



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALINE PEREIRA MARQUES

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE MULHERES COM SINTOMAS
HEMORRÁGICOS

CAMPINAS
2023

ALINE PEREIRA MARQUES

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE MULHERES COM SINTOMAS
HEMORRÁGICOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARGARETH CASTRO OZELO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ALINE PEREIRA MARQUES, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. MARGARETH CASTRO OZELO.

CAMPINAS
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M348a Marques, Aline Pereira, 1984-
Avaliação clínica e laboratorial de mulheres com sintomas hemorrágicos /
Aline Pereira Marques. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientadores: Margareth Castro Ozelo e Marcondes Alves Barbosa da
Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

Em regime interinstitucional com: Universidade Federal de Rondonópolis.

1. Saúde da mulher. 2. Sangramento menstrual intenso. 3. Transtornos
herdados da coagulação sanguínea. 4. Doença de von Willebrand. I. Ozelo,
Margareth Castro, 1970-. II. Silva, Marcondes Alves Barbosa da. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V.
Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Clinical and laboratory evaluation of women with bleeding symptoms

Palavras-chave em inglês:

Women's health

Menstrual bleeding, Heavy

Blood coagulation disorders, Inherited
von Willebrand disease

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Margareth Castro Ozelo [Orientador]

Paula Ribeiro Villaça

Marina Pereira Colella

Data de defesa: 30-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7800-3004>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9261422352969804>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
ALINE PEREIRA MARQUES

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARGARETH CASTRO OZELO

MEMBROS

1. PROFA. DRA. MARGARETH CASTRO OZELO

2. DRA. MARINA PEREIRA COLELLA

3. DRA. PAULA RIBEIRO VILLAÇA

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação e na Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da FCM.

Data da Defesa: 30/05/2023

Dedico este estudo aos meus pais e a toda e qualquer mulher,
força motriz da existência humana.

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de estudo, gostaria de agradecer às pessoas que foram fundamentais para a concretização desta etapa tão importante de minha vida.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Margareth Castro Ozelo, pela orientação, zelo e dedicação, obrigada por ter acreditado e depositado sua confiança em mim. Meus sinceros agradecimentos pela atenção e suporte fornecido.

À Universidade Federal de Rondonópolis (UFR), pela oportunidade de cursar o mestrado interinstitucional, assim como aos professores que viabilizaram a consolidação do Minter: Prof^a. Dr^a. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, Prof. Dr. Aristides José da Silva Júnior, Prof. Dr. Graciano Almeida Sudré e Prof. Dr. Marcondes Alves Barbosa.

Aos meus pais, Rubens e Márcia, sempre presentes em minha vida e, por muitas vezes, abdicando de seus próprios sonhos em prol dos meus. Nada do que eu possa escrever conseguirá expressar o sentimento de gratidão. Obrigada pelo incansável empenho e ensinamentos, sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Aos meus irmãos, Rafael e Eduardo, meus primeiros amigos e companheiros de uma vida toda. O caminho até aqui foi melhor com vocês.

À minha bisavó, Nila Afonso (in memoriam), mulher à frente de seu tempo, professora e empresária, que mostrou a importância do conhecimento e ensinou sobre força e empoderamento em uma época que ninguém sabia ainda o que era.

Aos demais familiares agradeço pelo estímulo, momentos, lembranças e por completarem nossa família, cada um à sua maneira.

A Rodrigo Calori, pela compreensão, incentivo e amor depositados.

Às amigas Rayssa, Priscila e Silvia, também pós-graduandas, pelas palavras preciosas nos momentos de desânimo e incertezas.

Ao amigo Luís Eduardo, por sempre estar disposto a ajudar.

Aos colegas de UFR, Henrique e Milene, pelo apoio e convivência tão agradável.

Aos demais colegas de trabalho e de mestrado, pela companhia nesta jornada.

Às participantes da pesquisa, que dispuseram de tempo e colaboraram para que nosso estudo pudesse prosperar. Vocês são as protagonistas deste estudo!

Aos professores e coordenadores dos cursos da UFR que permitiram-me realizar a coleta de dados em sala de aula, facilitando o acesso às participantes.

À Simone Mendes e Rodrigo Andrade, pela grande ajuda na fase de coleta de sangue para avaliação laboratorial.

A Augusto Rosa, acadêmico de medicina da UFR, pelo apoio inestimável na etapa de tabulação de dados.

Aos profissionais do Hemocentro da Unicamp que ajudaram desde a coleta de dados e treinamento, passando pela logística de envio das amostras, análises e validações. Meu muito obrigada ao Paulo Roberto, pela incalculável assistência com a plataforma REDCap. À Ucha, Ana Paula, Vanessa, Silmara, Helder e Dr^a Carolina Costa-Lima. Agradecimento especial à Dr^a. Gabriela Yamaguti, sem ela não teria sido possível.

Aos professores membros da banca de qualificação, pelas contribuições valiosas: Prof^a. Dr^a. Ilza, Prof^a. Dr^a. Zoraida e Dr. Fernando.

À UNICAMP e ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Processos: 1695011 e 88882.434913/2019-0

RESUMO

Mulheres com história de sangramento recorrente, sobretudo a presença de sangramento menstrual anormal, é relativamente frequente e pode causar impacto considerável na saúde e na qualidade de vida dessas mulheres. Na maioria das vezes, a determinação das causas que predispõem ao sangramento, como história hemorrágica prévia, poderia evitar o desfecho grave, caso o correto diagnóstico e tratamento fossem instituídos a tempo. As doenças hemorrágicas envolvem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por distúrbios hemorrágicos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos. Podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas. Dentre as coagulopatias hereditárias, as hemofilias e a doença de von Willebrand (DVW) são as mais comuns. As trombopatias e deficiências de fatores pró-coagulantes são consideradas doenças hemorrágicas raras. O objetivo desse estudo é determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade reprodutiva em ambiente universitário e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica e o impacto na qualidade de vida dessas mulheres. Foram também analisados dados clínicos através de entrevista, incluindo a avaliação para presença de sangramento pelo *score* de sangramento (*ISTH - BAT*), questionário de dados clínicos e questionário de qualidade de vida (*SF36*). As mulheres que apresentaram critérios para sangramento clinicamente significativo realizaram avaliação laboratorial para investigação de presença de anemia, deficiência de ferro e possíveis diagnósticos de doença hemorrágica sistêmica, além de quantificação de outros fatores da coagulação de acordo com os resultados de seus exames laboratoriais. Foram incluídas nesse estudo 525 mulheres em idade reprodutiva que realizaram a entrevista. Destas, 102 (19,4%) apresentaram inicialmente $ISTH-BAT \geq 5$ e foram convidadas a coletar amostras de sangue periférico para realização das análises laboratoriais conforme descritas. Além disso, uma nova entrevista do *ISTH-BAT* foi realizada por uma das três hematologistas envolvidas no estudo. A nova avaliação confirmou que 33 (6,3%) das mulheres em idade fértil apresentavam $ISTH-BAT \geq 5$, considerado um resultado relevante como provável associação à doença hemorrágica. Além disso, 190 (36,2%) participantes relataram

sangramento uterino abundante. A presença de história hemorrágica estava correlacionada com pior qualidade de vida das participantes, o que foi ainda mais significativo entre as mulheres com sangramento uterino abundante, que ainda apresentaram maior frequência de ansiedade e depressão. Entre as pacientes que realizaram investigação laboratorial, não foi possível diagnosticar nenhuma doença hemorrágica. No entanto, 12 das 85 (14,1%) participantes investigadas apresentavam anemia e receberam orientação. Este estudo evidencia que a presença de sangramento uterino abundante pode atingir até mais de um terço de mulheres em idade reprodutiva e que está relacionado com uma pior qualidade de vida e maior prevalência de ansiedade e depressão.

Palavras-chave: saúde da mulher; sangramento menstrual intenso; transtornos herdados da coagulação sanguínea; doença de von Willebrand.

ABSTRACT

Women with bleeding disorders, especially the presence of abnormal menstrual bleeding, are relatively frequent and can have a considerable impact on the health and quality of life of these women. In most cases, determining the causes that predispose to bleeding, such as a previous history of bleeding, could prevent a serious outcome if the correct diagnosis and treatment were instituted in time. Bleeding disorders involve several conditions with variable severity and can be spontaneous or post-trauma manifestations. These disorders can be hereditary or acquired. Among the inherited bleeding disorders, hemophilia and von Willebrand disease (VWD) are the most common. Platelet dysfunctions and deficiencies of procoagulant factors are considered rare bleeding disorders. The aim of this study is to determine the frequency of clinically significant bleeding symptoms among women of reproductive age in a university environment and to correlate it with a possible diagnosis of a bleeding disorder and the impact on the quality of life of these women. Clinical data were also analyzed through interviews, including the evaluation of the presence of bleeding using the bleeding score (ISTH - BAT), clinical data questionnaire, and a quality-of-life questionnaire (SF36). Women who presented criteria for clinically significant bleeding underwent laboratory evaluation to investigate the presence of anemia, iron deficiency, and possible diagnoses of the most common bleeding disorders, in addition to quantification of other coagulation factors according to the results of their laboratory tests. This study enrolled 525 women of reproductive age who underwent the interview. Of these, 102 (19.4%) initially presented ISTH-BAT ≥ 5 points and were invited to collect peripheral blood samples to perform the laboratory tests as described. In addition, a new ISTH-BAT interview was performed by one of the three hematologists involved in the study. The new assessment confirmed that 33 (6.3%) of the women of childbearing age had ISTH-BAT ≥ 5 . Additionally, 190 (36.2%) participants reported heavy menstrual bleeding. The presence of a bleeding history was correlated with a worse quality of life for the participants, which was even more significant among women with heavy menstrual bleeding, who still had a higher frequency of anxiety and depression. Among the patients who underwent laboratory investigation, it was not possible to diagnose any bleeding disorder. However, 12 of the 85 (14.1%) investigated

participants had anemia and received appropriate guidance. This study shows that the presence of heavy menstrual bleeding can affect up to one-third of women of reproductive age and that it is related to a worse quality of life and a higher prevalence of anxiety and depression.

Keywords: women's health; heavy menstrual bleeding; blood coagulation disorders inherited; von Willebrand disease.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 1. | Consequências do sangramento uterino anormal..... | 22 |
| Figura 2. | Sistema de classificação PALM-COEIN para as causas de sangramento uterino anormal em mulheres não grávidas em idade reprodutiva | 23 |
| Figura 3. | <i>Pictorial Blood Loss Assessment Chart</i> | 27 |
| Figura 4. | Localização geográfica da área de estudo | 30 |
| Figura 5. | Organograma da coleta de sangue e processamento das amostras | 34 |
| Figura 6. | Métodos da pesquisa “Avaliação clínica e laboratorial de mulheres com sintomas hemorrágicos” | 38 |
| Figura 7. | História familiar de sangramento entre 498 mulheres participantes do estudo | 44 |
| Figura 8. | Resultado do ISTH-BAT entre as 525 mulheres participantes do estudo | 45 |
| Figura 9. | Resultado do questionário de qualidade de vida e sua correlação com a presença de história hemorrágica de acordo com Bleeding score ISTH-BAT ≥ 5 (N = 33) em comparação às participantes com ISTH-BAT < 5 (N = 492)..... | 47 |
| Figura 10. | Resultado do questionário de qualidade de vida e sua correlação com a presença de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335) | 48 |
| Figura 11. | Presença de ansiedade em relação ao relato de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335). | 49 |

Figura 12. Presença de depressão em relação ao relato de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335)50

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 1. | Dados sociodemográficos das mulheres incluídas no estudo..... | 39 |
| Tabela 2. | Dados clínicos das mulheres incluídas no estudo..... | 41 |
| Tabela 3. | Antecedentes obstétricos e métodos contraceptivos utilizados pelas participantes..... | 43 |
| Tabela 4. | Mediana da avaliação de cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 de todas as participantes e entre as que reportaram ISTH-BAT ≥ 5 ou sangramento uterino abundante | 46 |
| Tabela 5. | Saúde mental e sangramento uterino abundante. | 49 |
| Tabela 6. | Saúde mental e presença de história hemorrágica..... | 50 |
| Tabela 7. | Análises laboratoriais das pacientes com suspeita de sangramento. | 51 |
| Tabela 8. | Análises laboratoriais das pacientes com sangramento menstrual abundante. | 52 |
| Tabela 9. | Análises laboratoriais das pacientes com história hemorrágica. | 53 |
| Tabela 10. | Tipagem sanguínea das participantes do estudo. | 53 |
| Tabela 11. | Comparação da atividade de fator VIII, atividade funcional e antígeno de fator de von Willebrand para tipo sanguíneo (n=85) | 54 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

