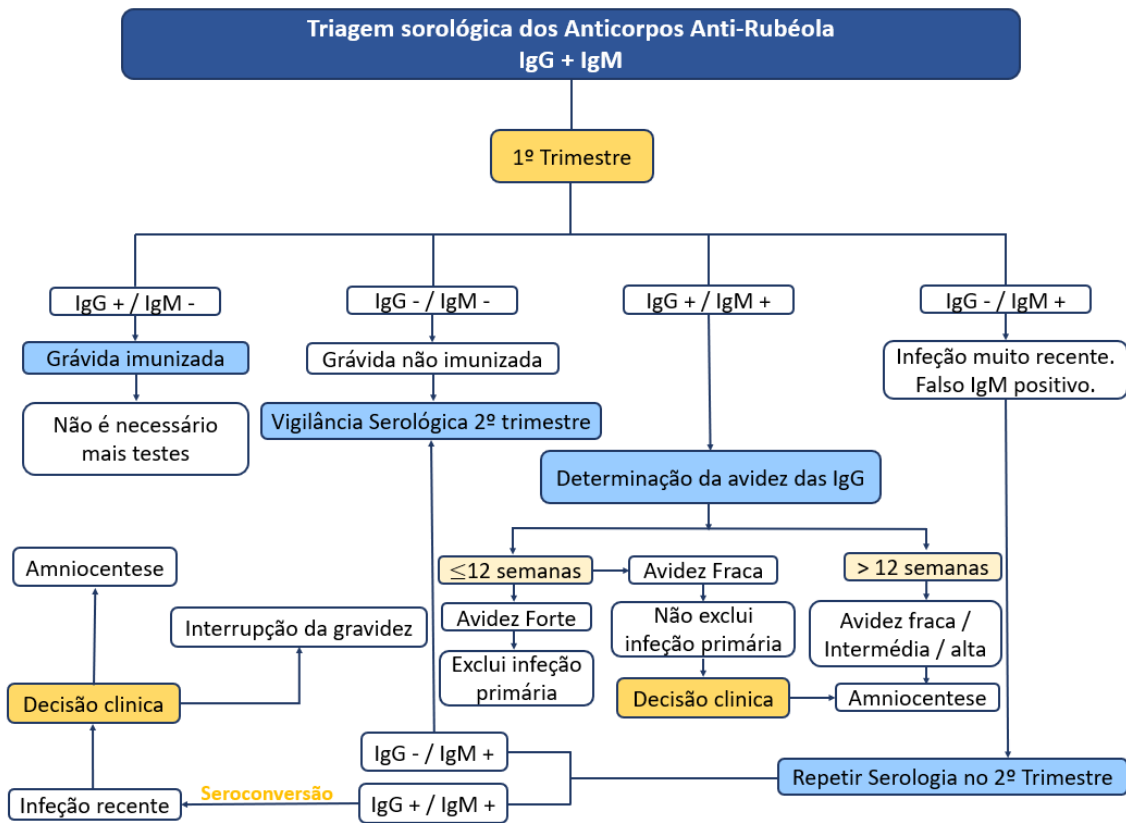


Figura 2.10 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para Rubéola. Elaboração própria a partir de ^(2,76,77,80).

Os anticorpos IgM específicos para a Rubéola são geralmente detetáveis ao fim de 4 a 5 dias. As infeções primárias recentes podem ser confirmadas pela determinação da avidéz da IgG. A IgG anti-rubéola de baixa avidéz sugere infeção primária recente por rubéola, enquanto a alta avidéz é consistente com vacinação anterior contra rubéola, infeção passada por rubéola ou reinfeção.^(76,80)

No caso de a infeção ocorrer antes das 18 semanas de gestação, o feto corre alto risco de infeção e malformação subsequente e deve-se considerar a interrupção da gravidez de acordo com os regulamentos éticos estabelecidos. Se a infeção ocorrer após 18 semanas de gestação, a gravidez pode ser continuada com monitorização adequada para a situação.^(76,77,80)

2.6. CITOMEGALOVÍRUS

O Citomegalovírus (CMV) ou herpesvírus humano tipo 5.⁽⁸⁵⁾ É o maior membro da família herpes *viridae*, sendo o homem o principal reservatório.⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

A infeção primária do hospedeiro ocorre quando um indivíduo previamente não infetado adquire a doença pela primeira vez. Além da infeção primária, também pode haver infeções latentes ou não primárias. As infeções não primárias resultam da reativação de uma infeção anterior ou infeção com uma estirpe diferente do vírus.⁽⁸⁷⁾

A infeção ocorre através do contacto direto com fluídos corporais infetados, como a saliva, urina, sémen, leite materno e sangue. Assim, limitar o contacto das gestantes com os fluídos corporais de outras pessoas é importante para a prevenção.^(86,88)

O CMV pode causar doença grave quando adquirido de forma congénita ou em indivíduos imunocomprometidos.^(85,89) A Infeção Congénita por Citomegalovírus (ICCMV) é uma das doenças intrauterinas mais comuns, que é transmitida da mãe para o feto.^(85-87,89)

O ICCMV pode ocorrer após a primeira infeção por CMV durante a gravidez (infeção primária por CMV), após a reativação do CMV adquirido anteriormente ou após infeção por uma estirpe diferente de CMV (infeção secundária por CMV). O risco de transmissão para o feto é significativamente maior na infeção primária do que na infeção secundária.^(86,89)

A infeção materna por CMV é frequentemente assintomática e quando surgem sintomas, estes incluem febre, mal-estar, cefaleia, faringite, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, artralgias e erupção cutânea.⁽⁸⁷⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Um importante fator de risco para infecção primária durante a gravidez é a exposição prolongada a crianças pequenas. Crianças infetadas por CMV com menos de 2 anos de idade eliminam o vírus na urina e na saliva durante cerca de 24 meses.⁽⁹⁰⁾

A transmissão da doença é mais provável em fases mais avançadas da gravidez (58 a 78% no terceiro trimestre contra 30 a 45% no primeiro trimestre). No entanto, as sequelas de longo prazo são menos prováveis de ocorrer, se o feto for infetado numa fase mais tardia da gravidez (24 a 26% se for infetado no primeiro trimestre e 2,5 a 6% se for infetado após 20 semanas).⁽⁸⁷⁾

A prevalência geral de ICCMV em recém-nascidos é cerca de 0,64% em todo o mundo. Aproximadamente 10-15% dos bebés infetados apresentam sintomas e 40-58% dos bebés sintomáticos desenvolverão sequelas. As sequelas possíveis incluem perda auditiva, deficiência visual, deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento psicomotor, microcefalia e paralisia cerebral. Entre 10 e 21% dos recém-nascidos infetados assintomáticos ao nascimento desenvolverão sequelas permanentes, sendo a perda auditiva neurossensorial a mais comum.^(85-88,90)

De acordo com a DGS, o rastreio de CMV não é obrigatório, no entanto, devem ser determinados os anticorpos IgG e IgM maternos. A presença de anticorpos IgM sugere infecção primária, embora os anticorpos IgM possam persistir por vários meses. O teste de avididade de anticorpos IgG é necessário para determinar o momento da infecção, igual procedimento na serologia da Toxoplasmose e Rubéola (Figura 2.11).^(87,90)

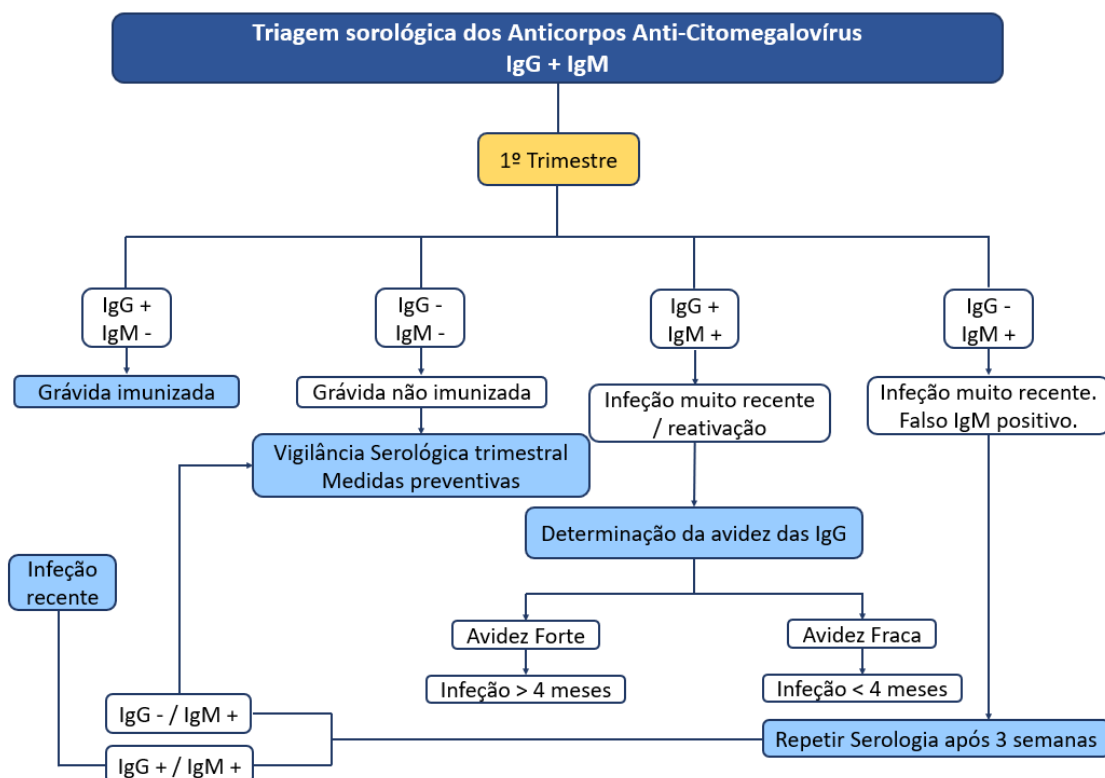


Figura 2.11 - Conduta recomendada frente aos resultados da sorologia de IgM e IgG para a infecção causa pelo Citomegalovírus. Elaboração própria a partir de⁽⁹⁰⁾.