BAT: ferramenta de avaliação de sangramento (*Bleeding Assessment Tool*)

CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média

DIU: dispositivo intrauterino

DVW: doença de von Willebrand

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

FIX: fator IX

FIX:C: atividade coagulante de fator IX

FVIII: fator VIII

FVIII:C: atividade coagulante de fator VIII

FVW:Ag: antígeno do fator von Willebrand

FVW:GPIbR: teste funcional do fator de von Willebrand

HCM: hemoglobina corpuscular média

HPP: hemorragia pós-parto

IST: índice de saturação da transferrina

ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

ISTH-BAT: ferramenta de avaliação de sangramento da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Hemostasis - Bleeding Assessment Tool*)

Km²: Quilômetro quadrado

LIMC: Laboratório de Investigações Moleculares e Celulares do Hemocentro da Unicamp

PABC: Tabela ilustrativa para avaliação de perda de sangue (*Pictorial Blood Loss Assessment Chart*)

PPP: plasma pobre em plaquetas

R: razão entre o valor de TTPA do paciente pelo TTPA do controle

RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (*red cell distribution width*)

REDCap: *Research Electronic Data Capture*

RNI: relação normatizada internacional do tempo de protrombina

RPM: rotações por minuto

SF36: *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*

SNC: sistema nervoso central

SUA: sangramento uterino anormal

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TIBC: capacidade total de ligação do ferro

TP: tempo de protrombina

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

UFR: Universidade Federal de Rondonópolis

UNICEF: Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas (*United Nations Children's Fund*)

VPM: volume plaquetário médio

WHO: Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 Sangramento uterino anormal..... | 21 |
| 1.2 Doenças hemorrágicas | 23 |
| 1.2.1 Ferramentas para avaliação dos pacientes com história hemorrágica | 26 |
| 2 OBJETIVOS | 28 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 28 |
| 2.2 Objetivos específicos | 28 |
| 3 CASUÍSTICA | 29 |
| 3.1 Desenho do estudo | 29 |
| 3.2 Local do estudo..... | 29 |
| 3.3 Seleção das participantes | 30 |
| 3.3.1 Critérios de inclusão do estudo | 31 |
| 4 METODOLOGIA | 31 |
| 4.1 Avaliação Clínica..... | 31 |
| 4.2 Avaliação Laboratorial..... | 32 |
| 4.2.1 Coleta e processamento das amostras..... | 33 |
| 4.2.2 Preparo das amostras e análise do hemograma, perfil de ferro e tipagem sanguínea..... | 34 |
| 4.2.3 Preparo e análise dos ensaios de hemostasia | 36 |
| 4.3 Banco de Dados..... | 37 |
| 4.4 Análise Estatística | 38 |
| 5 RESULTADOS | 39 |
| 5.1 Comorbidades, hábitos e antecedentes pessoais..... | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2 Antecedentes obstétricos e uso de anticoncepcionais..... | 41 |
| 5.3 História de presença de hemorragia | 44 |
| 5.4 Avaliação de qualidade de vida em relação a presença de história de sangramento ou sangramento uterino abundante | 46 |
| 5.5 Avaliação de presença de história de sangramento ou sangramento uterino abundante e saúde mental | 48 |
| 5.6 Avaliação laboratorial das participantes com suspeita de história hemorrágica..... | 51 |
| 6 DISCUSSÃO | 55 |
| 7 CONCLUSÃO | 58 |
| 8 REFERÊNCIAS..... | 59 |
| ANEXO | 64 |

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de mulheres com história hemorrágica, incluindo a presença de sangramento uterino abundante ainda é incerta, no entanto, essa situação pode ser potencialmente séria e representa uma grave condição de saúde pública. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization, WHO*), em 2020, aproximadamente 800 mulheres morreram diariamente por causas evitáveis relacionadas à gravidez e ao parto, o que significa que uma mulher morre a cada dois minutos (1). Em 2015, aproximadamente 303.000 mulheres morreram durante o parto e a causa mais comum de morte materna é por sangramento (2). No Brasil, as causas de óbito materno entre os anos de 2016 a 2020, também incluem entre outras, as complicações hemorrágicas (3).

A gravidez é um estado de hipercoagulação resultante do aumento de fatores de coagulação e redução da atividade anticoagulante e fibrinolítica. Algumas coagulopatias hereditárias quebram tais alterações protetoras pró-hemostáticas, como a doença de von Willebrand, hemofilia e doenças plaquetárias, aumentando o risco de hemorragia obstétrica. A hemorragia pós-parto (HPP) é considerada emergência obstétrica, por ser uma das cinco principais causas de mortalidade materna. A HPP ocorre em 1% a 3% dos partos e a frequência de recorrência é de 18%. Entretanto, o uso de protocolos para quantificar a perda sanguínea pode elevar a incidência para 10%. A mortalidade materna gira em torno de 2%, variando de 0,6% a 20%, a depender da saúde da paciente e recursos disponíveis (4).

A determinação, portanto, de condições que predisõem ao sangramento, como história hemorrágica prévia, poderia evitar um desfecho grave e por vezes fatal, caso o correto diagnóstico e tratamento fossem instituídos a tempo (5).

As doenças hemorrágicas envolvem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por distúrbios hemorrágicos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos. Podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas. Apresentam como característica comum a redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue e podem resultar da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas

plasmáticas, os fatores de coagulação, ou distúrbios quantitativo e/ou qualitativo das plaquetas, as trombopatias, havendo orientações específicas a depender de cada doença hemorrágica associada (5).

Historicamente, problemas associados com desordens hemorrágicas femininas têm sido subdiagnosticados e subestimados (6). Mulheres de todas as idades podem ser afetadas (7) e problemas específicos podem surgir como consequência do impacto do sangramento na saúde reprodutiva feminina (8). Além de possíveis hospitalizações e mortalidade (8, 9) o sangramento pode apresentar uma gama de outras consequências. Anemia ou dor podem ser sentidas pelas mulheres, limitando atividades diárias com efeitos negativos na qualidade de vida (8, 10), interação familiar/social e produtividade no trabalho ou nos estudos (7, 11).

Estudos de mulheres com diagnóstico de doenças hemorrágicas constataram consistentemente que, embora os sintomas de sangramento comecem durante a infância e adolescência, o diagnóstico muitas vezes não é feito até a idade adulta (7, 12). Tal demora na procura e diagnóstico pode levar a atrasos na terapia, educação e aconselhamento, além de aumento do risco de complicações entre essas mulheres durante seus anos reprodutivos (13). Transtornos hemorrágicos podem levar ao aumento de complicações durante a gravidez, parto e período pós-parto, o que torna a conduta dessas pacientes um processo importante e desafiador (14).

Apenas quatro de dez mulheres que percebem ter perda hemorrágica excessiva na menstruação irá consultar com seu médico sobre isso (15). Um estudo do Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas (*United Nations Children's Fund, UNICEF*) mostrou que uma em cada três meninas no sul da Ásia não tinha conhecimento da menstruação antes do primeiro ciclo e 48% das meninas no Irã achavam que a menstruação era uma doença (16). A menstruação pode ser uma fonte de constrangimento e embaraço para muitas mulheres por seu impacto na vida social e profissional (17). Tabus sociais relacionados ao ciclo menstrual existem em todas as culturas e na maioria das religiões do mundo, o que pode explicar por que as mulheres têm relutância para discutir questões relacionadas à menstruação com os médicos, especialmente médicos do sexo masculino (18).

1.1 Sangramento uterino anormal

Sangramento uterino anormal (SUA) é a denominação utilizada atualmente para nomear as alterações da menstruação decorrentes de aumento no volume, duração ou frequência, termos como hemorragia uterina disfuncional ou menorragia estão abandonados (19). O sangramento menstrual abundante pode ser a primeira manifestação de um distúrbio hemorrágico não diagnosticado e identificá-lo pode ser um desafio, sobretudo entre adolescentes (20).

Por muitos anos denominou-se menorragia, como sangramento menstrual por mais de 7 dias ou perda total de sangue menstrual superior a 80 ml por menstruação (21). No entanto, mais recentemente considera-se sangramento menstrual abundante, como a perda excessiva de sangue menstrual que interfere na qualidade de vida física, social, emocional ou material da mulher, podendo ocorrer isoladamente ou em combinação com outros sintomas (22, 23).

É estimado que aproximadamente 30% das mulheres se queixem de um fluxo menstrual intenso (24). Apesar de tão frequente, muitas mulheres que sofrem com o SUA não consideram suas menstruações anormais, 59% das mulheres diagnosticadas com SUA consideravam suas menstruações normais e 41% delas acham que não existe tratamento disponível (25). O custo direto anual com pacientes com SUA em 2007 foi de aproximadamente US\$ 1 bilhão e indireto de aproximadamente US\$ 12 bilhões (26).

Dados de pesquisas sobre serviços de saúde estimam que pelo menos 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva procurarão atendimento médico devido ao sangramento menstrual abundante (24, 27). Está bem estabelecido que mulheres com sangramento uterino anormal apresentam múltiplos sintomas e complicações, incluindo sangramento menstrual abundante, hemorragia pós-parto, deficiência de ferro, anemia e redução da qualidade de vida (6, 28) (figura 1).



Figura 1. Consequências do sangramento uterino anormal. Adaptado de Kulkarni R, 2015.

Em 2011, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), propôs a revisão da nomenclatura utilizada para as alterações relacionadas ao ciclo menstrual e a classificação das etiologias do SUA, utilizando o acrônimo PALM–COEIN com o objetivo de facilitar o diagnóstico e manejo das condutas relacionadas ao SUA (29).

Portanto, os termos antes utilizados para os distúrbios menstruais foram substituídos por SUA, sendo um sangramento menstrual abundante ou sangramento intermenstrual, e as etiologias estratificadas em nove categorias, sendo as estruturais: Pólipo (SUA – P), Adenomiose (SUA – A), Leiomiomatose (SUA – L), Malignidade e/ou hiperplasia (SUA – M) e as não estruturais: Coagulopatias (SUA – C), disfunção ovulatória (SUA – O), Endometrial (SUA – E), Iatrogênica (SUA – I) e as não classificadas em outra parte (SUA - N) (29) (figura 2).

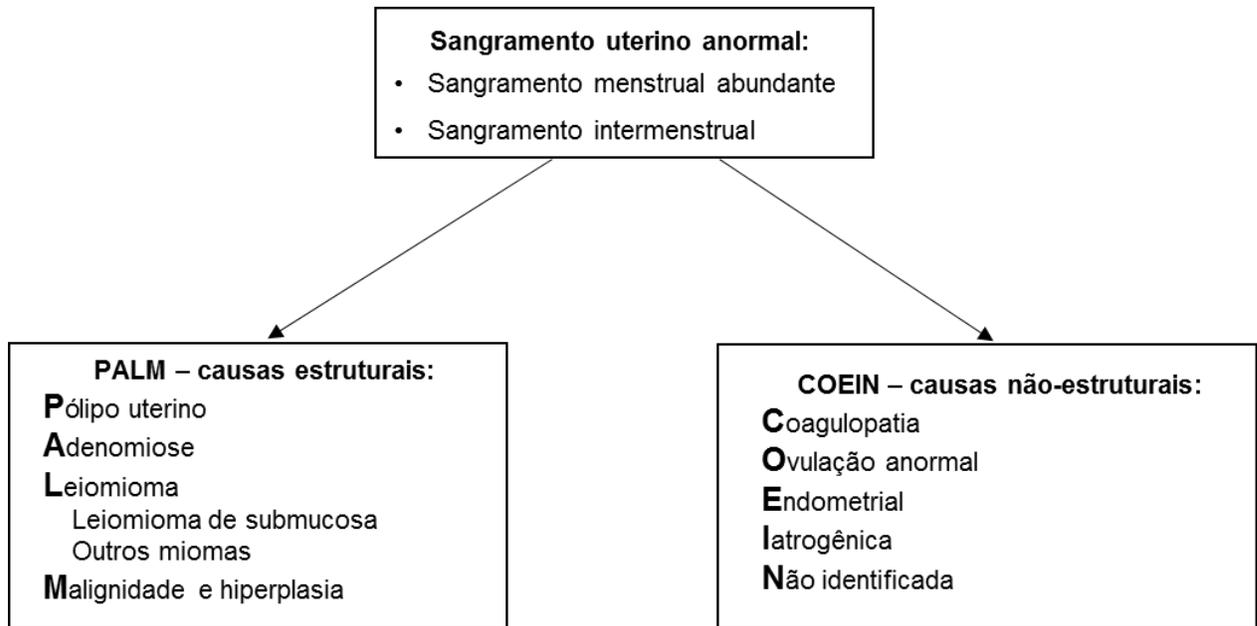


Figura 2. Sistema de classificação PALM-COEIN para as causas de sangramento uterino anormal em mulheres não grávidas em idade reprodutiva. Adaptado de Munro *et al*, 2011.

Mulheres e meninas com distúrbios hemorrágicos enfrentam desafios específicos associados à reprodução e ao ciclo menstrual (30). A anemia causada pelo sangramento uterino abundante é um problema frequente, subestimado em muitas ocasiões e com consequências que vão além do âmbito da ginecologia (31).

1.2 Doenças hemorrágicas

As doenças hemorrágicas abrangem um conjunto de patologias de difícil diagnóstico, incluindo patologias de causa hereditária ou adquirida (32). As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência de um ou mais fatores de coagulação, devido a mutações nos genes que codificam esses fatores. As coagulopatias adquiridas decorrem, em geral, de processos autoimunes primários, ou seja, sem associação com outras doenças; ou secundários, isto é, associados a outras condições, tais como doenças do tecido conjuntivo, câncer, gravidez, entre outras. Os pacientes com coagulopatias adquiridas podem desenvolver autoanticorpos (inibidores) contra qualquer um dos fatores de coagulação. Ao contrário das coagulopatias

hereditárias, cuja manifestação clínica, em geral, acontece ao longo da vida, as coagulopatias adquiridas acometem indivíduos previamente assintomáticos, sem história familiar de doença hemorrágica e tendem a ser de mais gravidade (33). Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramento de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes ao nascimento ou diagnosticados ocasionalmente (32).

Entre as coagulopatias hereditárias, a doença de Von Willebrand é a mais comum, seguida pelas hemofilias. São consideradas coagulopatias raras alterações funcionais e quantitativas das plaquetas, também conhecidas como trombopatias, e as deficiências de fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII (32).

A doença de Von Willebrand (DVW), cuja prevalência varia de 0,1-1% na população em geral, dependendo do método de diagnóstico, é um distúrbio causado por uma deficiência quantitativa ou qualitativa no fator von Willebrand, uma grande glicoproteína multimérica que desempenha papel fundamental na hemostasia mediando a função hemostática das plaquetas e estabilizando o fator VIII da coagulação sanguínea (34, 35). Como se trata de uma doença hereditária autossômica, homens e mulheres são igualmente afetados. No entanto, mais mulheres experimentam desafios hemostáticos devido ao sangramento menstrual e parto. Estudos anteriores, na Suécia, mostraram que 78-92% das mulheres com DVW sofrem de sangramento menstrual abundante, em comparação com uma prevalência de 10% de SMA em todas as mulheres suecas em idade reprodutiva (35).

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, doenças genéticas de herança recessiva ligada ao cromossomo X, decorrente de mutações nos genes que codificam esses fatores (36). Sua transmissão ocorre quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mãe portadora (cerca de 70% dos casos). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de mutação nova, evento que pode acometer a mãe ou o feto. As mulheres portadoras heterozigotas de um gene mutado são geralmente assintomáticas. No entanto, podem apresentar níveis reduzidos de fator VIII ou fator IX. Isso acontece devido a proporção variável com a qual o gene anormal é suprimido pelo alelo normal nas mulheres portadoras de hemofilia em decorrência do fenômeno de

inativação randômica dos cromossomos X (hipótese de Lyon). Embora a maioria das mulheres portadoras possam ser assintomáticas ou apresentarem sintomas leves, é importante ressaltar que mulheres podem receber o diagnóstico de hemofilia, com sintomas hemorrágicos graves (37).

Mulheres ou meninas com hemofilia representam um grupo de portadoras sintomáticas que apresentam eventos hemorrágicos com mais frequência do que as não portadoras. Eventos hemorrágicos incluem sangramentos espontâneos/traumáticos e sangramentos prolongados relacionados à cirurgia, menstruação e gravidez. Um estudo norte americano abrangendo 47 garotas e mulheres com diagnóstico de hemofilia revelou que das 38 mulheres (81%) que já haviam atingido a menarca, 14 delas (37%) possuíam um sangramento menstrual abundante, sendo que 11 delas eram portadoras de hemofilia A e três de hemofilia B (38).

Uma história clínica bem documentada é primordial na abordagem à paciente com suspeita de distúrbio hemorrágico. Devem-se ser investigados fenômenos hemorrágicos espontâneos ou induzidos por trauma como acidentes, cirurgia, escovação e procedimentos dentários, injeção e vacinação. Em mulheres, é de fundamental importância investigar hemorragia pós-parto, assim como menstruações de volume demasiado. O histórico de uso de medicamentos também é importante, uma vez que medicamentos de uso rotineiro, tais como derivados do ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), podem se associar a hemorragias. Além disso, a pesquisa de comorbidades e a história familiar devem receber atenção especial, uma vez que várias doenças hemorrágicas podem associar-se a outras manifestações sistêmicas ou ter herança genética (32).

Na vigência de história hemorrágica, é importante esclarecer se o sangramento é de origem sistêmica, local ou se devido à problema anatômico ou mecânico. A ausência de história hemorrágica prévia não invalida a possibilidade de doença hemorrágica, uma vez que, não raramente, o diagnóstico de algumas deficiências é realizado na vigência de sangramento no perioperatório. Sangramento oriundo de mais de um local sugere, em geral, doença sistêmica (32).

1.2.1 Ferramentas para avaliação dos pacientes com história hemorrágica

A apropriada abordagem do indivíduo com queixa hemorrágica envolve a utilização de ferramentas clínicas importantes a fim de melhorar a acurácia diagnóstica e prever os casos com maior tendência hemorrágica, e, assim, avaliar a necessidade de terapêutica específica. Atualmente é recomendado que a avaliação da história de sangramento seja feita através do questionário do score hemorrágico recomendado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Hemostasis - Bleeding Assessment Tool*, ISTH-BAT) (39). O ISTH-BAT compreende 14 categorias para avaliar os sintomas de sangramento progressos e foi demonstrado que uma alta pontuação de sangramento está associada à presença de distúrbio hemorrágico hereditário. Cada uma das 14 variáveis é pontuada de 0 a 4 (exceto para sangramento do SNC, quando as pontuações são 0, 3 ou 4) e, com base nisso, uma pontuação final é derivada. As 14 categorias de sangramento são: epistaxe, hematomas cutâneos, sangramento de ferimentos leves, sangramento da cavidade oral, sangramento gastrointestinal, hematúria, extrações dentárias, cirurgia, menorragia, hemorragia pós-parto, hematomas musculares, hemartrose, sangramento do SNC e outros problemas de sangramento (39). Normalmente considera-se a presença de sangramento anormal, e possível associação com doença hemorrágica sistêmica, o score para ISTH-BAT ≥ 3 para crianças, ≥ 4 para homens adultos e ≥ 6 para mulheres adultas (40). Recentemente, novos parâmetros têm sido considerados, como por exemplo ≥ 5 para mulheres adolescentes (20) e também para mulheres adultas em idade reprodutiva (40).

Outra importante ferramenta para a avaliação de mulheres com SUA, considerando uma perda menstrual superior a 80 ml por ciclo, é a tabela ilustrativa conhecida como *Pictorial Blood Loss Assessment Chart - PABC* (41). O PABC consiste em pontuar os absorventes e/ou tampões vaginais utilizados pelas mulheres durante o período menstrual de acordo com a quantidade de sangramento. As mulheres marcam na tabela quantos absorventes ou tampões vaginais foram utilizados por dia e qual o grau de sangramento destes (figura 3). Ao final do período menstrual estes valores são somados para obter um score que pode ser usado no controle do volume menstrual (42). A tabela ilustrativa apresenta uma série de diagramas representando absorventes e

tampões menstruais levemente, moderadamente e fortemente encharcados (dependendo do grau de coloração) para avaliar a perda de sangue menstrual. O número de absorventes ou tampões usados diariamente é registrado e em caso de presença de coágulo anota-se quantidade e o tamanho; episódios de extravasamento também são registrados. A pontuação total é calculada multiplicando-se pelo fator 1 para cada item levemente manchado, 5 para cada item com fluxo mediano, 10 para um tampão totalmente saturado e 20 para um absorvente igualmente saturado. Coágulos pequenos e grandes recebem uma pontuação de 1 e 5, respectivamente (43). Um score de 100 ou mais pontos pode indicar sangramento menstrual intenso e necessidade de consulta médica (41).

| | | dias da menstruação | | | | | | | |
|---------------|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Absorvente | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 ponto | | | | | | | | | |
| 5 pontos | | | | | | | | | |
| 20 pontos | | | | | | | | | |
| Coágulos? S/N | | | | | | | | | |

| | | dias da menstruação | | | | | | | |
|---------------|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Tampão | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 ponto | | | | | | | | | |
| 5 pontos | | | | | | | | | |
| 10 pontos | | | | | | | | | |
| Coágulos? S/N | | | | | | | | | |

Figura 3. *Pictorial Blood Loss Assessment Chart - PABC.* Adaptado de Janssen *et al*, *Obstetrics & Gynecology*, 85.

Particularmente no caso de mulheres com história hemorrágica significativa, foi observado em alguns estudos que essa condição pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dessas mulheres, independente da causa associada (44, 45).

O reconhecimento precoce, o diagnóstico preciso e o manejo adequado dos distúrbios hemorrágicos devem melhorar não apenas a qualidade dos cuidados para as mulheres afetadas, mas também sua qualidade de vida. O aumento da conscientização sobre a alta prevalência de problemas menstruais, especialmente o sangramento uterino abundante, é essencial para o diagnóstico precoce e o fornecimento de tratamentos adequados assim que as mulheres apresentarem essa manifestação (15).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência de sintomas hemorrágicos e de sangramento uterino anormal em mulheres em idade reprodutiva em um ambiente universitário.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de mulheres com sintomas hemorrágicos em uma população de mulheres adultas em idade reprodutiva (idade 18 a pré-menopausa).
- Avaliar a presença de doença hemorrágica entre as mulheres com sintomas hemorrágicos clinicamente significativos nesse grupo.
- Determinar as repercussões clínicas, incluindo presença de anemia e deficiência de ferro nas mulheres com sintomas hemorrágicos.
- Determinar o impacto na qualidade de vida das mulheres com sintomas hemorrágicos em comparação às mulheres sem sintomas hemorrágicos

3 CASUÍSTICA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal para determinar a frequência de sintomas hemorrágicos em uma população de mulheres universitárias, em idade reprodutiva.

O período do estudo foi entre março de 2022 a março de 2023, sendo que as entrevistas iniciais ocorreram entre março e agosto de 2022.

Todos os procedimentos executados seguiram os padrões éticos preconizados, incluindo a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), antes da realização de qualquer procedimento da pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, CAAE: 07595319.0.1001.5404 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Rondonópolis (atual Universidade Federal de Rondonópolis, UFR), CAAE: 21566719.3.1001.8088.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Rondonópolis (UFR), inserida no município de Rondonópolis. Com uma área de aproximadamente 4.824.020 km² e população estimada em cerca de 239 mil habitantes distribuídos em 230 bairros (46), localiza-se na região Sudeste do estado de Mato Grosso, Centro-Oeste do Brasil (figura 4). O município, situado a 210 km da capital do estado de Mato Grosso, Cuiabá, encontra-se em uma região caracterizada por diversa e extensiva área de transição entre biomas e nascentes de rios que compõem as bacias dos rios Araguaia e Paraguai, com rica paisagem e formações geológicas. O município de Rondonópolis também ocupa uma posição de destaque, caracterizando-se como centro econômico dinâmico da região com taxa média de crescimento real superior à média do estado, fato que o torna foco de interesse para investidores e para a consolidação de novos negócios. A Universidade Federal de Rondonópolis, antiga Universidade Federal de Mato Grosso, Campus de

Rondonópolis, com trajetória de mais de 40 anos, tornou-se uma instituição autônoma por meio da lei nº 13.637, de 20 de março de 2018 (47).



Figura 4. Localização geográfica da área de estudo. Mapa do Brasil, estado de Mato Grosso (MT) e município de Rondonópolis (preto).