Atualmente, não existe uma vacina aprovada contra CMV, pelo que devem ser aplicadas medidas comportamentais que reduzam a transmissão de CMV durante a gravidez.⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾

Estratégias específicas que podem ser empregues para diminuir a transmissão, incluem a lavagem completa das mãos após manusear objetos potencialmente infetados, como por exemplo, as fraldas e brinquedos sujos e, o contacto íntimo limitado com crianças menores de 6 anos de idade (como beijo na boca ou bochecha e cama compartilhada). As mulheres grávidas devem ser aconselhadas a não compartilhar objetos com os seus filhos ou colocar a chupeta de uma criança na boca.^(87,90)

2.7. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) continua a ser um importante problema de saúde pública global. A doença é adquirida através da troca de fluidos corporais, principalmente através de relações sexuais desprotegidas, do uso de seringas infectadas ou de materiais perfuro-cortantes, de transfusões de sangue e da transmissão de mãe para filho durante a gravidez, parto e amamentação.⁽⁹¹⁻⁹⁵⁾

De acordo a OMS, mais de 38 milhões de pessoas vivem com VIH em todo o mundo.^(91,96)

O VIH é um membro do género Lentivírus (dentro da família *Retroviridae*) que infeta o corpo e enfraquece o seu sistema imunológico. Uma das principais características deste vírus é “atacar” os linfócitos T CD4⁺ e as células da linhagem de monócitos/macrófagos que levam ao Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), se o vírus não for tratado adequadamente.^(81,93) Mesmo com a terapia antirretroviral mais potente, o vírus permanece latente nos monócitos do sangue periférico e, portanto, a infecção é permanente.⁽⁸¹⁾

A doença pelo VIH no Homem pode ser causada por infecção com VIH-1 ou VIH-2. O VIH-1 é o mais prevalente dos dois, sendo o mais infeccioso, o mais virulento e com maior disseminação através do sexo heterossexual.^(81,92)

A transmissão de mãe para filho continua a ser a via mais importante de aquisição do VIH pediátrico e, na ausência de medidas preventivas, as taxas de transmissão variam de 15% a 45%. No geral, estima-se que 20-25%, 35-50% e 25-45% das transmissões perinatais do VIH ocorram no útero, durante o parto e através da amamentação, respetivamente.⁽⁹⁵⁾

A infecção materna pelo VIH não tratada está igualmente correlacionada com um risco aumentado de resultados adversos no parto, como parto prematuro, recém-nascidos de baixo peso/pequeno para a idade gestacional e nados mortos, especialmente nas mulheres com doença avançada pelo VIH.⁽⁸¹⁾

As crianças com infecção congénita pelo VIH são geralmente assintomáticas ao nascimento, surgindo os sintomas passados 3 meses e durante um período de 10 anos,

com linfadenopatia, perda de peso, infecções recorrentes e atraso progressivo no desenvolvimento.⁽⁸¹⁾

Em 2006, os Centros de Controle de Doenças (CCD) introduziram diretrizes destacando a importância do rastreamento do VIH para todos os indivíduos num ambiente de saúde, com ênfase no rastreamento pré-natal do VIH em todas as mulheres. O CCD recomendou que a triagem de VIH deve ser incluída como parte dos testes pré-natais de rotina e deve ser feita para todas as mulheres grávidas, no primeiro trimestre, de modo a eliminar a transmissão do VIH da mãe para filho.^(52,81)

Desde 2006, as diretrizes da OMS recomendam o “reteste” de VIH entre gestantes VIH negativas no terceiro trimestre, no parto e/ou pós-parto.⁽⁹⁷⁾

Esta transmissão do VIH de mãe para filho pode ser efetivamente reduzida ou prevenida se a mãe e o bebé receberem antirretrovirais.⁽⁹⁴⁾

Todas as mulheres grávidas com VIH devem ser tratadas com terapêutica antirretrovírica combinada, independentemente da sua contagem de CD4⁺, para diminuir a transmissão vertical. Deve ser realizada cesariana nas mulheres infetadas pelo VIH que não receberam tratamento, porque antes de ocorrer a rutura das membranas e do início do trabalho de parto, a taxa de transmissão vertical é reduzida em 50%. Se a infeção pelo VIH não for tratada, o risco de transmissão vertical é elevado (cerca de 25%), enquanto é virtualmente zero, nas mães com uma associação terapêutica antirretroviral conhecida antes do parto e com uma carga viral plasmática suprimida.^(2,81,98)

Normalmente, os bebés expostos ao VIH recebem desde o nascimento uma Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de zidovudina⁽⁹⁹⁾, que deve ser iniciada o mais cedo possível, mesmo que as mães tenham tomado antirretrovirais corretamente.⁽⁸¹⁾

Seguindo as recomendações atuais sobre VIH e gravidez, a Europa testemunhou um declínio acentuado na transmissão perinatal do VIH para na ordem de 1% ou inferior.^(92,100) O sucesso na prevenção da transmissão vertical requer a identificação imediata de mulheres grávidas não diagnosticadas, em que o VIH está presente, facilitada pela elevada adesão à triagem pré-natal de VIH.⁽¹⁰⁰⁾

São adotadas medidas de prevenção no parto, como a cesariana e a inibição da amamentação. É, assim, consensual a importância do diagnóstico precoce na gravidez, para iniciar a terapêutica materna e diminuir o risco de transmissão materno-fetal.^(2,98)

2.8. VÍRUS DA HEPATITE B

A prevalência global de hepatites virais é muito alta e parece estar a aumentar ao longo dos anos. A infecção pode afetar profundamente as mulheres grávidas causando, de forma significativa, morbidade e mortalidade materna e perinatal. Dentro das hepatites virais, a hepatite B é a forma mais prevalente e faz parte do programa de triagem pré-natal. A infecção pelo Vírus da Hepatite B (VHB) é uma preocupação global podendo progredir para hepatite crônica aguda, insuficiência hepática grave e morte.^(101,102)

O VHB pertencente à família dos *hepadnaviridae* (vírus de DNA hepatotrópicos). O antígeno da hepatite B – AgHBc - é proveniente do núcleo e o antígeno da hepatite B AgHBe resulta da clivagem da cápside do núcleo. O núcleo é envolvido por um envelope de lipoproteína que é o antígeno de superfície da hepatite B, o AgHBs. A lipoproteína do envelope é produzida em quantidades excessivas e libertada na circulação sanguínea como AgHBs.^(81,101–103)

A avaliação inicial da infecção pelo VHB começa com a anamnese do paciente, exame físico, avaliação da atividade da doença hepática, em especial, através dos parâmetros laboratoriais, como a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) e interpretação de diferentes marcadores de hepatite. Os testes específicos avaliam antígenos e anticorpos do VHB que incluem o AgHBs e anti-HBs, AgHBc e anti-HBc e o AgHBe e anti-HBe (Figura 2.12).^(101,102)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

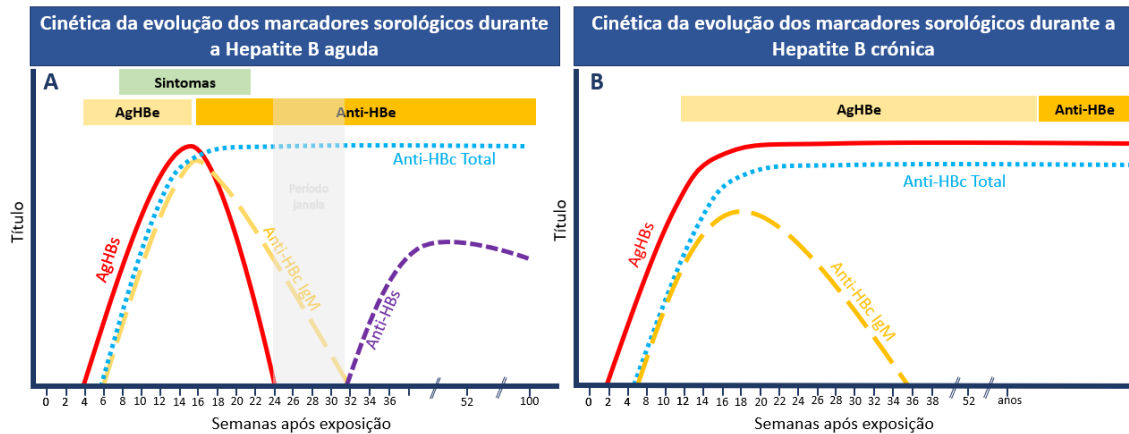


Figura 2.12 - A- Cinética da evolução dos marcadores sorológicos durante a hepatite B aguda. B- Cinética da evolução dos marcadores sorológicos durante a hepatite B crônica. Elaboração própria a partir de ⁽¹⁰⁴⁾.

O AgHBs tende a aparecer no soro semanas antes do início dos sintomas e persiste por meses nas infecções crônicas, indicando que o paciente é potencialmente infeccioso. O período de incubação do vírus é de aproximadamente 90 dias após a exposição e este antígeno aparece no sangue por cerca de seis semanas. Se a positividade do AgHBs persistir após seis meses, implica a progressão de uma infecção crônica. Por outro lado, o anticorpo anti-HBs aparece durante a recuperação da fase aguda, refletindo a resolução da doença, fase em que ocorre a imunização contra a infecção, via vacinação ou por infecção prévia. O Ac anti-HBs permanece positivo durante toda a vida, na maioria das pessoas. ^(81,101,102)

O AgHBc não é encontrado no soro enquanto o anticorpo Anti-HBc é o primeiro anticorpo a aparecer e permite diagnosticar uma infecção aguda. A IgM aparece no início da doença e desaparece em seis meses, enquanto a IgG aparece na convalescença e permanece pela vida inteira. ^(81,101,102)

O AgHBe é indicativo de infecção e da gravidade da doença. A cronicidade é provável se o AgHBe permanecer positivo por 2 a 3 meses após a fase aguda. A positividade deste antígeno está associada ao aumento da transmissão perinatal. A presença do anticorpo anti-HBe é uma forte evidência para a resolução da infecção. ⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

A transmissão é feita através do sangue, fluídos corporais ou pelo uso de agulhas não estéreis, por relações sexuais através da lesão na pele ou na barreira mucosa com o parceiro infetado e pela transmissão perinatal.^(81,101-103) No entanto, o VHB não é transmitido através da amamentação, abraços, beijos, aerossóis ou partilha de alimentos e bebidas.^(102,103,105)

A maior parte da transmissão vertical ocorre intraparto e a transmissão neonatal ocorre principalmente no momento do nascimento ou por volta dele, devido ao sangue materno e outros fluídos.^(102,103,105) O VHB não atravessa a placenta devido ao seu tamanho e, portanto, a infeção intra-uterina só ocorre se existir rutura na barreira materno-fetal. A transmissão vertical ocorre principalmente no nascimento com alto risco de desenvolver infeção crónica por VHB. Se a mãe for portadora do VHB e também for positiva para o antigénio AgHBe, o recém-nascido tem 90% de probabilidade de ser infetado, caso a imunoprofilaxia com imunoglobulina da hepatite B e a vacinação contra o VHB não sejam administradas ao bebé dentro de 12-24h após o nascimento. O VHB agudo que ocorre no início da gravidez, tem sido associado a um risco de 10% de taxa de transmissão perinatal, enquanto que, se a infeção aguda ocorrer no momento ou próximo ao parto, a taxa de transmissão pode chegar a 90%.^(81,101,103,105)

Embora a infeção aguda pelo VHB durante a gravidez não esteja associada ao aumento da mortalidade fetal, um risco maior de DG, hemorragia pós-parto, parto prematuro e baixo peso ao nascer são complicações de gestantes infetadas pelo VHB.⁽⁸¹⁾