3.3 Seleção das participantes

Foram convidadas a participar deste estudo mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) em idade reprodutiva (pré-menopausa). Fez parte dessa casuística, mulheres universitárias, docentes e funcionárias da Universidade Federal de Rondonópolis (UFR), Rondonópolis, MT, Brasil, abordadas em sala de aula e ainda virtualmente, através de formulários eletrônicos divulgados via link no site da UFR. As participantes responderam aos questionários de avaliação clínica para presença de sangramento (ISTH-BAT), questionário de dados clínicos e sociodemográficos, além de questionário de qualidade de vida (SF-36).

As mulheres que apresentaram critérios para sangramento clinicamente significativo (ISTH-BAT ≥ 5), foram convidadas a realizar a avaliação laboratorial para investigação de presença de anemia e possíveis diagnósticos de doença hemorrágica.

3.3.1 Critérios de Inclusão do estudo

- Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) em idade reprodutiva (pré-menopausa) vinculadas à UFR.
- Aceitar participar do estudo e assinar o TCLE

3.3.2 Critérios de Exclusão do estudo

- Não houve critérios clínicos de exclusão, entre as pacientes consideradas elegíveis.

4 METODOLOGIA

4.1 Avaliação clínica

Inicialmente planejou-se coletar os dados do estudo presencialmente, com abordagem individual, por meio de questionários clínicos. No entanto, quando se instaurou situação de pandemia por COVID-19, as aulas presenciais na Universidade Federal de Rondonópolis foram suspensas, assim como nas outras universidades, inviabilizando a coleta de dados da maneira programada. Como alternativa, todos os questionários foram transpostos para a modalidade online e o link foi divulgado no site e redes sociais da UFR, estratégia, porém, que resultou em baixa adesão. Devido ao ocorrido foi necessário, portanto, aguardar a retomada das aulas presenciais para realizar a coleta de dados, que passou a ocorrer em salas de aula mediante explicação coletiva proferida pela pesquisadora e autorização prévia do docente responsável. Através de questionário sociodemográfico e de comorbidades (Anexo 3) foram analisados dados demográficos, incluindo idade, etnia, grau de escolaridade, profissão, procedência, presença de comorbidades e medicações em uso. Foi avaliada, em conjunto, a história familiar, incluindo presença de consanguinidade e de história hemorrágica.

Na avaliação clínica foi incluída a história pessoal hemorrágica a partir do questionário *Bleeding Score* (ISTH-BAT) (39) (Anexo 4). As participantes que

apresentaram ≥ 1 ponto no item “menorragia”, do questionário ISTH-BAT, foram classificadas com sangramento menstrual abundante. No entanto, apenas as mulheres que pontuaram ≥ 2 pontos no item “menorragia”, do questionário ISTH-BAT, foram convidadas a realizar a avaliação do fluxo menstrual através da ferramenta *Pictorial Blood Loss Assessment Chart* – PABC (41) (Anexo 5).

As participantes do estudo foram convidadas, ainda, a preencher o questionário SF-36 (Anexo 6) para avaliação de provável impacto da presença de sangramento na qualidade de vida das mesmas. O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Trata-se de um questionário multidimensional formado por 36 perguntas agrupadas em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um *score* final de 0 a 100, no qual zero corresponde a pior estado geral de saúde e 100 a melhor estado de saúde (48, 49).

As participantes da pesquisa que apresentaram *score* hemorrágico ISTH-BAT ≥ 5 pontos na avaliação inicial, foram convidadas a fazer a investigação laboratorial. Além disso, todas essas participantes foram posteriormente contatadas através de entrevista telefônica por uma das três hematologistas com ampla experiência em investigação de doenças hemorrágicas. Nessa entrevista telefônica foi novamente aplicado o ISTH-BAT, como forma de validação desse instrumento, além de confirmação dos demais dados clínicos e antecedentes pessoais e familiares para sangramento.

4.2. Avaliação laboratorial

As participantes da pesquisa que apresentaram inicialmente ISTH-BAT ≥ 5 pontos, foram convidadas a coletar sangue periférico para avaliação da presença de anemia (hemograma com contagem plaquetária), perfil de ferro (ferro sérico e índice de saturação de transferrina, que se trata da razão ferro sérico/capacidade de combinação do ferro) e determinação de grupo sanguíneo, coletados e processados no Laboratório de Ciências Básicas da Universidade Federal de Rondonópolis.

Além disso, foram solicitados para essas participantes, exames para avaliação de possível doença hemorrágica sistêmica, incluindo: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), quantificação de fator VIII (FVIII:C), fator de von Willebrand (FVW:Ag), atividade funcional do fator de von Willebrand (FVW:GPIbR), além de alíquotas de plasma para possível quantificação de outros fatores da coagulação de acordo com os resultados dos exames de screening (TP e TTPa) (50). Os exames de hemostasia para avaliação de doença hemorrágica, foram coletados e processados no Laboratório de Ciências Básicas da Universidade Federal de Rondonópolis e analisados no Laboratório de Hemostasia do Hemocentro Unicamp.

4.2.1 Coleta e processamento das amostras

A coleta de sangue das participantes selecionadas aconteceu no Laboratório de Ciências Básicas da UFR, mediante agendamento e seguindo o esquema na figura 5. Foi solicitado que as participantes realizassem jejum mínimo de 8 horas e orientou-se evitar a prática de exercícios extenuantes no dia anterior à coleta.

Inicialmente, no dia da coleta, foi realizada pré-entrevista de cada participante com intuito de confirmar o jejum e indagar sobre uso de medicações e presença de gestação, além de hábitos como etilismo e tabagismo. Procedeu-se à coleta de sangue através de sistema a vácuo, com garroteamento rápido, e calibre da agulha de acordo com o calibre do vaso (22G1 ou 21G1). Foi coletado um volume total de 20 ml, divididos em dois tubos contendo anticoagulante citrato de sódio di-hidratado 3,2%, um tubo seco sem anticoagulante e dois tubos para coleta de sangue total com anticoagulante EDTA. Respeitou-se a ordem de coleta, com os tubos de citrato sempre anteriores aos de EDTA. Após esse procedimento, os tubos com anticoagulante foram acomodados em homogeneizador hematológico. Depois da devida homogeneização, os tubos de sangue contendo citrato de sódio foram imediatamente centrifugados a 2465 g por 15 minutos resultando em plasma pobre em plaquetas (PPP), que foi então congelado em ultra-freezer a -80°C, com posterior envio ao Laboratório de Investigações Moleculares e Celulares (LIMC) do Hemocentro Unicamp, para realização dos exames de hemostasia,

conforme mencionado. O tubo sem anticoagulante foi centrifugado para separação de soro e dosagem de perfil de ferro, enquanto os tubos contendo sangue total com EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) foram utilizados para realização de hemograma completo, grupo sanguíneo e fator Rh, além de obtenção dos *pellets* leucocitários, para eventual investigação molecular e confirmação, no caso de suspeita de doença hemorrágica hereditária (figura 5).

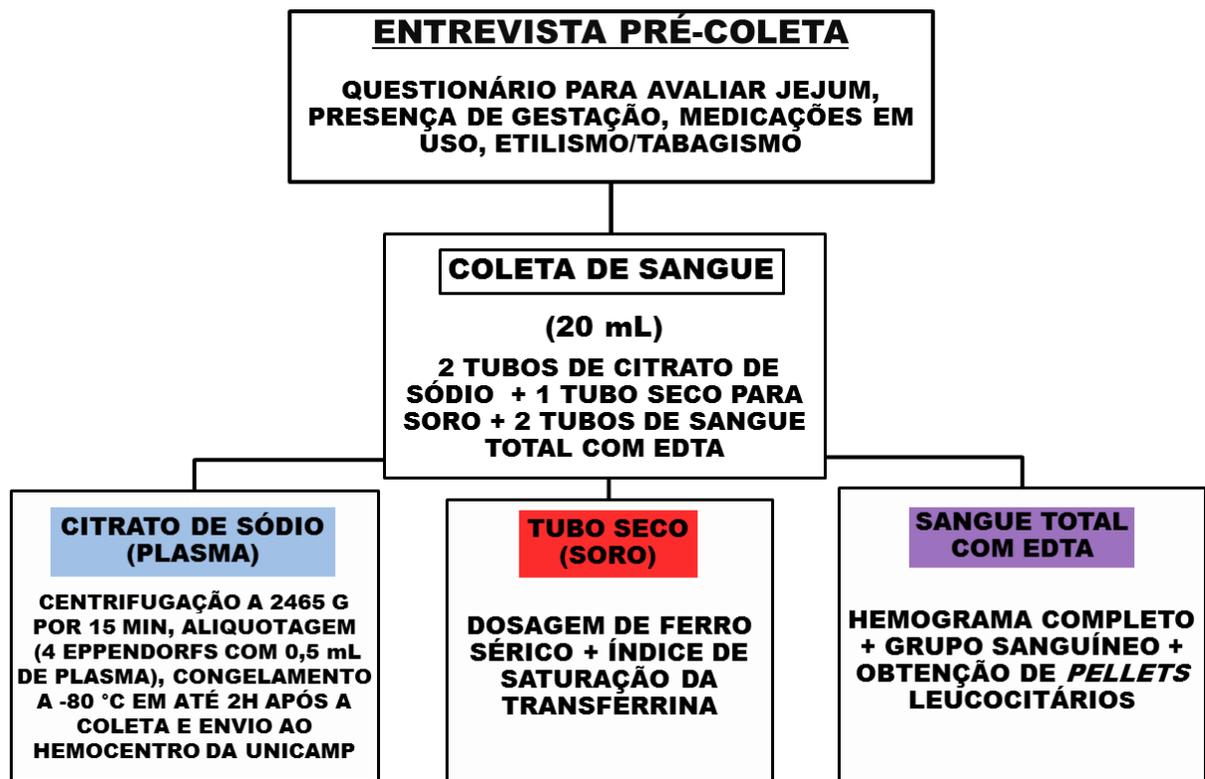


Figura 5. Organograma da coleta de sangue e processamento das amostras.

4.2.2 Preparo das amostras e análise do hemograma, perfil de ferro e tipagem sanguínea

Os tubos de sangue total com EDTA foram usados para realização de hemograma completo, tipagem sanguínea e obtenção de *pellets* leucocitários, conforme padronização do Laboratório de Ciências Básicas da UFR.

O hemograma com contagem de plaquetas foi realizado após homogeneização do tubo e aspiração de 50 µl da amostra a partir do analisador hematológico KX-21 N, com 17 parâmetros e 3 partes diferenciais, da *Syxmex technology*.

Para a determinação de tipo sanguíneo e fator Rh foi realizado, inicialmente, o preparo de suspensão de hemácias pipetando-se 200 µl da amostra de cada participante para um novo tubo e completando com salina para lavagem. Após essa etapa, centrifugou-se cada tubo a 2000 g por 1 minuto, desprezou-se o sobrenadante e ressuspendeu-se as hemácias em solução salina centrifugando a 2000 g por mais 1 minuto, repetiu-se mais uma vez essa etapa. Depois disso, o sobrenadante foi desprezado e a partir do sedimento de hemácias lavadas obtido preparou-se uma suspensão a 5% (50 µL do sedimento de hemácias e 950 µL de salina). Identificou-se então os tubos necessários para a determinação de tipo sanguíneo e fator Rh, com as letras A, B, AB, D e C, e depositou-se 1 gota de cada reagente em seu tubo específico, ou seja, anti-A no tubo A, anti-B no tubo B, anti-AB no tubo AB, anti-D no tubo D e Controle Rh no tubo C, colocando-se 50 µL (1 gota) da suspensão de hemácias em cada tubo, centrifugou-se os tubos a 2000 g por 15 segundos e procedeu-se à leitura e interpretação do resultado. Para os casos de resultado Rh negativo, ou seja, ausência de aglutinação no tubo D, realizou-se a pesquisa de D fraco da seguinte maneira: acomodou-se os tubos anti-D e Controle Rh em banho-maria a 37°C por 15 minutos com posterior centrifugação a 2000 g por 15 segundos, lavou-se 3 vezes com salina, desprezando o sobrenadante após cada centrifugação a 2000 g por 1 minuto e, após última lavagem, desprezou-se o sobrenadante, emborcou-se cada tubo sobre o papel absorvente batendo levemente na bancada para retirar o excesso de salina e acrescentou-se 2 gotas de coombs poliespecífico em cada tubo com nova centrifugação a 2000 g por 15 segundos e posterior leitura do resultado, em que a presença de aglutinação no tubo traduz-se em D fraco positivo e a ausência em D fraco negativo.