Aproximadamente 25% dos bebés infetados tornar-se-ão portadores crónicos. A maioria dos portadores do AgHBs são assintomáticos, potencialmente infecciosos e uma fonte constante de novas infeções.⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

Atualmente, não há cura definitiva para o VHB e, portanto, a base do tratamento continua a ser a supressão viral e a imunização. A maioria das diretivas aconselha o início de antivirais durante o terceiro trimestre da gravidez. A OMS recomenda que gestantes com teste positivo para a infeção por VHB (AgHBs positivo) recebam profilaxia com tenofovir, a partir da 28ª semana de gestação até três semanas ao nascimento, prevenindo a transmissão vertical do VHB.^(81,101-103,105) Se o teste de AgHBs for negativo e se a mulher grávida tiver um elevado risco de adquirir infeção por VHB (por exemplo,

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

ter um parceiro sexual AgHBs-positivo), a vacinação deve ser realizada, pois a gravidez não é uma contraindicação.^(81,106)

Deste modo, o rastreio da hepatite B na grávida é feito com o intuito de identificar mulheres AgHBs positivas e assim, possibilitar uma intervenção precoce e eficaz no recém-nascido, reduzindo o seu risco de infecção em 95% dos casos.⁽²⁾

A vacinação universal contra a hepatite B em Portugal favoreceu o controlo e diminuição a desta infeção. A taxa de cobertura de recém-nascidos, crianças e adolescentes é elevada (> 95%).^(2,102) De acordo com o Despacho n.º 12434/2019 de 17 de Novembro⁽⁸⁴⁾, o esquema vacinal recomendado contra o VHB são os seguintes: vacinação de três doses aos 0, 2 e 6 meses.^(84,102)

Atualmente, Portugal pode ser considerado um país de prevalência baixa, com uma percentagem estimada de portadores AgHBs de 1%. Contudo, existem subgrupos em que a prevalência é mais elevada, como sejam, migrantes (5%) e utilizadores de drogas endovenosas. Rastrear apenas as mulheres de risco, pode levar a não diagnosticar 50% das mulheres infetadas com o VHB, por isso, todas as mulheres grávidas são rastreadas para AgHBs (Figura 2.13).^(2,105)

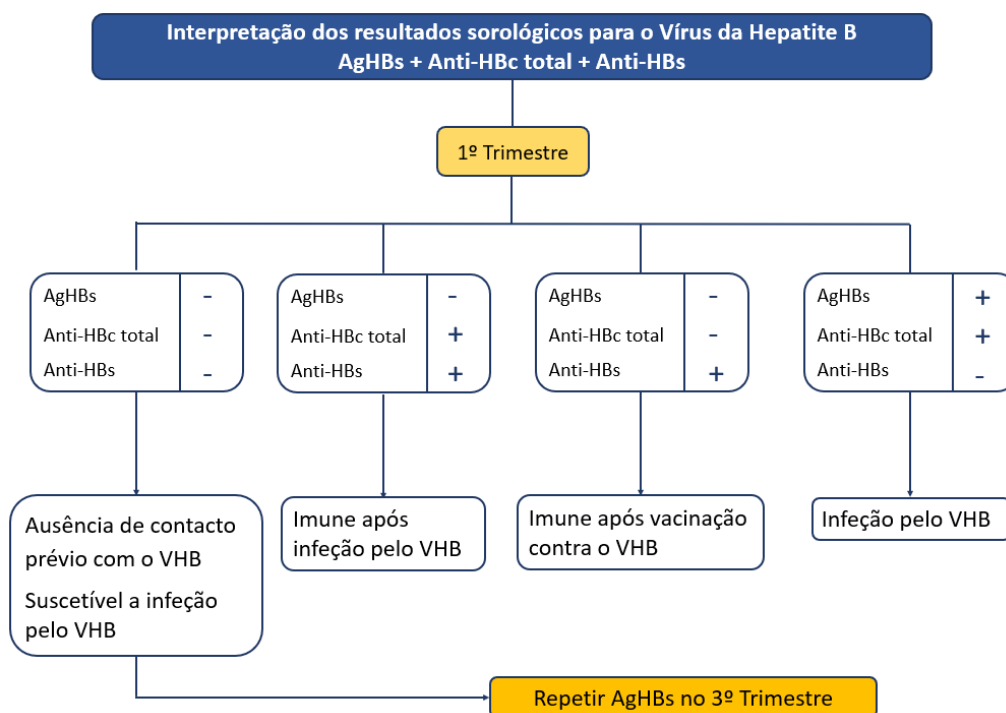


Figura 2.13 - Interpretação dos resultados sorológicos para o vírus da hepatite B. Elaboração própria a partir de ^(101,102).

2.9. SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa e sistêmica causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Apresenta um período de incubação entre 10 a 90 dias^(107,108) e pode ser transmitida por contacto sexual, transmissão vertical (via transplacentária) e pelo contacto com as lesões e transfusão sanguínea na fase inicial da doença.^(107,109) A OMS estima que ocorram anualmente 10 a 12 milhões de novas infeções por sífilis.⁽¹⁰⁷⁾

A doença divide-se em quatro fases: primária, secundária, latente e tardia ou terciária, estabelecidas de acordo com o tempo de evolução da doença.^(70,107) A sífilis primária manifesta-se por uma pequena ulceração nos órgãos genitais e surgimento de linfadenomegalia inguinal entre as duas e as três semanas, sem deixar sequelas visíveis. Sem tratamento, a doença tende a disseminar-se pelo organismo, provocando lesões cutâneas em várias partes do corpo, além de surgirem outras manifestações clínicas como a alopecia, amaurose, cardiopatias e acometimento neurológico. Aproximadamente um terço das pessoas que atinge a forma secundária, desenvolve as complicações da fase terciária da doença, podendo ocorrer comprometimentos a nível cardíaco, neurológico e ortopédico.⁽¹⁰⁷⁾

Quando adquirida durante a gestação, a mãe pode transmitir a infeção através da placenta para o feto ou durante a passagem pelo canal vaginal⁽¹⁰⁷⁾ o que pode acarretar consequências graves como o aborto, parto prematuro, baixo peso ao nascimento, natimortalidade e manifestações clínicas precoces ou tardias da sífilis congénita, designadamente, o comprometimento oftalmológico, auditivo e neurológico.^(107,110)

A Sífilis Congénita (SC) é o resultado da disseminação hematogénica pelo *Treponema pallidum* na gestante não tratada ou inadequadamente tratada por via transplacentária. Os principais fatores que determinam a probabilidade de transmissão é a concentração do agente etiológico na corrente sanguínea materna, que é maior durante as fases primária e secundária e a duração da exposição do feto no útero.^(70,107)

Deste modo, é imprescindível a triagem no primeiro e terceiro trimestre com o teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).^(6,55,107)

O VDRL é um teste não treponémico que deteta anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do *T. pallidum*.⁽¹⁰⁸⁾ Caracterizam-se por serem testes semi-quantitativos, uma vez que, nos casos de um resultado positivo, realiza-se a diluição da amostra para a titulação desses anticorpos. Tal titulação pode variar, dependendo da fase da doença e da implementação ou não do tratamento. Títulos baixos (<1:4) de anticorpos não treponémicos podem ser encontrados em fases recentes e tardias da infecção, persistindo por meses ou anos. Chama-se cicatriz sorológica quando os testes não treponémicos não se tornam negativos após o tratamento. Esta cicatriz sorológica pode ser temporária ou persistente, e pode apresentar desde títulos baixos até títulos elevados, dependendo do título inicial encontrado no momento do diagnóstico.⁽¹¹⁰⁾

O tratamento da sífilis é determinado pelos sintomas e pelo perfil sorológico. O fármaco de primeira escolha é a penicilina G benzatina administrada por via intramuscular e a sua dose varia também de acordo com a fase da doença.^(70,108,110)

A reação de Jarisch-Herxheimer é uma reação adversa que pode surgir nas primeiras 24 horas após o início do tratamento com a penicilina, principalmente na sífilis primária e secundária. Manifesta-se por exacerbação das lesões cutâneas, com eritema, dor ou prurido, mal-estar geral, febre, cefaleia e artralgia.⁽¹⁰⁸⁾ Os antipiréticos podem ser utilizados para controlar os sintomas, porém, não está comprovada a prevenção da reação.⁽¹¹⁰⁾

2.10. UROCULTURA

As Infecções do Trato Urinário (ITUs) continuam a ser uma das condições médicas mais comuns que complicam a gravidez, com uma prevalência de cerca de 20%.⁽¹¹¹⁾ Segundo a OMS, ocorrem aproximadamente 130-175 milhões de casos de ITU anualmente em todo o mundo, podendo manifestar-se em pessoas de todas as faixas etárias e de ambos os sexos. Nas mulheres, em torno de 50% apresentarão esta patologia em algum período da sua vida, principalmente durante a gravidez.⁽¹¹⁾

A ITU caracteriza-se pela invasão e multiplicação de bactérias desde a uretra até os rins⁽¹¹¹⁾, sendo que, a maior parte dos casos é resultado da colonização da urina por

bactérias fecais. As mulheres, apresentam uma maior suscetibilidade que os homens, devido às particularidades anatómicas, caracterizadas pelo curto comprimento da uretra e a proximidade do ânus com a vagina e uretra.^(112,113) Ainda que relativamente benignas na mulher não grávida, as infecções urinárias representam uma complicação potencialmente grave durante a gestação.^(10,11,114–116)

As modificações anatómicas e fisiológicas inerentes à gravidez, nomeadamente a nível do sistema urinário, favorecem a colonização e persistência de bactérias na urina. O resultado destas alterações traduz-se pelo aumento do volume de urina que fica retida na pélvis renal e nos ureteres, atrasando o respetivo fluxo. Esta contenção urinária propicia o desenvolvimento de alguns microrganismos, pois é um meio cultura favorável pela presença de nutrientes que contribuem para o aumento do pH, tornando a urina mais alcalina e aumentando, conseqüentemente, a incidência de ITU nas gestantes. Durante a gestação, ocorre o aumento dos níveis de progesterona e da complacência vesical, redução do tónus muscular uretral e do respetivo peristaltismo, favorecendo estas variações fisiológicas o aumento da frequência urinária e da formação do hidroureter e da hidronefrose.^(10,11,113,116)

As bactérias comumente isoladas que causam ITU nas mulheres, grávidas ou não, incluem a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, bactérias do género *Staphylococcus*, *Streptococcus* do Grupo B e *Pseudomonas aeruginosa*.^(11,111,112)

As infecções podem ser agrupadas em três formas clínicas distintas, de acordo com a localização anatómica e o local de proliferação bacteriana: bacteriúria assintomática (urina), cistite (bexiga) e pielonefrite (rins).^(10,11,115)

A Bacteriúria assintomática é caracterizada pela presença de bactérias na urina sem sintomatologia específica ou queixas de infeção urinária e, o seu diagnóstico, é realizado através da urocultura.^(116,117) Ocorre entre 2% a 10% das grávidas⁽¹¹¹⁾ e cerca de 30% desenvolverão pielonefrite se não tratada adequadamente, daí a importância da realização desses exames durante o período pré-natal.^(10,11,115,117,118)

A pielonefrite provoca alterações estruturais a nível renal decorrentes de um processo inflamatório agudo e é considerada a forma mais grave, afetando cerca de 2% da população. De maneira geral, a pielonefrite está associada a piores prognósticos maternos e perinatais, que pode ser fatal para a mãe e para o bebé.⁽¹¹⁷⁾ Já a cistite é a infeção que compromete a bexiga, sendo geralmente precedida por bacteriúria assintomática não tratada.⁽¹¹⁾

No sentido de evitar casos mais graves de infeção urinária, é recomendado, pelas rotinas pré-natais, o rastreio da bacteriúria assintomática e o seu tratamento durante a gestação, com a realização de dois exames de urina durante o período pré-natal, a urina sumária e a urocultura. A urocultura com Teste de Suscetibilidade aos Antibacterianos (TSA) constitui o teste de referência para o diagnóstico da bacteriúria assintomática na grávida.^(10,11,115) A presença de $\geq 10^5$ Unidades Formadoras de Colónias por mililitro (UFC/mL) confirmam uma infeção, enquanto um antibiograma ajudará a verificar a eficácia de um determinado tratamento.⁽¹¹²⁾ Este exame possibilita o isolamento e identificação do agente etiológico e determina a suscetibilidade dos microrganismos encontrados aos antibióticos, levando à escolha terapêutica mais apropriada.⁽¹¹⁾

A ITU em gestantes representa uma preocupação de saúde pública pelo facto de aumentar o risco de complicações gestacionais. As complicações causadas pela ITU em gestantes são diversas e podem repercutir-se quer na mãe quer no feto.⁽¹¹⁾

As principais complicações maternas são a anemia, proteinúria⁽¹¹²⁾ e bacteremia, impulsionadora do desenvolvimento de choque séptico que pode surgir em 20% dos casos de pielonefrite grave, para além de complicações locais como o abscesso renal ou perianal que podem conduzir à obstrução do fluxo urinário, especialmente no final da gravidez.^(11,112)

Já as complicações perinatais mais comuns incluem RCF, baixo peso do recém-nascido ao nascimento, rutura prematura das membranas amnióticas com o aumento do risco de partos prematuros (que aumenta com pielonefrite não tratada), paralisia cerebral e atraso mental e mortalidade fetal.^(11,112,113)

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado com antibióticos ajudam a reduzir o risco em 80%.⁽¹¹¹⁾ O tratamento da infecção é efetuado pela administração de um antibiótico baseado no perfil de sensibilidade dos microrganismos e na sua segurança durante a gravidez, de acordo com a categoria de risco de gravidez da *Food and Drug Administration* (FDA).^(11,115,117)

É conhecido que a prevenção das ITU depende do acompanhamento pré-natal, sendo, por isso, necessário que os profissionais de saúde esclareçam quais os procedimentos corretos para fazer a colheita de urina, orientem sobre a importância da realização deste exame e expliquem como proceder corretamente quando for a ITU diagnosticada. A educação para a saúde passa pela sensibilização do aumento da ingestão de líquidos e das práticas de micção. Este tipo de práticas traduz-se por evitar reter a micção e adquirir o hábito de micção antes de dormir e depois das relações sexuais.⁽¹⁰⁾

A não realização dos exames de rotina do pré-natal representa sérios riscos para a gestante, já que a ITU só pode ser identificada com a realização destes exames específicos, uma vez que a maioria das mulheres grávidas que desenvolvem a infecção são assintomáticas.⁽¹⁰⁾

2.11. *STREPTOCOCCUS* BETA HEMOLÍTICO DO GRUPO B

O *Streptococcus* Beta Hemolítico do Grupo B (SβHGB) ou *Streptococcus agalactiae* é uma bactéria gram-positiva que coloniza o trato gastrointestinal e geniturinário. É conhecido por causar infecções de início precoce e tardio em neonatos (primeiro e terceiro mês de vida, respetivamente).⁽¹¹⁹⁻¹²²⁾

O principal fator de risco para a infecção por SβHGB de início precoce é a colonização do trato genital materno com SβHGB durante o trabalho de parto.^(119,122)

A colonização por SβHGB tem uma incidência de 10-30% na gravidez. Sem medidas preventivas, a infecção de início precoce por SβHGB ocorre em 1% a 2% dos neonatos nascidos de mães com colonização por SβHGB.^(119,122)

A principal via de infecção neonatal de início precoce por SβHGB é a transmissão vertical de mães colonizadas durante a passagem pela vagina através do trabalho de parto e durante o parto. A maioria dos bebês expostos ao SβHGB, durante o parto, são colonizados por SβHGB e não desenvolvem sinais ou sintomas de infecção por SβHGB. O feto também é suscetível à infecção ascendente através do líquido amniótico, com ou sem ruptura das membranas.^(119,120)

Nas mulheres grávidas colonizadas por *S. agalactiae*, as bactérias podem ascender do trato geniturinário em direção ao útero ou à bexiga. No útero, a bactéria pode afetar as membranas fetais causando corioamnionite, podendo levar ao parto prematuro, aborto espontâneo ou morte fetal intrauterina.^(120,123) Alternativamente, a bactéria pode invadir o trato respiratório do recém-nascido, através do líquido amniótico, ou entrar em contacto com a colonização materna durante o parto vaginal, causando inflamação do tecido pulmonar ou pneumonia por SβHGB. Ocasionalmente, *S. agalactiae* pode destruir o revestimento alveolar do bebê com beta-hemolisina e atingir a corrente sanguínea, causando bacteremia e sépsis neonatal concomitante. Além disso, as bactérias da corrente sanguínea podem cruzar a barreira hematoencefálica e migrar para o Líquido Cefalorraquidiano, causando meningite neonatal. Finalmente, embora menos comum, a bactéria pode também deslocar-se através da corrente sanguínea para as articulações, causando artrite séptica.^(120–123)

A principal defesa contra a infecção por SβHGB de início precoce é a administração de profilaxia antibiótica às mães durante o trabalho de parto e durante o parto. A identificação de gestantes que beneficiarão com a profilaxia intraparto é um aspeto importante da rotina pré-natal.^(120–123)

A triagem generalizada de mulheres grávidas para esta bactéria no terceiro trimestre e a profilaxia antibiótica subsequente para a colonização materna, reduziram drasticamente a incidência de doença neonatal precoce. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças recomenda uma triagem universal baseada numa cultura. Deve ser realizada uma colheita retovaginal para SβHGB em todas as grávidas entre as 35 e as 37 semanas de gestação.^(4,119–122) As culturas são realizadas nesta fase da gestação, porque o valor preditivo negativo da cultura SβHGB é mais alto (95% a 99%) nas

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

primeiras 5 semanas após a colheita. Para grávidas que tenham uma indicação para indução do parto prematuro, beneficiarão da colheita retovaginal para a pesquisa de SβHGB antes ou mesmo às 35 semanas.^(119,120)

A bacteriúria por SβHGB é outro marcador de colonização do trato genital. Todas as grávidas devem ser rastreadas para bacteriúria assintomática durante a gravidez, assim como, todas as mulheres com bacteriúria por SβHGB, registada em qualquer momento da gravidez, devem receber profilaxia intraparto.^(120,124)

A penicilina G intravenosa é o tratamento de escolha para a profilaxia antibiótica intraparto contra SβHGB. A ampicilina é uma alternativa razoável à penicilina G, se a penicilina G não estiver disponível. A penicilina G e a ampicilina não devem ser usadas em grávidas com alergia à penicilina.^(4,120,124)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

3. RASTREIO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO

O Cancro do Colo do Útero (CCU) é a 4ª causa de cancro feminino no mundo. O desenvolvimento do cancro do colo do útero é o resultado da conjugação de vários fatores que incluem o tabagismo, o uso prolongado de contraceptivos hormonais, a multiparidade e a imunossupressão. No entanto, o fator determinante da incidência é a infeção sexualmente transmissível pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV - *Human papillomavirus*) que é a causa de, aproximadamente 99% dos cancros do colo do útero.^(13,125,126)

O HPV pertence à família *Papillomaviridae* e são epiteliotrópicos que infetam epitélios escamosos (pele e mucosas).⁽¹²⁵⁾ O HPV tipo 16 é responsável por 50% dos casos de cancro do colo do útero e, juntamente com o tipo 18, são responsáveis por 70% dos casos.^(125,127)

A via de transmissão do HPV é principalmente através do contacto pele a pele ou pele a mucosa. A transmissão sexual é a mais documentada, mas existem estudos sugerindo vias não sexuais como a transferência horizontal do HPV que inclui fomites, dedos e boca, contacto com a pele (exceto sexual). A transmissão vertical da mãe para o recém-nascido é outra via de transmissão do HPV.^(13,125,126)

Mais de 70% das mulheres e homens sexualmente ativos serão infetados em algum momento das suas vidas e alguns podem até ser infetados mais do que uma vez. O período de pico para adquirir a infeção pelo HPV é logo após o indivíduo se tornar sexualmente ativo.^(126,127) A maioria das infeções por HPV são assintomáticas e/ou resolvem-se espontaneamente. O tempo de eliminação é de aproximadamente 6-24 meses.⁽¹²⁵⁾

Para além da atividade sexual, a idade é também um fator determinante do risco de infeção pelo HPV. A infeção é mais comum entre mulheres jovens sexualmente ativas entre os 18 e os 30 anos, embora, o cancro do colo do útero seja mais comum nas mulheres com mais de 35 anos. O período de maior atividade metaplástica coincide com o maior risco de infeção pelo HPV e isso ocorre na puberdade e na primeira gravidez e declina lentamente após atingir a menopausa.^(126,127)

Existem mais de 200 tipos de HPV reconhecidos, sendo que 15 tipos estão associados ao CCU. O HPV pode infectar células epiteliais basais da membrana mucocutânea e está associado a uma variedade de condições clínicas que variam de lesões inócuas a cancro. Os tipos genitais de HPV podem ser agrupados em tipos de HPV de alto risco (oncogénicos) e de baixo risco (não oncogénicos), baseados na associação com o cancro do colo do útero e as suas lesões precursoras. Os tipos de HPV de baixo risco incluem os tipos 6, 11, 42, 43 e 44, enquanto os tipos de HPV de alto risco incluem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.⁽¹²⁶⁾

As infeções do tipo de baixo risco, causam lesões como verrugas cutâneas nas mãos, pés e regiões anal e genital, sendo a principal fonte de propagação do HPV.^(13,125) As verrugas são áreas de pele hipertrofiada preenchidas com queratina e são principalmente um incómodo estético que geralmente, se resolve de forma espontânea, dentro de 1 a 5 anos. Apenas uma pequena percentagem de infeções, causada por alguns tipos de HPV, pode persistir e progredir para cancro (lesões intraepiteliais escamosas). As verrugas desenvolvem-se aproximadamente entre 6 a 10 meses, após a infeção inicial, e a evolução do cancro, a partir da infeção pelo HPV, demora no mínimo de 5 a 10 anos.^(13,125,126)