Para a obtenção de *pellets* leucocitários utilizou-se todo o volume de sangue total em EDTA com inicial centrifugação dos tubos a 2000 g por 10 minutos para a separação do plasma. Após a centrifugação dos tubos de sangue com EDTA, desprezou-se o plasma com o auxílio de pipeta automática de 1000 µL, de modo que apenas restasse a papa de hemácias. Após isso, com pipeta pasteur, completou-se os tubos de sangue

com o tampão de lise (solução 1:10 de bicarbonato de amônio, 50 ml e cloreto de amônio, 450 ml). Tampou-se os tubos e realizou-se inversão dos mesmos até que a papa de hemácias desgrudasse do fundo. Transferiu-se o conteúdo para um tubo falcon de 50 ml identificado. Completou-se os tubos de sangue novamente com o tampão de lise, tampou-se e agitou-se por inversão lateralmente, vertendo o conteúdo novamente para o tubo falcon identificado. Repetiu-se o processo até que não houvesse mais material no tubo original de EDTA. Após realizar essa etapa, acertou-se o menisco do tubo falcon com mais solução de lise, tampou-se e se agitou várias vezes para lisar as hemácias. Em seguida, centrifugou-se o tubo falcon de 50 ml por 20 min a 800 g. Após a centrifugação, desprezou-se o sobrenadante vertendo o tubo de uma só vez. Completou-se o tubo falcon com a solução de lise, tampou-se e agitou-se por inversão até desgrudar os leucócitos do fundo do tubo. Centrifugou-se o tubo novamente por 20 min a 800 g e, após a centrifugação, verteu-se mais uma vez o conteúdo do tubo falcon. Com auxílio de pipeta automática, pipetou-se 800 µL do tampão de lise para um eppendorf previamente autoclavado e identificado juntamente com o fundo de leucócitos do tubo falcon preparado. Centrifugou-se o eppendorf a 1000 g durante 5 min, descartou-se o sobrenadante e se congelou esse *pellet* leucocitário a -20°C.

O tubo sem anticoagulante (tubo seco) foi centrifugado por 10 minutos a 2000 g obtendo-se soro, que foi utilizado para os exames de perfil de ferro, incluindo a dosagem de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (TIBC) e índice de saturação da transferrina (IST). Tanto o ferro sérico quanto a TIBC foram realizados a partir do equipamento ATELLICA, fabricante *Siemens*, pelo método colorimétrico. Enquanto o índice de saturação da transferrina foi calculado a partir da razão ferro sérico/capacidade de combinação do ferro.

4.2.3 Preparo e análise dos ensaios de hemostasia

As amostras de plasma citratado congelados a -80°C, após darem entrada no Laboratório de Hemostasia do Hemocentro Unicamp, foram cadastradas e descongeladas em banho-maria a 37°C por 5 minutos para dar realização aos exames de hemostasia. Os testes foram realizados em até uma hora após o descongelamento.

Com relação aos testes TP e TTPa, os mesmos foram realizados pela metodologia coagulométrica através do equipamento coagulômetro ACL TOP 550. Para um melhor desempenho quanto à qualidade dos dados gerados, reagentes e equipamentos utilizados foram da mesma marca, Instrumentation Laboratory, IL Company (Werfen, Lexington, MA, EUA). Quanto aos testes para a determinação quantitativa imunológica do FVW (FVW:Ag), bem como a atividade funcional do FVW (FVW:GPIbR), utilizou-se método imunoturbidimétrico automatizado de látex com o kit HemosIL™ (IL, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, EUA), de acordo com o fabricante e o protocolo padronizado no Laboratório de Hemostasia do Hemocentro Unicamp. A atividade coagulante de FVIII (FVIII:C) e do FIX (FIX:C) foram determinadas pelo ensaio coagulométrico, baseado no método de um estágio de TTPa, utilizando o reagente cefalina e plasma deficiente em FVIII ou FIX, respectivamente, como substrato no analisador de coagulação TOP 550 (Instrumentation Laboratory Bedford, Massachusetts, EUA). E as curvas de calibração foram preparadas usando plasma de referência padrão (Instrumentation Laboratory Bedford, MA, EUA).

Todos os procedimentos foram realizados respeitando-se as diretrizes laboratoriais da *Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI* e do *International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH*. Além disso, o laboratório apresenta certificação de qualidade comprovada em programa de avaliação externa da qualidade *NEQAS BC UK for Blood Coagulation*.

4.3. Banco de dados

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando as ferramentas de captura eletrônica de dados REDCap hospedadas na Unicamp. REDCap (*Research Electronic Data Capture*) é uma plataforma de software segura baseada na Web e projetada para oferecer suporte à captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo: 1) uma interface intuitiva para captura de dados validada; 2) trilhas de auditoria para rastreamento de manipulação de dados e procedimentos de exportação; 3) procedimentos de exportação automatizados para downloads contínuos de dados para pacotes estatísticos comuns; e 4) procedimentos para integração de dados e

interoperabilidade com fontes externas (51, 52) (Harris *et al.*, 2009; Harris *et al.*, 2019). A partir, portanto, dessa plataforma, foi construído um banco de dados contendo todas as informações clínicas e laboratoriais das participantes. Essas informações foram submetidas à dupla conferência e garantiu-se o sigilo e privacidade dos dados, visto que apenas os pesquisadores do estudo possuíam acesso ao REDCap.

A figura 6 resume as etapas do estudo, incluindo a avaliação clínica, avaliação laboratorial e banco de dados.

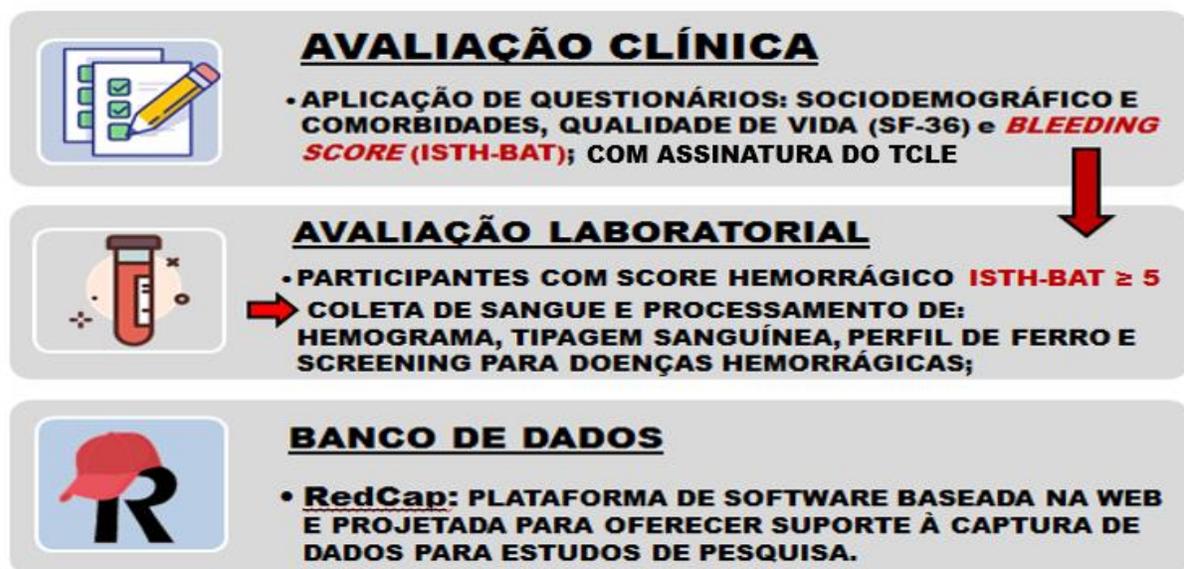


Figura 6. Esquema das etapas do estudo.

4.4. Análise estatística

A análise descritiva de variáveis categóricas foi descrita por frequência absoluta e relativa. As variáveis contínuas, quando de distribuição normal, foram expressas como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis de distribuição não-normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil ou variação mínimo-máximo. As comparações entre grupos foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher. O nível de significância adotado para este estudo foi o de 5%. Todas as análises foram realizadas pelo software SSPS, versão 28 (IBM, Armony, NY, EUA).

5. RESULTADOS

Foram incluídas nesse estudo 525 mulheres em idade reprodutiva, procedentes de um ambiente universitário em Rondonópolis, MT, que realizaram a entrevista após assinatura do TCLE. A mediana de idade foi de 21 anos (mínimo 18 e máximo 54). Considerando a identidade étnica, 217 (41,3%) participantes se autodeclararam brancas, 302 (57,5%) pardas ou negras, 4 (0,8%) asiáticas e 2 (0,4%) indígenas. Quanto ao estado civil, 430 (81,9%) eram solteiras, 88 (16,7%) casadas ou em união estável e 7 (1,4%) divorciadas. Com relação à escolaridade, a maior faixa observada foi de participantes com ensino superior incompleto somando 459 mulheres (87,4%), seguida de 31 graduadas (5,9%), 29 pós-graduadas (5,5%) e 6 (1,1%) com ensino médio completo. Foi identificado, ainda, que das 525 participantes, 183 (34,9%) trabalhavam na área de saúde ou cursavam graduação na área, enquanto 341 (65,1%) se dedicavam a outras áreas. A tabela 1 resume os dados sociodemográficos das participantes incluídas no estudo.

Tabela 1. Dados sociodemográficos das mulheres incluídas no estudo.

| | Frequência | |
|---|------------|------|
| | N = 525 | % |
| Idade (anos) | | |
| Mediana (mínimo-máximo) | 21 (18-54) | - |
| Raça/etnia | | |
| Branca | 217 | 41,3 |
| Negra/parda | 302 | 57,5 |
| Índigena | 2 | 0,4 |
| Asiática | 4 | 0,8 |
| Estado civil | | |
| Solteira | 430 | 81,9 |
| Casada/União estável | 88 | 16,7 |
| Divorciada | 7 | 1,4 |
| Escolaridade | | |
| Ensino médio | 6 | 1,1 |
| Ensino superior incompleto | 459 | 87,4 |
| Ensino superior completo | 31 | 5,9 |
| Pós-graduação | 29 | 5,5 |
| Profissional/estudante área da saúde | | |
| Sim | 183 | 34,9 |
| Não | 341 | 65,1 |

5.1 Comorbidades, hábitos e antecedentes pessoais

Na avaliação dos dados clínicos, 276 mulheres (52,6%) relataram a presença de pelo menos uma comorbidade, enquanto 249 (47,4%) informaram não possuir qualquer patologia.

Dentre as comorbidades avaliadas, as psiquiátricas foram as de maior prevalência, com 203 participantes (38,7%) reportando ansiedade e 51 (9,7%) depressão.

Foi observada a presença de comorbidades gastrointestinais em 71 participantes (13,5%), endocrinológicas em 61 (11,6%), respiratórias em 30 (5,7%), cardiovasculares em 17 (3,2%) e renal/genitourinárias em 9 (1,7%). Entre as comorbidades endocrinológicas a mais reportada foi a obesidade, presente em 42 participantes (8,0%), seguida por hipotireoidismo em 11 (2,1%), diabetes mellitus em 7 (1,3%) e hipertireoidismo em 4 mulheres (0,8%). Entre as comorbidades cardiovasculares, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi observada em 8 participantes (1,5%). Houve, ainda, 1 caso (0,2%) reportado com antecedente de trombose venosa profunda. Além da presença dos hábitos de etilismo e tabagismo entre 27 (5,1%) e 20 participantes (3,8%), respectivamente. Na tabela 2 estão resumidos os dados clínicos das participantes do estudo.

Tabela 2. Dados clínicos das mulheres incluídas no estudo.

| | Frequência | |
|--|------------|------|
| | N = 525 | % |
| Comorbidades | | |
| Não | 249 | 47,4 |
| Sim | 276 | 52,6 |
| Hipertireoidismo | 4 | 0,8 |
| Hipotireoidismo | 11 | 2,1 |
| Obesidade | 42 | 8,0 |
| Diabetes melitus | 7 | 1,3 |
| Hipertensão arterial sistêmica | 8 | 1,5 |
| Doença cardiovascular | 17 | 3,2 |
| Doença respiratória | 30 | 5,7 |
| Doença do trato digestivo | 71 | 13,5 |
| Doença renal/trato urinário | 9 | 1,7 |
| Trombose venosa | 1 | 0,2 |
| Saúde Mental | | |
| Ansiedade | 203 | 38,7 |
| Depressão | 51 | 9,7 |
| Hábitos | | |
| Tabagismo | 20 | 3,8 |
| Etilismo | 27 | 5,1 |
| Uso recorrente de anti-inflamatório | | |
| Não | 486 | 92,6 |
| Sim | 39 | 7,4 |
| Internação Prévia | | |
| Não | 277 | 52,8 |
| Sim | 248 | 47,2 |
| Cirurgia | | |
| Não | 376 | 71,6 |
| Sim | 149 | 28,4 |

5.2 Antecedentes obstétricos e uso de anticoncepcionais

Em relação aos antecedentes obstétricos, 88 (16,8%) participantes relataram pelo menos uma gestação anterior, havendo um total de 157 gestações. Entre as participantes com antecedente de gestação, 43 (48,9%) reportaram apenas uma gestação, seguido por 29 (33%) com duas, 11 (12,5) com três e 4 (4,5%) com quatro gestações. Apenas uma participante relatou 5 gestações, que resultaram em 5 abortos espontâneos. No total

das 157 gestações, 51 resultaram em parto normal por 36 (6,9%) participantes e 72 foram parto cesárea, por 54 (10,3%) participantes. Foram reportados 30 abortos sofridos por 20 (3,8%) participantes. Importante notar que 4 (0,8%) das participantes encontravam-se gestantes no momento que responderam aos questionários do estudo.