Cerca de 10% dos casos, a infeção por HPV persiste detetável por um longo período, determinando o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou superior. Embora possam ocorrer outros subtipos histológicos, cerca de 75% dos casos de carcinoma invasivo (tipos de alto risco) do colo do útero têm origem nas células escamosas.⁽¹³⁾

A deteção precoce de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou 3 possibilita a intervenção atempada através da excisão. A vigilância mais frequente, determinante na prevenção de carcinoma invasivo, diminui a probabilidade de desenvolver este tipo de neoplasia. A citologia cervical é o método de referência para o rastreio primário do cancro do colo do útero.⁽¹³⁾

Convencionalmente, o exame Papanicolaou e a citologia em meio líquido, associados ao tratamento de lesões pré-cancerosas cervicais e do cancro na fase inicial, têm sido bem-sucedidos na prevenção até 80% dos casos de cancro cervical invasivo. Quando o

rastreio deteta lesões pré-cancerosas cervicais, o tratamento pode ser facilmente instituído e o cancro evitado. Atualmente, a abordagem primária para a prevenção do HPV preconiza quer a redução do risco, quer o desenvolvimento de vacinas contra a infeção pelo HPV.⁽¹²⁶⁾

A citologia cervical é realizada pela colheita de uma amostra de células cervicais, procedendo-se ao respetivo esfregaço em lâmina (citologia convencional) ou sendo colocada num meio líquido (citologia baseada em líquido) e enviadas posteriormente para um laboratório para a sua análise. O exame das células pode revelar células de aparência normal, anormalidades de baixo grau ou anormalidades de alto grau. Anormalidades de baixo grau, definidas como células escamosas atípicas de significado indeterminado ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, evidenciam geralmente a presença de infeção por HPV, mas não são imediatamente sugestivas de uma lesão pré-cancerosa. Anormalidades de alto grau são células escamosas atípicas sugestivas de alto grau e células glandulares atípicas, altamente correlacionadas com achados histológicos de alto grau que requerem tratamento para prevenir o desenvolvimento de cancro invasivo. A citologia é um exame específico e se uma anormalidade de alto grau for encontrada, a probabilidade de pré-cancro é alta. A triagem é recomendada a partir dos 21 anos⁽⁴⁾, nas diretivas de 2016 do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e nas diretivas 2018 do *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), embora seja recomendada a partir dos 25 anos nas diretivas de 2020 ACS (*American Cancer Society*).⁽¹²⁷⁾

A introdução de programas de rastreio bem organizados e acessíveis a toda a população, incluindo os testes de deteção do HPV, são importantes estratégias de saúde pública com impacto evidente na redução da mortalidade por CCU. O exame citológico para deteção de CCU tem forte impacto na redução da mortalidade causada por este tipo de neoplasia.⁽¹³⁾

Na mulher, a vacinação deve ser realizada de acordo com o Programa Nacional de Vacinação. A idade ideal será antes do início da atividade sexual, indicada agora aos 10 anos ou conforme indicação médica.⁽¹⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Deste modo, é preconizado que as gestantes com mais de 25 anos que nunca tenham realizado o exame ou que o tenham feito há mais de 3 anos, após dois exames anuais negativos, devam realizar a citologia cervical no 1º trimestre.⁽²⁾

4. RASTREIOS PRÉ-NATAIS PARA ANEUPLOIDIAS NO 1º TRIMESTRE

Aproximadamente 3% dos recém-nascidos apresentam algum tipo de anomalia congênita, sendo que um quarto dessas anomalias, são cromossômicas. Dentro das desordens cromossômicas, as aneuploidias, caracterizadas por um número anormal de cromossomas, são as mais frequentes.⁽¹²⁸⁾ A trissomia 21 (Síndrome de Down) é a aneuploidia mais comum em recém-nascidos e a causa mais frequente de atraso mental, seguida pelas trissomias 18 (Síndrome de Edwards) e Trissomia 13 (Síndrome de Patau).^(128,129) Foram desenvolvidas múltiplas estratégias para a triagem pré-natal de aneuploidias. Atualmente, é recomendada a associação de ultrassonografia e de técnicas bioquímicas para obtenção de melhores resultados. Esses programas de rastreio possibilitam o cálculo do risco de anomalias cromossômicas específicas para cada gestante, de acordo com os valores obtidos para esses marcadores.⁽¹²⁸⁾

O Rastreio Combinado do 1º Trimestre tem por objetivo avaliar o grau de risco para a existência no feto da Trissomia 21, 18 e 13. Este rastreio é realizado no primeiro trimestre entre a 11ª - 13ª semana + 6 dias de gestação^(130,131) e, tendo em consideração a idade materna, o exame ecográfico e o exame bioquímico, é possível uma detecção de cerca de 95%, para a T21, T18 e T13, com taxas de falso-positivo de 3%.⁽¹³²⁾

O exame ecográfico permite determinar com exatidão a idade gestacional através do comprimento crânio-caudal, medir com exatidão o espaço subcutâneo localizado sobre a nuca do feto (translucência da nuca) e avaliar a presença do osso nasal, enquanto o exame bioquímico integra o doseamento de duas substâncias presentes no sangue materno, a Proteína Plasmática A Associada à Gravidez (PAPP-A – *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A*) e a Subunidade β livre da Hormona Gonadotrófica Coriônica (β -HCG livre), ambas com grande sensibilidade e especificidade para conhecer o risco de aneuploidias comuns.⁽¹³⁰⁾

A *Fetal Medicine Foundation* (FMF) aconselha que se realize o cálculo de risco no 1º trimestre a todas as grávidas, independentemente da sua idade. Se considerarmos apenas a idade materna (> 35anos), como critério para despistar aneuploidias, esta permitirá apenas a detecção de cerca de 30% dos casos.^(129,133)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

No Sistema Nacional de Saúde Português é disponibilizado, à maioria das grávidas, o rastreio combinado do primeiro trimestre. As grávidas que cumpram os requisitos clínicos para realizar o diagnóstico pré-natal, devem ser encaminhadas para os cuidados de saúde secundários. Estes critérios estão publicados em Diário da República, no Despacho n.º 5411/97, e são: idade materna superior a 35 anos; filho anterior portador de cromossomopatia; progenitor portador de cromossomopatia equilibrada; alteração dos valores dos marcadores serológicos maternos; risco elevado de recorrência de doença genética não cromossómica e risco elevado de efeito teratogénico (infeccioso, medicamentoso, outro).⁽¹³¹⁾

Recentemente, surgiram novos testes não invasivos baseados na pesquisa e análise de fragmentos de ADN livre fetal (que, apesar do nome, não deriva do feto, mas da camada de citotrofoblasto das vilosidades coriônicas) presentes no sangue materno que, segundo os seus defensores, terão uma performance muito superior aos tradicionalmente utilizados (maior sensibilidade, especificidade e possibilidade de serem realizados numa idade gestacional mais precoce).⁽¹³¹⁾

Os testes de triagem pré-natal não invasiva analisam pequenos fragmentos de DNA fetal, chamados DNA livre de células que circulam no sangue de uma grávida, com o objetivo de determinar o risco de o feto ter certas anormalidades genéticas. Quando usados adequadamente, esses testes oferecem uma abordagem não invasiva para a triagem pré-natal e podem fornecer informações úteis para avaliar o risco de um feto ter ou não, uma anormalidade genética. É importante que os pacientes e profissionais de saúde estejam cientes de que estes são testes de triagem, não testes de diagnóstico, e compreendam os benefícios, riscos e limitações desses testes.⁽¹²⁹⁾

O Harmony Prenatal Test é um teste pré-natal que analisa o DNA livre de células no sangue materno, tornando possível obter informações genéticas fetais de forma não invasiva⁽¹³⁴⁾ e que dá uma forte indicação se o bebé tem alta ou baixa probabilidade de ter trissomia 21, 18 e 13, aneuploidias dos cromossomas sexuais X e Y (síndrome de Klinefelter e síndrome de Turner, respetivamente), microdeleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge) e ainda, determina o sexo fetal.⁽¹³⁵⁾ É um teste que permite realizar o rastreio de aneuploidia fetal em combinação com fatores específicos maternos.⁽¹³⁶⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

Variáveis da gestante, como idade gestacional, peso materno, gravidez gemelar, concepção por fertilização *in vitro* e condições maternas subjacentes, podem contribuir para a variação significativa da fração fetal.⁽¹³⁴⁾

Este teste pode ser realizado em qualquer momento, a partir da 10ª semana de gestação^(128,136-140) e apresenta elevadas taxas de deteção cerca de 99,95%⁽¹³⁷⁾ para a T21, 97.4% para a T18 e 93.8% para a T13, com uma taxa de falsos positivos inferiores a 0,1%.⁽¹⁴¹⁾

O resultado é expresso em risco: Alto Risco (rastreamento positivo) e Baixo Risco (rastreamento negativo). Nestas situações, a grávida pode juntamente com o seu médico, estudar a possibilidade de efetuar uma amniocentese. No caso de o exame apresentar como resultado “rastreamento negativo”, significa que existe uma baixa probabilidade de ter um feto com as malformações, mas não garante um bebé normal. Nestas situações, não deverá necessitar de fazer amniocentese, se não o desejar.⁽¹²⁹⁾ O diagnóstico definitivo das malformações acima referidas só pode ser efetuado através de exames invasivos, como a biópsia das vilosidades coriônicas ou a amniocentese, que permitem a recolha de células onde é estudado o cariótipo do feto.^(128,138) Os testes de diagnóstico como a amniocentese e a biópsia das vilosidades coriônicas apresentam uma elevada exatidão para detetar as trissomias fetais, mas são métodos invasivos e como tal acarretam riscos para o feto, nomeadamente perda ou aborto espontâneo.^(128,138,142)

A finalidade do Teste Pré-Natal Harmony é fornecer informações corretas aos futuros pais, pois as escolhas e decisões subsequentes são baseadas no conhecimento acurado e em protocolos que não colocam em risco a gravidez. Estes reduzem substancialmente o número de vilosidades coriônicas e amniocentese e, conseqüentemente, no número de complicações raras e abortos.^(137,142)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

5. RASTREIO DA PRÉ-ECLÂMPسيا NO 1º TRIMESTRE

A Pré-Eclâmpسيا é uma doença que ocorre no início da gravidez caracterizada, segundo a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), por várias alterações: aumento da pressão arterial (> 140/90mm/Hg); proteinúria > 0,3 g/24 horas; lesão renal aguda (creatinina \geq 90umol/L); 1 mg/dL), problema hepático, complicações neurológicas ou disfunção uteroplacentária (RCF, análise anormal da forma de onda Doppler da artéria umbilical ou natimorto). Esta sintomatologia é precedida por oligúria, vertigens, zumbidos, cefaleias persistentes, fadiga, sonolência e vômitos.^(9,143,144)

A Pré-Eclâmpسيا afeta 2% a 10% das gestantes e é uma das causas de morbimortalidade materna e perinatal responsável por mais de 100.000 mortes maternas em todo o mundo, a cada ano. É uma patologia que causa efeitos adversos maternos imediatos, incluindo comprometimento dos sistemas hepatorrenal e da coagulação.^(143,145)

A perfusão uteroplacentária inadequada leva à RCF e/ou descolamento da placenta, resultando num parto prematuro ou natimorto. Além disso, a pré-eclâmpسيا está associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e crônicas de longo prazo, tanto nas mães como nos filhos da gravidez afetada. As mulheres com pré-eclâmpسيا apresentam várias complicações específicas como lesões neurológicas permanentes, insuficiência renal, risco aumentado de hipertensão e descolamento prematuro de placenta. Os bebês nascidos de mães afetadas pela pré-eclâmpسيا correm também o risco de ter complicações a médio e longo prazo, como comprometimento do neurodesenvolvimento, resistência à insulina, diabetes *mellitus*, doença coronária e hipertensão. Esta doença pode ainda implicar a morte do feto e da mãe.⁽¹⁴³⁾

As manifestações clínicas desta patologia ocorrem ao longo do 2º e 3º trimestre da gravidez, sendo mais comuns depois das 20 semanas de gestação. A ISSHP propôs subclassificar a pré-eclâmpسيا de acordo com a idade gestacional no parto, porque há evidências que a doença de início precoce e tardio tem diferentes vias fisiopatológicas e etiológicas. Deste modo, pode subdividir-se em Pré-Eclâmpسيا precoce, se ocorrer antes das 34 semanas de gestação, Pré-Eclâmpسيا intermédia, se ocorrer entre as 34-37 semanas de gestação e Pré-Eclâmpسيا tardia, se a sua ocorrência for posterior às 37 semanas de gestação.^(143,144)

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

A Pré-Eclâmpsia é mais prevalente nas gravidezes múltiplas, em grávidas com mais de 35 anos e na presença de doenças autoimunes.⁽¹⁴³⁾

Não existe forma de evitar a Pré-Eclâmpsia, pois o diagnóstico desta patologia é baseado nos sinais e sintomas, sendo, por isso, possível de detetar apenas quando a doença se manifesta. O médico assistente deve ter em consideração a história familiar da grávida e avaliar com regularidade a pressão arterial e amostras de urina.⁽¹⁴³⁾

O diagnóstico clínico desta patologia implica, na maioria dos casos, o internamento da grávida, por forma a garantir o necessário repouso, o controlo apertado da pressão arterial, bem como a prevenção das eventuais complicações, através da vigilância clínica, laboratorial e ecográfica da gravidez, para evitar qualquer complicação materna ou fetal.⁽¹⁴³⁾

A Pré-Eclâmpsia, se não for diagnosticada, progride para a síndrome HELLP, uma complicação obstétrica com risco de morte.⁽¹⁴⁴⁾

Atualmente é possível a identificação precoce de uma gravidez de risco para o desenvolvimento desta patologia através do Rastreio da Pré-Eclâmpsia no 1º trimestre. Este rastreio possibilita assim a obtenção de uma estimativa do risco de desenvolvimento da doença, antes que qualquer sinal ou sintoma apareça, necessitando a vigilância mais apertada da mesma, para uma precoce deteção e prevenção de eventuais complicações.⁽¹⁴³⁾

Consideram-se essencialmente quatro fatores de risco mais notáveis para a pré-eclâmpsia, segundo a *Fetal Medicine Foundation* (FMF): a história materna que abrange a história prévia ou familiar de pré-eclâmpsia, a hipertensão, a nuliparidade, a procriação medicamente assistida, a idade materna (>35 anos), a doença renal crónica, a diabetes *mellitus*; os marcadores biofísicos como o Índice de Massa Corporal (IMC) e a Pressão Arterial Média (MAP); os marcadores ecográficos indicados pelo Index de Pulsatilidade da Artéria Uterina (uA-PI); e os marcadores bioquímicos constituídos pela PAPP-A e pelo Fator de Crescimento Placentar (PLGF).^(143,146)

O doseamento bioquímico da PAPP-A e do PLGF é o marcador ideal para o rastreio precoce do risco de Pré-Eclâmpsia e deve ser realizado entre as 11 e as 13 semanas + 6 dias de gestação, segundo a FMF. O PLGF, produzido pela placenta, é um fator

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

angiogénico que atua como vasodilatador, aumentando o diâmetro das artérias existentes. Níveis baixos de PLGF contribuem para a disfunção vascular, um dos sintomas da Pré-Eclâmpsia. O PLGF está diminuído numa elevada percentagem de gravidezes que evoluem para Pré-Eclâmpsia. Esta redução ocorre essencialmente no 1º Trimestre, daí a importância do Rastreio Pré-Eclâmpsia neste período de gestação.^(144,145)

A combinação de fatores maternos, MAP, UtA-PI, PAPP-A sérico e PLGF entre as 11 e as 13 semanas de gestação, permite atingir uma taxa de deteção 93% e 36% para a previsão de pré-eclâmpsia de início precoce e tardio, respetivamente.⁽¹⁴³⁾

O uso do modelo de previsão de FMF, seguido pela administração de aspirina em baixas doses (150 mg/dia)^(4,143-146), demonstrou reduzir a taxa de pré-eclâmpsia prematura em 62%.⁽¹⁴³⁾

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

6. CONCLUSÃO

A mulher quando planeia engravidar deve realizar previamente uma série de análises, de forma a verificar o seu estado de saúde geral e poder garantir uma gravidez segura. No entanto, muitas mulheres engravidam sem uma consulta pré-concepcional, desconhecendo, por isso, na maioria das vezes, o seu estado de saúde. A realização atempada e combinada de rastreios e intervenções, associada a medidas de educação para a saúde durante todo o período pré-natal, resultam em ganhos em saúde e na diminuição da morbidade materna e perinatal.

O Hemograma é um exame laboratorial muito importante e obrigatório na gravidez que permite despistar os diferentes tipos de anemias durante a gravidez, como a anemia por deficiência de ferro, de ácido fólico e/ou vitamina B12. Por outro lado, a correta informação deste parâmetro possibilita controlar a anemia com suplementação diária de ferro, ácido fólico e outros micronutrientes, assegurando assim, uma gravidez saudável. Este exame permite ainda diagnosticar a trombocitopenia gestacional, que, na maioria das vezes, é benigna e não necessita de tratamento e permite também diagnosticar as hemoglobinopatias, possibilitando identificar fetos com doenças hereditárias graves, como a anemia falciforme, α e β -talassemias.

Durante a gravidez, é ainda fulcral a determinação fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e do fator Rhesus, de forma a verificar a incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o feto.

Está inequivocamente demonstrado que o controlo da glicémia durante a gravidez diminui as complicações maternas e a mortalidade e morbidade perinatais. Este benefício é tanto maior, quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico e iniciado o controlo metabólico.

O rastreio para a rubéola torna-se importante na gravidez, não só pelos problemas que possam ocorrer no bebé, como o SRC, mas também pela possibilidade de vacinar a gestante, no pós-parto, protegendo-a em futuras gravidezes. O rastreio da toxoplasmose é igualmente importante, dado que o rastreio aumenta a probabilidade de diagnósticos precoces, prevenindo complicações graves fetais neurológicas tardias e,

possibilitando assim, o início da terapêutica. O rastreio do CMV não faz parte do Plano Nacional de Saúde, no entanto, é importante ser rastreado uma vez que pode provocar a ICCMV e causar danos graves no bebê.

O rastreio do VIH é igualmente importante, visto que, se a infeção ocorrer durante a gestação, é possível que a transmissão da mãe para o feto seja efetivamente reduzida ou prevenida, prescrevendo à gestante antirretrovirais. Além disso, são adotadas medidas de prevenção no parto e é ainda indicada a inibição da amamentação. O rastreio da hepatite B na grávida é feito com o intuito de identificar mulheres AgHBs positivas e deste modo, haver uma intervenção precoce e eficaz no recém-nascido, reduzindo o seu risco de infeção em 95% dos casos. A Sífilis Congénita pode ser prevenida com a ajuda de uma vigilância materna adequada durante a gravidez, e com o tratamento atempado e adequado das mães infetadas.

A ITU nas grávidas é uma condição importante a ser estudada e investigada através da urocultura, porque, se não for tratada, pode trazer uma série de consequências negativas para a mãe e para o feto.

A triagem do SβHGB de mulheres grávidas positivas permite a profilaxia com antibiótico, reduzindo drasticamente a incidência de doença neonatal precoce.

A citologia cervical é o método de referência para o rastreio primário do CCU, sendo uma abordagem primária para a prevenção do HPV e que tem forte impacto na redução da mortalidade causada por este tipo de neoplasia.

O Rastreio da Pré-Eclâmpsia no 1º trimestre possibilita uma estimativa do risco de desenvolvimento da doença, antes que qualquer sinal ou sintoma apareça, permitindo uma deteção precoce e prevenção de eventuais complicações. O Rastreio Combinado do 1º Trimestre proporciona um grau de risco para a existência no feto da Trissomia 21, 18 e 13. O teste Harmony Prenatal Test representa um benefício para a mãe e para o feto e avalia o grau de risco das mesmas trissomias e aneuploidias relacionadas com os cromossomas X e Y, tornando-se uma opção de triagem menos invasiva e 100% segura, que resulta numa diminuição do número de abortos associados às técnicas invasivas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida C, Costa F, Graça P, Menezes B, Mota E, Oliveira D, et al. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. Direção Geral da Saúde. 2015. 23–96.
2. George F, Moura H. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. Norma da Direção-Geral da Saúde. 2013;37:1–10.
3. Gandhi MH, Gupta V. Physiology, Maternal Blood. StatPearls. 2022:1-9.
4. Eriksen N, VanWinden K, Bingham A, McHugh J. Pregnancy. Improv Women’s Heal Across Lifesp. 2022;309–46.
5. Karrar S, Hong P. Antepartum Care. StatPearls. 2022:1-13.
6. Brown J, Alwan N, West J, Brown S, Mckinlay C, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(5):1–105.
7. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma da Direção-Geral da Saúde. 2011
8. Ferreira A, Silva C, Antunes D, Sousa F, Lobo A, Moura P. Gestational Diabetes Mellitus : Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria? Acta Med Port. 2018;31(7):416–24.
9. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;377:1–13.
10. Santos J, Silva R, Prado L. Infecção do Trato Urinário na gravidez: Complicações e Intervenções de Enfermagem. Int Nurs Congr. 2017;1–5.
11. Menezes F, Guimarães B, Pinheiro M. Infecção Urinária Durante a Gravidez. Ciências Biológicas e de Saúde Unit; 2021;6(3):11–22.
12. Areia A, Silva C, Serrano F, et al. Anemia in pregnancy and postpartum. Acta Obs Gineco. 2019;13(2):127–33.
13. Teixeira C, Pereira A, Anes E, Rodrigues C, Castanheira M. Evolução Temporal da Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Portugal Time-Trends in Cervical Cancer Mortality in Portugal. Acta Med Port. 2019;32(6):427–33.
14. Celkan T. What does a hemogram say to us? Turkish Arch Pediatr Pediatr Arşivi. 2020;55(2):103-116.
15. Noshiro K, Umazume T, Hattori R, Kataoka S, Yamada T, Watari H. Hemoglobin Concentration during Early Pregnancy as an Accurate Predictor of Anemia during Late Pregnancy. Nutrients. 2022;14(4):1–8.
16. Sun Y, Shen Z, Huang F, Jiang Y, Wang Y, Zhang S, et al. Association of gestational anemia with pregnancy conditions and outcomes: A nested case-control study. World J Clin Cases. 2021;9(27):8008–19.
17. Patel P, Balanchivadze N. Hematologic Findings in Pregnancy: A Guide for the Internist. Cureus. 2021;13(5):1-8.
18. Bizuneh A, Azeze G. Knowledge on anaemia and benefit of iron–folic acid supplementation among pregnant mothers attending antenatal care in Woldia town, Northeastern Ethiopia: a facility-based cross-sectional study. J Health Popul Nutr. 2022;41(1):1–8.
19. Uta M, Neamtu R, Bernad E, Mocanu A, Gluhovschi A, Popescu A, et al. The Influence of Nutritional Supplementation for Iron Deficiency Anemia on Pregnancies Associated with SARS-CoV-2 Infection. Nutrients. 2022;14(4):1–11.
20. Moshi F, Millanzi W, Mwampagatwa I. Factors Associated With Uptake of Iron