O presente estudo abordou os métodos contraceptivos utilizados pelas participantes e constatou que 223 mulheres (42,5%) não faziam uso de métodos contraceptivos contra 302 (57,5%) que utilizavam pelo menos um método, sendo que 14 delas (2,7%) faziam uso de dois métodos contraceptivos em conjunto. O método mais prevalente foi o anticoncepcional oral com 184 adeptas (35,0%) seguido de barreira, utilizada por 83 mulheres (15,8%). Entre os anticoncepcionais injetáveis, o mensal foi o mais usado com 13 participantes (2,5%) seguido do trimestral, utilizado por 4 mulheres (0,8%). Em relação ao uso de dispositivo intrauterino (DIU), o de cobre foi o mais prevalente, usado por 11 mulheres (2,1%), seguido pelo DIU hormonal Mirena[®] com 8 adeptas (1,5%) e o mini DIU hormonal Kyleena[®] utilizado por uma participante (0,2%). Além disso, 3 participantes (0,6%) utilizavam o implante anticoncepcional Implanon[®] e outras 9 (1,7%) foram submetidas à laqueadura (tabela 3).

Tabela 3. Antecedentes obstétricos e métodos contraceptivos utilizados pelas participantes.

| | Frequência | |
|---|------------|------|
| | N = 525 | % |
| Gestações anteriores | | |
| Não | 437 | 83,2 |
| Sim | 88 | 16,8 |
| 1 | 43 | 48,9 |
| 2 | 29 | 33 |
| 3 | 11 | 12,5 |
| 4 | 4 | 4,5 |
| 5* | 1 | 1,1 |
| Gestação em curso | 4 | 0,8 |
| Partos ocorridos (N participantes / total de partos) | | |
| Parto normal | 36/51 | 6,9 |
| Cesárias | 54/72 | 10,3 |
| Abortos | 20/30 | 3,8 |
| Hemorragia pós-parto | | |
| Não | 74 | 84,1 |
| Sim | 14 | 15,9 |
| Métodos contraceptivos | | |
| Não | 223 | 42,5 |
| Sim | 302** | 57,5 |
| Barreira | 83 | 15,8 |
| Métodos hormonais | | |
| Anticoncepcional oral | 184 | 35,0 |
| Anticoncepcional injetável mensal | 13 | 2,5 |
| Anticoncepcional injetável trimestral | 4 | 0,8 |
| DIU Cobre | 11 | 2,1 |
| DIU Mirena® | 8 | 1,5 |
| DIU Kyleena® | 1 | 0,2 |
| Implante Implanon® | 3 | 0,6 |
| Laqueadura | 9 | 1,7 |
| Relato de miomatose uterina | | |
| Não | 517 | 98,5 |
| Sim | 8 | 1,5 |

* Paciente com 5 gestações, relatou 5 abortos espontâneos. ** 14 participantes relataram a utilização de dois métodos contraceptivos. DIU, dispositivo intrauterino.

5.3 História de presença de hemorragia

Quanto ao histórico familiar de sangramento, das 525 participantes um total de 498 delas responderam a esse item sendo que 139 (27,9%) reportaram apresentar história familiar de sangramento e 359 (72,1%) afirmaram não possuir (figura 7).

Ao avaliar o questionário ISTH-BAT, das 525 mulheres entrevistadas, foi inicialmente identificado que 102 mulheres (21,4%) apresentaram ISTH-BAT ≥ 5 pontos. Uma segunda entrevista com as 102 participantes foi realizada por uma das três hematologistas envolvidas no estudo. Nessa análise, foi possível concluir que 33 (6,3%) participantes eram de fato classificadas como portadoras de sangramento anormal.

Na avaliação final observou-se que 145 (27,6%) participantes não pontuaram o questionário ISTH-BAT para sangramento, enquanto 190 (36,2%) somaram 1 a 2 pontos, 157 participantes (29,9%) 3 a 4 pontos, 18 (3,4%) 5 pontos e 15 mulheres (2,9%) pontuaram 6 ou mais pontos (figura 8).

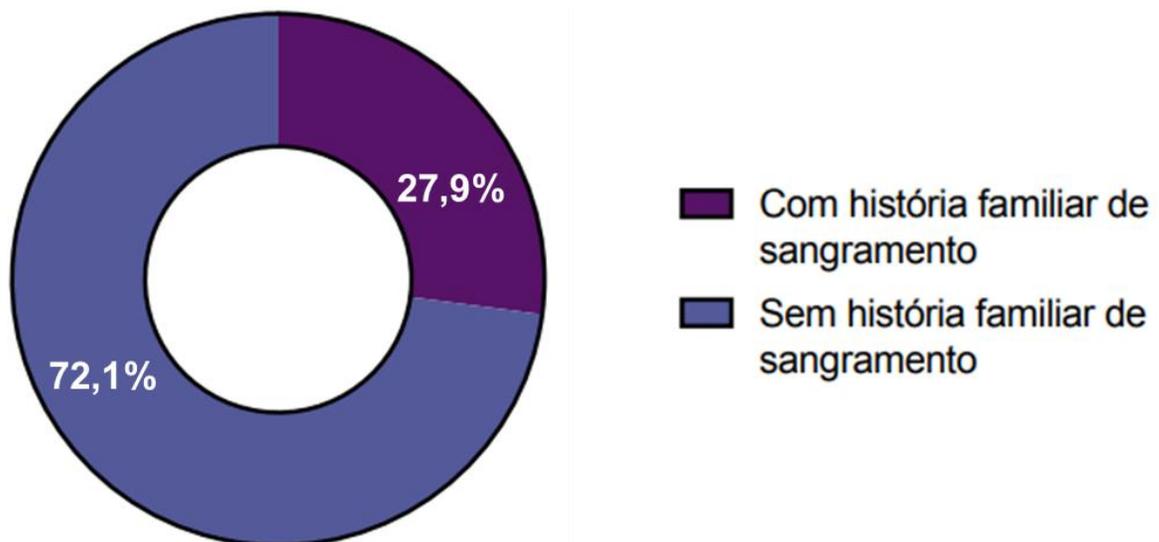


Figura 7. História familiar de sangramento entre 498 mulheres participantes do estudo.

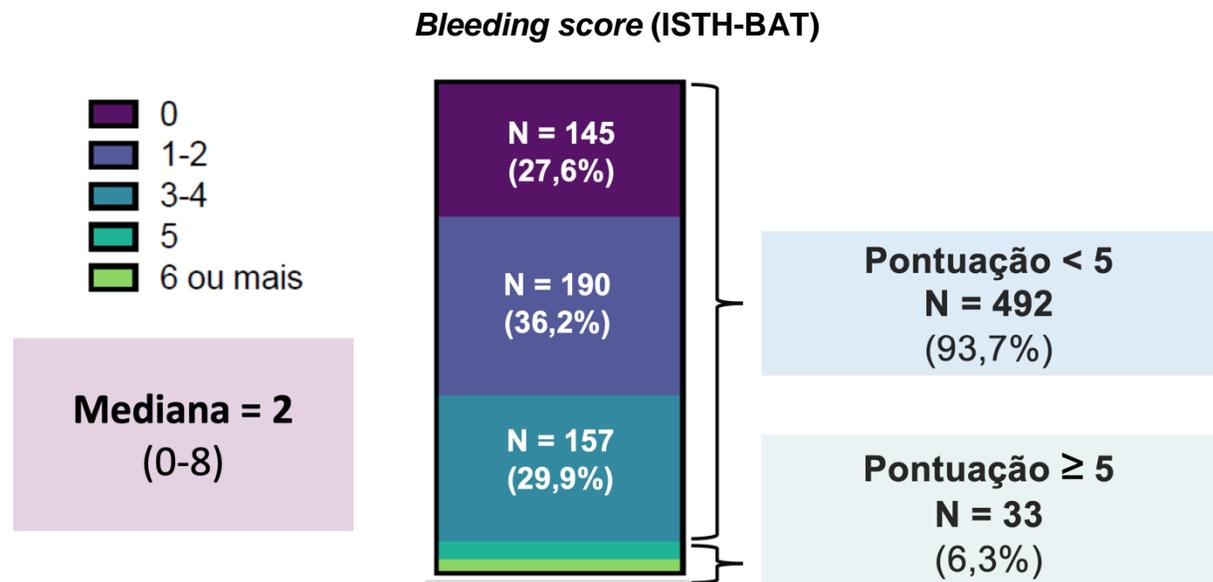


Figura 8. Resultado do ISTH-BAT entre as 525 mulheres participantes do estudo.

Em relação ao item “menorragia” do questionário ISTH-BAT, das 525 mulheres do estudo notou-se que 335 (63,8%) não pontuaram e 190 (36,2%) tiveram pontuação ≥ 1 ponto. Entre as participantes com fluxo menstrual intenso (score para esse item ≥ 1 ponto), 141 (26,9%) reportaram terem apresentado necessidade de avaliação médica especializada ou troca de absorvente mais frequente do que a cada 2 horas ou ainda coágulos e transbordamento, 33 (6,3%) faltaram aos estudos/trabalho mais de 2 vezes no ano por consequência do sangramento ou necessitaram fazer uso de antifibrinolíticos ou terapia hormonal ou mesmo realizar reposição de ferro. Enquanto 13 (2,5%) tiveram necessidade de tratamento combinado com antifibrinolíticos e terapia hormonal ou sangramento uterino abundante presente desde menarca e há mais de 12 meses. Quatro mulheres (0,8%) manifestaram episódio de sangramento uterino abundante agudo com necessidade de admissão hospitalar e tratamento de emergência ou necessidade de suporte transfusional, terapia de reposição ou ainda desmopressina, necessidade de dilatação e curetagem ou ablação endometrial ou mesmo histerectomia.

Traçando-se um paralelo entre as participantes que faziam uso de anticoncepcional e pontuaram ≥ 1 ponto no item “menorragia”, do questionário ISTH-BAT, encontrou-se um total de 73 mulheres (13,9%). Enquanto outras 122 (23,2%), apesar de não pontuarem no item menorragia, também faziam uso de anticoncepcionais; uso esse

que pode ter configurado em importante fator para mascarar sintomas de sangramento menstrual intenso entre essas mulheres.

Ao todo, 50 participantes (9,5%) pontuaram ≥ 2 pontos no item “menorragia”, do questionário ISTH-BAT e foram convidadas preencher a ferramenta de avaliação de fluxo menstrual *Pictorial Blood Loss Assessment Chart* – PABC. Das 50 mulheres convidadas, 13 (26%) realizaram o preenchimento do PABC e todas apresentaram *score* < 100 pontos.

5.4 Avaliação de qualidade de vida em relação a presença de história de sangramento ou sangramento uterino abundante.

O questionário de qualidade de vida SF-36 aplicado às participantes da pesquisa avaliou *scores* de 8 domínios diferentes, que vão de 0 a 100, onde 100 representa melhor escala atrelada: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Na tabela 4 estão reportadas as medianas de cada domínio entre todas as participantes e entre as 33 que apresentaram ISTH-BAT ≥ 5 e entre as 190 que apresentaram sangramento uterino abundante.

Tabela 4. Mediana da avaliação de cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 das participantes.

| | Total N = 525 | ISTH-BAT ≥ 5 N = 33 | Sangramento Uterino abundante N = 190 |
|-----------------------|------------------|-----------------------------|---|
| Capacidade Funcional | 95,0 | 85,0 | 90,0 |
| Aspectos Físicos | 75,0 | 50,0 | 75,0 |
| Dor | 62,0 | 51,0 | 51,0 |
| Estado Geral de Saúde | 57,0 | 47,0 | 52,0 |
| Vitalidade | 50,0 | 50,0 | 50,0 |
| Aspectos Sociais | 63,0 | 50,0 | 50,0 |
| Aspectos Emocionais | 33,0 | 33,0 | 33,0 |
| Saúde Mental | 56,0 | 52,0 | 52,0 |

Ao correlacionar os scores de qualidade de vida SF-36 das 525 participantes com o resultado do ISTH-BAT, observamos que a presença de história hemorrágica, ou seja, ISTH-BAT ≥ 5 (N = 33), estava relacionado com pior score de qualidade de vida nos domínios de aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e aspectos sociais (figura 9).

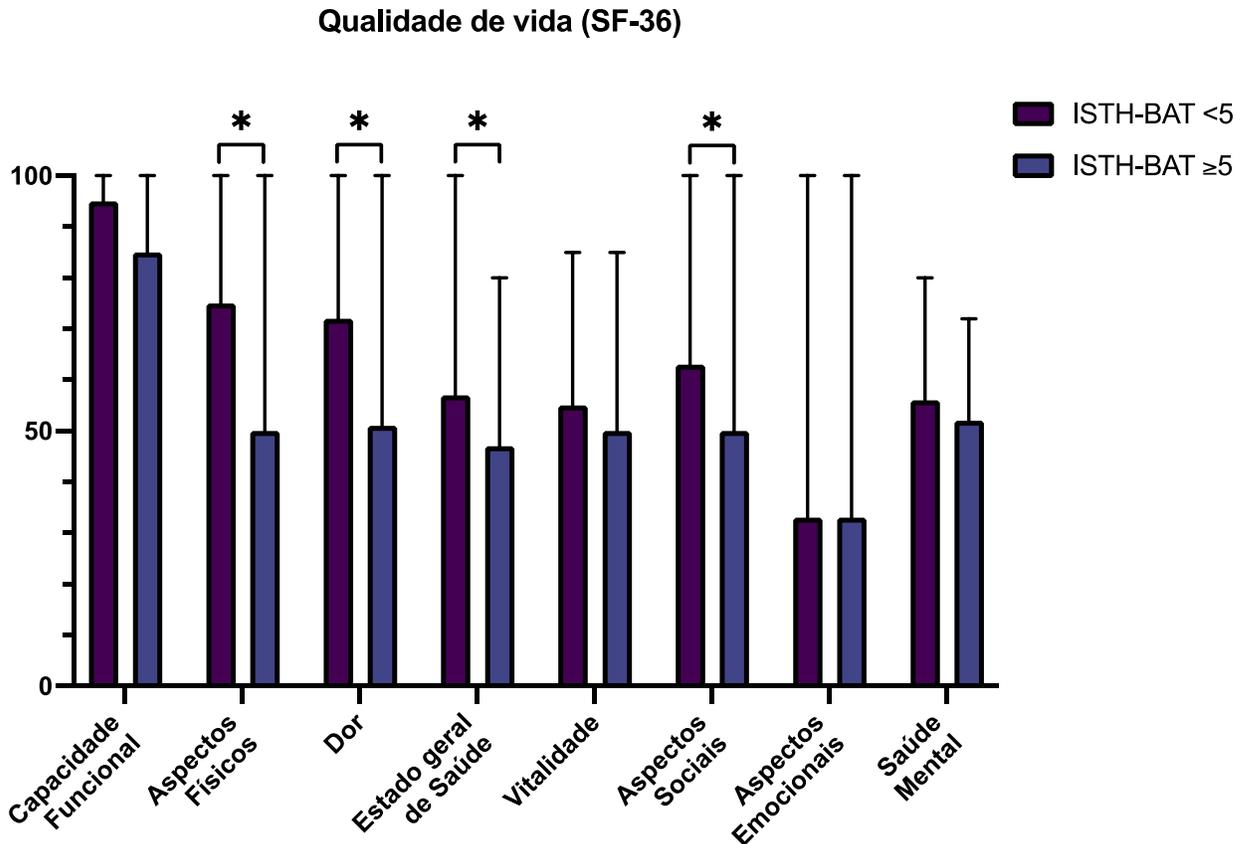


Figura 9. Resultado do questionário de qualidade de vida e sua correlação com a presença de história hemorrágica de acordo com ISTH-BAT ≥ 5 (N = 33) em comparação às participantes com ISTH-BAT < 5 (N = 492).

A correlação dos scores de qualidade de vida SF-36 das 525 participantes com a presença de sangramento uterino abundante, ou seja, pontuação do ISTH-BAT ≥ 1 para o item sangramento menstrual (N = 190), estava relacionado com pior score de qualidade de vida nos domínios de capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, aspectos sociais e saúde mental (figura 10).

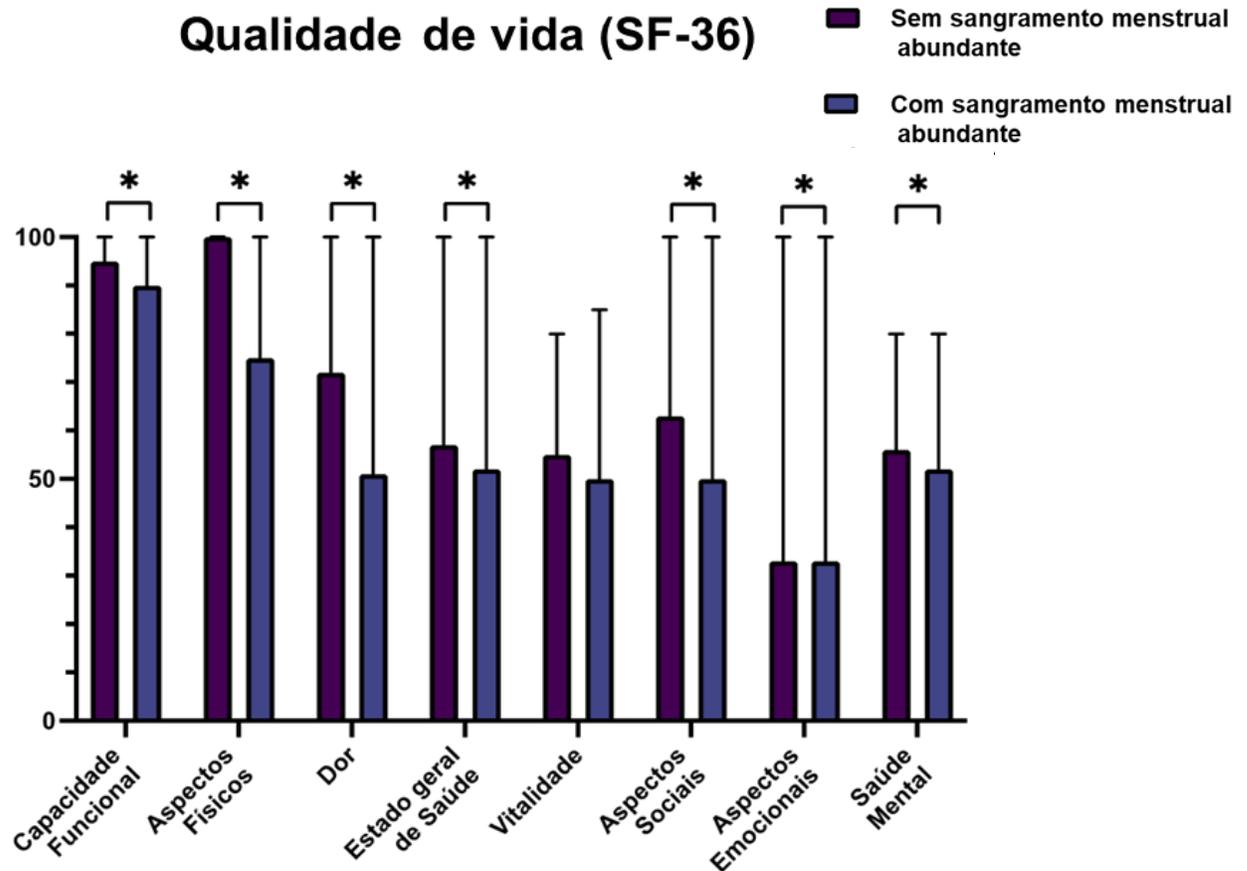


Figura 10. Resultado do questionário de qualidade de vida e sua correlação com a presença de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335).

5.5 Avaliação de presença de história de sangramento ou sangramento uterino abundante e saúde mental.

Conforme anteriormente descrito, entre as 525 participantes, 203 (38,7%) reportaram, por autorreferência, apresentar ansiedade e 51 (9,7%) reportaram presença de depressão. Ressalta-se que das 203 mulheres que informaram a condição de ansiedade, 36 (17,7%) faziam tratamento medicamentoso para ansiedade, enquanto das 51 participantes que relataram depressão, 18 (35,3%) eram adeptas à terapia medicamentosa.

A tabela 5 demonstra a presença de sangramento uterino abundante em relação aos diagnósticos de saúde mental. Na análise das 190 (36,2%) que possuíam

sangramento uterino abundante, 98 (51,6%) eram acometidas por ansiedade, o que foi estatisticamente significativo em relação às participantes sem a queixa de sangramento ($p < 0,001$) (figura 11). As participantes com sangramento uterino abundante também evidenciaram maior ocorrência de depressão, presente em 26 (13,7%) das pacientes com sangramento uterino abundante em comparação às 25 (7,5%) das participantes sem essa condição que relataram depressão ($p = 0,0031$) (figura 12).

Tabela 5. Saúde mental e presença de sangramento uterino abundante.

| Sangramento Uterino Abundante | | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | Sim N = 190 (%) | Não N = 335 (%) | <i>p</i> |
| Ansiedade | | | |
| Sim | 98 (51,6) | 105 (31,3) | < 0,001 |
| Não | 92 (48,4) | 230 (68,7) | |
| Depressão | | | |
| Sim | 26 (13,7) | 25 (7,5) | 0,0031 |
| Não | 164 (86,3) | 310 (92,5) | |

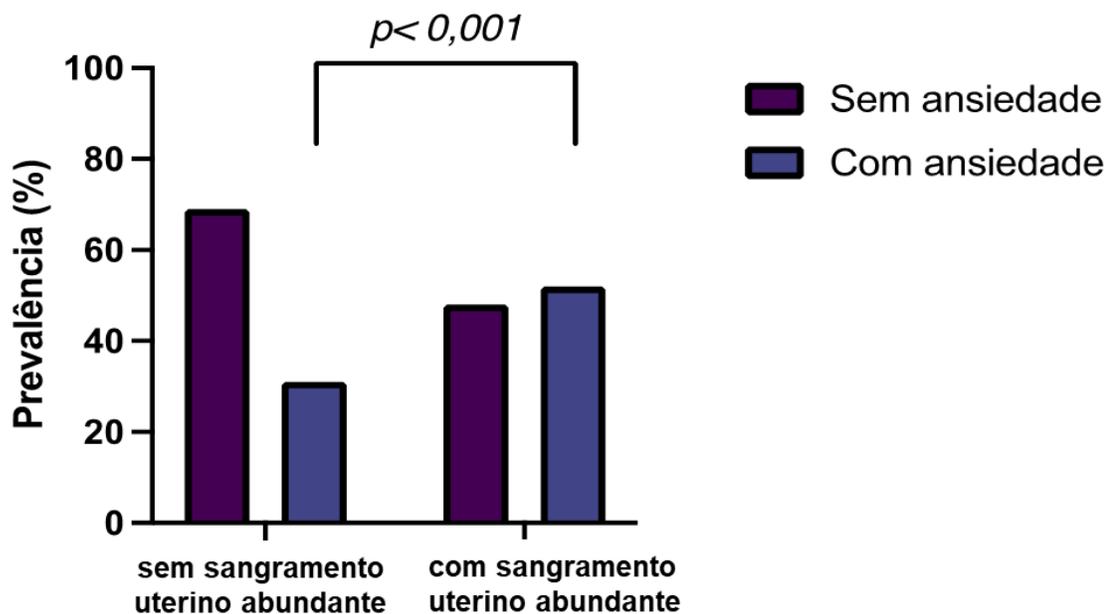


Figura 11. Presença de ansiedade em relação ao relato de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335).