- Supplement During Pregnancy Among Women of Reproductive Age in Tanzania: an Analysis of Data From the 2015 to 2016 Tanzania Demographic and Health Survey and Malaria Indicators Survey. *Front Public Heal*. 2021;9:1–8.
21. Heesemann E, Mähler C, Subramanyam M, Vollmer S. Original research: Pregnancy anaemia, child health and development: a cohort study in rural India. *BMJ Open*. 2021;11:1–10.
 22. Monteiro M, Ferreira N, Marins F, Assis I. Anemia Megaloblástica: Revisão de Literatura. *Rev Saúde em Foco*. 2019;11:934–63.
 23. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S, et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):1–13.
 24. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan M, Brookes M. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):1–9.
 25. Detlefs S, Jochum M, Salmanian B, McKinney J, Aagaard K. The impact of response to iron therapy on maternal and neonatal outcomes among pregnant women with anemia. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2):1-14.
 26. Duarte A, Carneiro A, Peixoto A, Montenegro D, Campos D, Alves A, et al. Oral Iron Supplementation in Pregnancy: Current Recommendations and Evidence-Based Medicine. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2021;43(10):782–8.
 27. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, Shatzel J, Health O, et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):153–61.
 28. Derman RJ, Goudar S, Thind S, Bhandari S, Aghai Z, Auerbach M, et al. RAPIDIRON: Reducing Anaemia in Pregnancy in India—a 3-arm, randomized-controlled trial comparing the effectiveness of oral iron with single-dose intravenous iron in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnant women and reducing low birth weight d. *Trials*. 2021;22(1):1–16.
 29. Mondal M, Sinha S, Sengupta M, Bose D, Saha S, Chaudhuri U. Study of Complete Haemogram and Iron Profile From Cord Blood of Newborn with Respect to Primigravida, Multigravida and Apgar Score. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(2):310–3.
 30. Means R. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):1-15.
 31. Hariz A, Bhattacharya P. Megaloblastic Anemia. *Pathobiol Hum Dis A Dyn Encycl Dis Mech*. 2022.
 32. H.P. R, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: farmacologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
 33. Silva C, Elisabete P, Keating E. A Suplementação Com Ácido Fólico na Gravidez: Percepções e Práticas Clínicas na Área Metropolitana do Porto. *Acta Port Nutr*. 2019;(19):6–11.
 34. Montenegro C, Pritsivelis C, Rezende-Filh J. Trombocitopenia na gravidez. *Femina*. 2018;46(3):190–6.
 35. Mangla A, Hamad H. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol Shah*. 2021;10(3):1050–2.
 36. Habas E, Rayani A, Alfitori G, Ahmed GE, Elzouki A-NY. Gestational

- Thrombocytopenia: A Review on Recent Updates. *Cureus*. 2022;14(3):1-6.
37. Park Y. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res*. 2022;57(1):79-85.
 38. Feroze K, Azevedo A. Retinopathy Hemoglobinopathies. *StatPearls*. 2022.
 39. Aramayo-Singelmann C, Halimeh S, Proske P, Vignalingarajah A, Cario H, Christensen M, et al. Screening and diagnosis of hemoglobinopathies in Germany: Current state and future perspectives. *Sci Rep*. 2022;12(1):1-9.
 40. Jiménez C, Sebastián P, Sevilla N. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis . *Pediatra Integr*. 2021;25(5):241-54.
 41. Canelón S, Butts S, Boland M. Evaluation of Stillbirth Among Pregnant People With Sickle Cell Trait. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):1-13.
 42. Mangla A, Ehsan M, Agarwal N, Maruvada S, Doerr C. Sickle Cell Anemia (Nursing). *StatPearls*. 2022:1-12.
 43. Brandow A, Liem R. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):1-13.
 44. Prevenção das Formas Graves de Hemoglobinopatia Circular Normativa N^o: 18/DSMIA. Ministério da Saúde. 2004.
 45. Costa S, Madeira S, Sobral M, Delgadinho G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Port Clínica Geral*. 2016;32(6):416-24.
 46. Sedrak A, Kondamudi N. Sickle Cell Disease. *Rosenberg's Mol Genet Basis Neurol Psychiatr Dis Vol 2*. 2022;2:595-609.
 47. Silva L, Castro F. Hemoglobinopatias: relato de caso familiar. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2017;49(3):307-311.
 48. Ashorobi D, Ramsey A, Yarrarapu S, Bhatt R. Sickle Cell Trait. *Disord Hemoglobin Genet Pathophysiol Clin Manag Second Ed*. 2022;549-63.
 49. Aghamolaei T, Pormehr-Yabandeh A, Hosseini Z, Roozbeh N, Arian M, Ghanbarnezhad A. Pregnancy in the Sickle Cell Disease and Fetomaternal Outcomes in Different Sickle cell Genotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ethiop J Health Sci*. 2022;32(4):849-64.
 50. Makkawi M, Alasmari S, Hawan A, Shahrani M, Dera A. Hemoglobinopathies: An update on the prevalence trends in Southern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;42(7):784-9.
 51. Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias - APPDH. Drepanocitose - Doença Falciforme. Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias. [04-10-2022]. Disponível em: <https://www.appdh.org.pt/drepanocitose>
 52. Amutah-Onukagha N, Rhone T, Hill M, McGregor A, Cohen R. Prevalence of Prenatal HIV Screening in Massachusetts: Examining Patterns in Prenatal HIV Screening Using the Massachusetts Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2016. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022;21:1-8.
 53. Origa R, Comitini F. Pregnancy in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):1-11.
 54. Mensah C, Sheth S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2021;2021(1):607-13.
 55. Sarwar A, Sridhar D. Rh-Hemolytic Disease. *JAMA*. 2022;242(13):1376.
 56. Li HY, Guo K. Blood Group Testing. *Front Med*. 2022;9:1-11.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

57. Romanos-Sirakis E, Desai D. ABO Blood Group System. Clin Pathol Hematol Blood Bank (For DMLT Students). 2022:1-8.
58. Vaillant A, Vashisht R, Zito P. Immediate Hypersensitivity Reactions. StatPearls. 2022:1-19.
59. Agrawal A, Hussain K, Kumar A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy. Intractable Rare Dis Res. 2020;9(1):43-47.
60. Mayekar R, Paradkar G, Bhosale A, Sachan R, Beeram S, Anand A, et al. Recombinant anti-D for prevention of maternal-foetal Rh(D) alloimmunization: a randomized multi-centre clinical trial. Obstet Gynecol Sci. 2020;63(3):315–22.
61. Pegoraro V, Urbinati D, Visser G, Renzo G, Zipursky A, Stotler B, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. PLoS One. 2020;15(7):1–11.
62. Osredkar D, Ferriero D. Kernicterus. Curated Ref Collect Neurosci Biobehav Psychol. 2022;105–7.
63. Theis S, Hashmi M. Coombs Test. Clin Vet Advis Horse. 2022:1-10.
64. Choudhury A, Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. Biomed Pharmacother. 2021;143:1–18.
65. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2022;40(1):10–38.
66. Moon J, Jang H. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. Diabetes Metab J. 2022;46(1):3–14.
67. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational diabetes: Overview with emphasis on medical management. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(24):1–12.
68. Rodrigues I, Abreu B, Figueiredo A, Amaral N, Pereira N, Dias E, et al. Impacto da etnia/raça na diabetes gestacional. Acta Obs e Ginecológica Port. 2019;13(2):72–80.
69. Brown J, Alwan N, West J, Brown S, McKinlay C, Farrar D, et al. Melhor informação, melhor saúde – Ordem dos Médicos. 2020. [09-11-2021] Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/melhor-informacao-melhor-saude/#1506983582492-3e1533e2-d1cd>
70. Torres R, Mendonça A, Montes G, Manzan J, Ribeiro J, Paschoini M. Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital. Rev Bras Ginecol e Obstet. 2019;41(2):90–6.
71. Hurt K, Kodym P, Stejskal D, Zikan M, Mojhova M, Rakovic J. Toxoplasmosis impact on prematurity and low birth weight. PLoS One. 2022;17(1):1–7.
72. Voyiatzaki C, Orovas C, Trapali M, Chaniotis D, Kriebardis A, Beloukas A, et al. The Importance of Use of the On-line Databases as a Source for Systematic Review of Toxoplasmosis Screening During Pregnancy. Acta Inform Medica. 2021;29(3):216–23.
73. Kota A, Shabbir N. Congenital Toxoplasmosis. StatPearls. 2022:1-11.
74. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, Rose D, Meroni V, et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. Front Pediatr. 2022;10:1-12.
75. Montoya J, Laessig K, Fazeli M, Siliman G, Yoon S, Drake-Shanahan E, et al. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of

- observational studies. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):1–10.
76. Leonor M, Mendez M. Rubella. *StatPearls*. 2022:1-11.
77. Shukla S, Maraqa N. Congenital Rubella. *StatPearls*. 2022:1-8.
78. Mawson A, Croft A. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19):1–28.
79. Trevisan A, Mason P, Nicolli A, Maso S, Bertoncillo C. Rubella Serosurvey Among Future Healthcare Workers. *Front Public Heal*. 2021;9:1–7.
80. Leung A, Hon K, Leong K. Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Med J*. 2019;25(2):134–41.
81. Auriti C, Rose D, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(10):1-17.
82. Toizumi M, Tanaka S, Moriuchi M, Nguyen HAT, Takegata M, Iwasaki C, et al. Rubella seroprevalence among mothers and incidence of congenital rubella three years after rubella vaccine introduction in Vietnam. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):3156–61.
83. Kaushik A, Verma S, Kumar P. Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives. *Indian J Public Health*. 2018;62(1):52–4.
84. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 12434/2019 de 17 de Novembro. *Diário da República 2ª série, nº250*. 2019;30–1.
85. Konopka W, Smiechura-Ganczarzyk M, Pepas R. Cytomegalovirus infections in pregnant women as a risk of congenital deafness in a child. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):122–6.
86. Calvert A, Vandrevalla T, Parsons R, Barber V, Book A, Book G, et al. Changing knowledge, attitudes and behaviours towards cytomegalovirus in pregnancy through film-based antenatal education: a feasibility randomised controlled trial of a digital educational intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–13.
87. Akpan U, Pillarisetty L. Congenital Cytomegalovirus Infection. *StatPearls*. 2022:1-13.
88. Kobayashi M, Okahashi A, Okuyama K, Hiraishi N, Morioka I. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among pregnant women and the general public: a web-based survey in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):1–11.
89. Gerna G, Fornara C, Furione M, Lilleri D. Congenital human cytomegalovirus infection: A narrative review of maternal immune response and diagnosis in view of the development of a vaccine and prevention of primary and non-primary infections in pregnancy. *Microorganisms*. 2021;9(8):1–23.
90. Chan C, Yang L, Thong J. Congenital cytomegalovirus infection: Advocating for screening and education. *Ann Acad Med Singapore*. 2022;51(6):370–2.
91. Hasani N, Dughaiishi T, Balkhair A. HIV and Pregnancy: A Retrospective Descriptive Cross-sectional Study of Prevalence, Maternal, Obstetrical, and Neonatal Outcome at a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med J*. 2021;36(6):e321.
92. Irshad U, Mahdy H, Tonismae T. HIV In Pregnancy. *StatPearls*. 2022:1-25.
93. Uwishema O, Ayoub G, Badri R, Onyeaka H, Berjaoui C, Karabulut E, et al. Neurological disorders in HIV: Hope despite challenges. *Immunity, Inflamm Dis*. 2022;10(3):1–4.

94. Amaike C, Afolaranmi T, Amaike B, Agbo H, Abiodun O. Knowledge on mother-to-child transmission of HIV, and sexuality and fertility desires among people living with HIV in North-Central, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2021;40(64):1–13.
95. Amin O, Powers J, Bricker KM, Chahroudi A. Understanding Viral and Immune Interplay During Vertical Transmission of HIV: Implications for Cure. *Front Immunol.* 2021;12:1-16.
96. Elsheikh I, Crutzen R, Adam I, Abdelraheem S, Borne H. Determinants of HIV Testing during Pregnancy among Pregnant Sudanese Women: A Cross-Sectional Study. *Behav Sci (Basel).* 2022;12(5):1-9.
97. Penumetsa M, Neary J, Farid S, Kithao P, Richardson B, Matemo D, et al. Implementation of HIV Retesting during Pregnancy and Postpartum in Kenya: A Cross-Sectional Study. *Glob Heal Sci Pract.* 2022;10(1):1–11.
98. Loh M, Thoon K, Mathur M, Kathirvel R. Management of HIV-positive pregnant women: a Singapore experience. *Singapore Med J.* 2021;62(11):599–603.
99. Abbas M, Bakhtyar A, Bazzi R. Neonatal HIV. *StatPearls.* 2022:1-22.
100. Rasi V, Peters H, Sconza R, Francis K, Bukasa L, Thorne C, et al. Trends in antiretroviral use in pregnancy in the UK and Ireland, 2008–2018. *HIV Med.* 2022;23(4):397–405.
101. Chilaka V, Konje J. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:287–96.
102. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Polish J Microbiol.* 2020;69(4):391–9.
103. Bittaye M, Idoko P, Ekele B, Obed S, Nyan O. Hepatitis B virus sero-prevalence amongst pregnant women in the Gambia. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1-8.
104. Centers for Disease Control and Prevention. Online Viral Hepatitis Serology Training | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 [05-10-2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/training.htm>
105. Belopolskaya M, Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, Dmitriev A, Gusev D. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3279–89.
106. Shata M, Hetta H, Sharma Y, Sherman K. Viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2022;29(10):844-861.
107. Yitbarek G, Ayele B. Prevalence of Syphilis among Pregnant Women Attending Antenatal Care Clinic, Sede Muja District, South Gondar, Northwest Ethiopia. *J Pregnancy.* 2019;2019:1–5.
108. Martín-Aspas A, Gómez A, Cuevas M, Selma O. Syphilis. *Med.* 2022;13(54):3145–56.
109. Martínez-Methol M, Ventimiglia F, Aristimuño A, Colina A, Bruno J, D’Agostino L, et al. Implementation of the reverse screening syphilis algorithm in a clinical laboratory. *Rev Chil infectología.* 2019;36(4):525–30.
110. Freitas F, Benzaken A, Passos M, Coelho I, Miranda A. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2021;30(1):1–15.
111. Balachandran L, Jacob L, Awadhi R, Yahya L, Catroon K, Soundararajan L, et al. Urinary Tract Infection in Pregnancy and Its Effects on Maternal and Perinatal

- Outcome: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022;14(1):1-8.
112. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Rev*. 2021;20(1):40–7.
 113. Werter D, Kazemier B, Leeuwen E, Rotte M, Kuil S, Pajkrt E, et al. Protocol: Diagnostic work-up of urinary tract infections in pregnancy: study protocol of a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9):1–6.
 114. Masson L, Martins L, Gomes C, Cardoso A. Diagnóstico laboratorial das infecções urinárias: relação entre a urocultura e o EAS. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2020;52(1).
 115. Gomes I, Metello J, Freitas B, Diogo J. Urinary tract infections in pregnancy. *Acta Obs Ginecol Port*. 2017;11(4):248–54.
 116. Abu D, Abula T, Zewdu T, Berhanu M, Sahilu T. Asymptomatic Bacteriuria, antimicrobial susceptibility pattern and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care in Assosa General Hospital, Western Ethiopia. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):1–8.
 117. Wiley Z, Jacob J, Burd E. Targeting Asymptomatic Bacteriuria in Antimicrobial Stewardship: the Role of the Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5):1-10.
 118. Cordeiro C, Ribeiro A, Cavadas L. Bacteriúria assintomática na gravidez de baixo risco – qual a evidência do seu tratamento? *Rev Bras Med Família e Comunidade*. 2019;14(41):1–9.
 119. Morgan J, Zafar N, Cooper D. Group B Streptococcus And Pregnancy. *StatPearls*. 2022:1-12.
 120. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. *StatPearls*. 2022:1-16.
 121. Absalon J, Simon R, Radley D, Giardina P, Koury K, Jansen K, et al. Advances towards licensure of a maternal vaccine for the prevention of invasive group B streptococcus disease in infants: a discussion of different approaches. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1–12.
 122. Brigtsen A, Jacobsen A, Dedi L, Melby K, Espeland C, Fugelseth D, et al. Group B Streptococcus colonization at delivery is associated with maternal peripartum infection. *PLoS One*. 2022;17(4):1–12.
 123. Haeusler I, Daniel O, Isitt C, Watts R, Cantrell L, Feng S, et al. Group B Streptococcus (GBS) colonization is dynamic over time, whilst GBS capsular polysaccharides-specific antibody remains stable. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(2):188–200.
 124. Morgan J, Zafar N, Cooper D. Group B Streptococcus And Pregnancy. *StatPearls*. 2021.
 125. Petca A, Borislavski A, Zvanca M, Petca R-C, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1–5.
 126. Okunade K. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602–8.
 127. Eun T, Perkins R. Screening for Cervical Cancer. *Med Clin North Am*. 2020;104(6):1063–78.
 128. Aguilar M, Salas P, Rosa C, Rodríguez G, Martínez-Bonet E, Carreto P, et al. Contingent prenatal screening for frequent aneuploidies with cell-free fetal DNA analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(4):745–51.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

129. Harraway J. Non-invasive prenatal testing. *R Aust Coll Gen Pract.* 2017;46(10):735–9.
130. Kagan K, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(4):825–35.
131. Miragaia T, Nunes J, Sampaio A, Correia SF. Testes pré-natais não invasivos para rastreio de aneuploidias: revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral.* 2020;36(3):253–64.
132. Fetal Medicine Foundation. Nuchal translucency scan. Fetal Medicine Foundation. 2022. [13-10-2022]. Disponível em: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/nuchal-translucency-scan>
133. Pergament E, Pergament D. Prenatal Genetic Screening. *US Obstet Gynecol.* 2022;7(1):44–7.
134. Stokowski R, White K, Hacker C, Doshi J, Schmid M. Hemolysis and Fetal Fraction in Cell-Free DNA Blood Collection Tubes for Noninvasive Prenatal Testing. *Mol Diagn Ther.* 2020;24(2):185–90.
135. Harmony. The Most Accurate NIPT Test for Prenatal Screening. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2022 [25-10-2022]. Disponível em: <https://harmonytest.roche.com/global/en/home.html>
136. Schmid M, Wang E, Bogard P, Bevilacqua E, Hacker C, Wang S, et al. Prenatal Screening for 22q11.2 Deletion Using a Targeted Microarray-Based Cell-Free DNA Test. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):299–304.
137. Prefumo F, Paolini D, Speranza G, Palmisano M, Dionisi M, Camurri L. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One.* 2019;14(6):1-12.
138. Pang Y, Wang C, Tang J, Zhu J. Clinical application of noninvasive prenatal testing in the detection of fetal chromosomal diseases. *Mol Cytogenet.* 2021;14(1):1-11.
139. Carbone L, Cariati F, Sarno L, Conforti A, Bagnulo F, Strina I, et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes (Basel).* 2021;12(1):1–12.
140. Suciú I, Toader O, Galeva S, Pop L. Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies. *J Med Life.* 2019;12(3):221–4.
141. Harmony. Why Offer Harmony?, F. Hoffmann-La Roche Ltd. S. Karger AG; 2022 [25-10-2022]. Disponível em : <https://harmonytest.roche.com/global/en/nipt-test-cfdna-clinicians/why-offer-harmony-nipt-test-cfdna.html>
142. Meij K, Njio A, Martin L, Wal J, Bekker M, Vliet-Lachotzki E, et al. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women’s perspectives. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):661–8.
143. Chaemsaitong P, Sahota D, Poon L. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1071–97.
144. Poon L, Shennan A, Hyett J, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):1–33.
145. Zwertbroek E, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(2):103–11.

Parâmetros Laboratoriais Realizados Durante a Gestação

146. Lourenço I, Gomes H, Ribeiro J, Caeiro F, Rocha P, Francisco C. Screening for Preeclampsia in the First Trimester and Aspirin Prophylaxis: Our First Year. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2020;42(7):390–6.