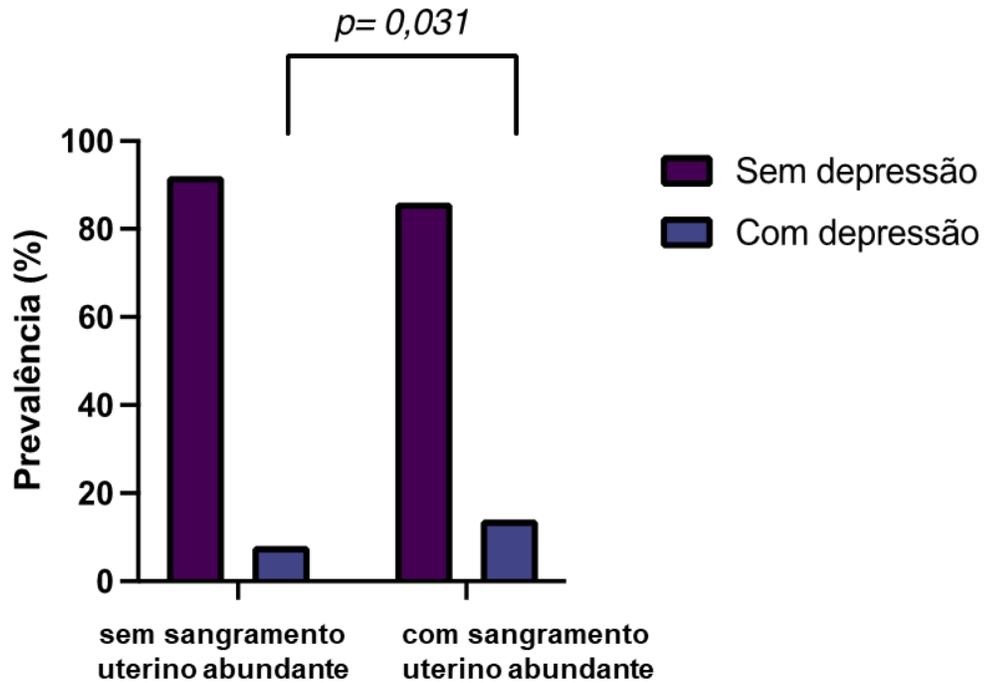


Figura 12. Presença de depressão em relação ao relato de sangramento uterino abundante (N = 190) em comparação às participantes com ISTH-BAT de zero para sangramento menstrual (N = 335).

Em relação à presença de história hemorrágica, entre as 33 (6,3%) participantes que confirmaram a pontuação de ISTH-BAT ≥ 5 , 18 (54,5%) apresentavam ansiedade, o que foi estatisticamente significativo ($p=0,041$) e 10 (30,3%) relataram depressão ($p<0,001$) (tabela 6).

Tabela 6. Saúde mental e presença de história hemorrágica.

| | ISTH-BAT ≥ 5 N = 33 (%) | ISTH-BAT < 5 N = 492 (%) | <i>p</i> |
|------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Ansiedade | | | |
| Sim | 18 (54,5) | 185 (37,6) | 0,041 |
| Não | 15 (45,5) | 307 (62,4) | |
| Depressão | | | |
| Sim | 10 (30,3) | 41 (8,3) | < 0,001 |
| Não | 23 (69,7) | 451 (91,7) | |

5.6 Avaliação laboratorial das participantes com suspeita de história hemorrágica.

Na avaliação inicial do ISTH-BAT, foi identificado que 102 mulheres (21,4%) apresentaram ISTH-BAT ≥ 5 pontos. Essas mulheres foram convidadas a coletar amostras de sangue periférico para realização das análises laboratoriais, sendo que 85 delas (83,3%) fizeram a coleta de fato e as medianas dos resultados observados estão representados na tabela 7.

Tabela 7. Análises laboratoriais das pacientes com suspeita de sangramento.

| Frequência (N = 85) | Mediana (mín - máx) | Valores de Referência |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| Hemoglobina (g/dL) | 13,1 (6,8-14,9) | 12,0 a 16,0 |
| Volume corpuscular médio (VCM) (fL) | 89,6 (65,6-99,8) | 80,0 - 100,0 |
| Hemoglobina corpuscular média (HCM) (pg) | 29,0 (17,3-32,8) | 27,0 - 33,0 |
| Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (g/dL) | 32,4 (26,1-34,6) | 31,0 - 36,0 |
| Red cell distribution width (RDW) (%) | 13,0 (11,4-21,2) | 11,0 - 14,5 |
| Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$) | 266 (170-446) | 150 - 400 |
| Volume plaquetário médio (VPM) (fL) | 10,2 (9-13,1) | 6,2 - 11,8 |
| Ferro sérico (mcg/dL) | 68 (8-196) | 50 - 170 |
| Capacidade total de ligação do ferro (TIBC) (mcg/dL) | 337 (269-509) | 250 - 425 |
| Índice de saturação de transferrina (%) | 20 (2-57) | 20 - 50 |
| Tempo de protrombina (RNI)* | 0,96 (0,81-1,13) | 0,8 – 1,25 |
| Tempo de tromboplastina parcial ativada (R) | 1,26 (1,1-1,38) | 0,8 – 1,25 |
| Fator IX (UI/dL) | 92,2 (56,7-161,4) | 70,0 - 120,0 |
| Fator VIII (UI/dL) | 107,4 (55,9-270,4) | 70,0 – 150,0 |
| Fator de von Willebrand antígeno (FVW:Ag) (UI/dL) | 90 (45,1-248,9) | 50 - 200 |
| Teste funcional do fator de von Willebrand (FVW:GPIbR) (UI/dL) | 109 (32,4-219,7) | 50 - 200 |

*RNI, relação normalizada internacional do tempo de protrombina.

Entre as 85 pacientes que coletaram exames, foi observado que 12 (14,1%) participantes apresentavam anemia, definida como hemoglobina (Hb) < 12 g/dL, incluindo uma participante com Hb 6,8 g/dL, com deficiência de ferro, que desconhecia o diagnóstico de anemia e foi devidamente orientada. Além disso, 25 mulheres (29,4%) apresentaram, inicialmente, um TTPa alargado ($\geq 1,25$), e o parâmetro foi então submetido à repetição resultando na confirmação de 14 casos (16,5%). Dentre essas 14 participantes com TTPa alargado, 12 (14,1%) pontuaram no item “menorragia” do ISTH-BAT e 6 delas (7,0%) apresentaram ≥ 5 pontos na soma total do mesmo questionário.

Ao analisar as participantes que realizaram investigação laboratorial (n=85), os resultados entre as que apresentavam sangramento menstrual abundante ou não, apenas contagem de plaquetas foi estatisticamente significativo, no entanto, não foi considerado como um dado relevante. Nos grupos analisados, não houve diferença entre os níveis de hemoglobina ou perfil de ferro, embora os casos de anemia mais grave observados tenham ocorrido em mulheres com queixa de sangramento menstrual abundante. A avaliação do *screening* para alterações da hemostasia, também não evidenciou nenhum dado relevante entre as mulheres com sangramento menstrual abundante (tabela 8).

Tabela 8. Análises laboratoriais das pacientes com e sem sangramento menstrual abundante, entre as participantes que coletaram exames laboratoriais.

| Total n = 85 Mediana (mínimo-máximo) | COM SMA (n=59) | SEM SMA (n=26) | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Hemoglobina (g/dL) | 13,1 (6,8-14,9) | 12,9 (11,6-14,5) | 0,71 |
| Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$) | 260 (175-372) | 284 (170-446) | 0,04 |
| Ferro sérico (mg/dL) | 68 (8-140) | 67 (30-196) | 0,8 |
| Índice de saturação de transferrina (%) | 20,5 (2-57) | 19 (5-47) | 0,73 |
| Teste funcional do fator de von Willebrand (FVW:GPIbR) (UI/dL) | 88,2 (32,4-197,5) | 94,6 (42-219,7) | 0,42 |
| Fator de von Willebrand antígeno (FVW:Ag) (UI/dL) | 105,6 (45,1-247,4) | 113,7 (58,2-248,9) | 0,43 |

SMA, sangramento menstrual abundante.

Entre as participantes que realizaram investigação laboratorial (n=85), também nenhum dado significativo foi observado em relação às participantes com sangramento exacerbado (ISTH-BAT ≥ 5) ou não (tabela 9).

Tabela 9. Análises laboratoriais das pacientes com e sem história hemorrágica, entre as participantes que coletaram exames laboratoriais.

| Total n = 85 Mediana (mínimo-máximo) | ISTH-BAT ≥ 5 (n=26) | ISTH-BAT < 5 (n=59) | p |
|--|--|--|----------|
| Hemoglobina (g/dL) | 13,3 (6,8-14,9) | 13 (9,8-14,7) | 0,1 |
| Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$) | 264 (175-372) | 266 (170-446) | 0,43 |
| Ferro sérico (mg/dL) | 75,5 (8-196) | 66 (20-140) | 0,25 |
| Índice de saturação de transferrina (%) | 20,5 (2-57) | 19 (5-47) | 0,21 |
| Teste funcional do fator de von Willebrand (FVW:GPIbR) (UI/dL) | 89,5 (38,6-197,5) | 90,3 (32,4-219,7) | 1,0 |
| Fator de von Willebrand antígeno (FVW:Ag) (UI/dL) | 102,2 (45,1-247,4) | 109,8 (56,4-248,9) | 0,59 |

Com relação à tipagem sanguínea, 202 participantes (38,5%) eram do “grupo O”, enquanto 207 (39,4%) eram do “grupo não O” e 116 (22,1%) desconheciam seu tipo sanguíneo (tabela 10). Conforme esperado, os níveis de FVW:Ag e consequentemente da FVW:CoR e da atividade de fator VIII foram maiores nas participantes do “grupo não O” (tabela 11).

Tabela 10. Tipagem sanguínea das participantes do estudo.

| | Frequência | |
|--------------|-------------------|----------|
| | N = 525 | % |
| Tipo O | 202 | 38,5 |
| Tipo Não O | 207 | 39,4 |
| Desconhecido | 116 | 22,1 |

Tabela 11. Comparação da atividade de fator VIII, atividade funcional e antígeno de fator de von Willebrand para tipo sanguíneo (n=85).

| Mediana (mínimo-máximo) | GS O N = 45 | GS não-O N = 40 | <i>p</i> |
|--|------------------------|----------------------------|-------------------|
| Fator VIII (UI/dL) | 91,8 (55,9-270,4) | 119,7 (62,6-197) | < 0,001 |
| Teste funcional do fator de von Willebrand (FVW:GPIbR) (UI/dL) | 77,6 (32,4 – 127,5) | 111,4 (44,6-219,7) | < 0,001 |
| Fator de von Willebrand antígeno (FVW:Ag) (UI/dL) | 98,1 (45,1-191,5) | 132,2 (60,1-248,9) | < 0,001 |

6. DISCUSSÃO

Mulheres com sangramento recorrente, incluindo sangramento uterino anormal, é considerada uma condição comum e que pode ter impacto nas saúde e na qualidade de vida das mesmas. Nosso estudo avaliou entre uma população de mulheres em idade reprodutiva, em um ambiente universitário, quantas apresentavam sintomas hemorrágicos e o quanto isso afetava a qualidade de vida dessas mulheres.

Foram incluídas nessa pesquisa 525 mulheres em idade reprodutiva, provenientes de um ambiente universitário em Rondonópolis, no estado de Mato Grosso. As participantes eram docentes, discentes, servidoras ou funcionárias da Universidade Federal de Rondonópolis (UFR), que realizaram entrevista, avaliando-se dados clínicos, sociodemográficos e laboratoriais. Observamos que 33 (6,3%) participantes apresentavam ISTH-BAT ≥ 5 , considerado um resultado relevante para provável associação à doença hemorrágica. Dessas, 48,5% reportavam história familiar de sangramento. Apesar disso, na avaliação inicial não detectamos nenhum diagnóstico confirmatório para doença hemorrágica. No entanto, observamos que 190 (36,2%) das participantes possuíam ISTH-BAT ≥ 1 para a análise de sangramento menstrual e, portanto, possuíam sangramento uterino abundante.

O sangramento uterino abundante pode ser definido como uma queixa de perda excessiva regular de sangue menstrual que interfere com a qualidade de vida física, emocional, social e material da mulher, podendo ocorrer isoladamente ou em combinação com outros sintomas (22, 23). Mulheres com distúrbios hemorrágicos enfrentam desafios específicos associados à reprodução e ao ciclo menstrual (30).

O fluxo menstrual intenso pode afetar negativamente atividades em geral e a qualidade de vida associada à saúde (35). Historicamente, problemas associados ao sangramento feminino têm sido subdiagnosticados e subestimados (6). O propósito desse estudo foi investigar a frequência de sintomas hemorrágicos em uma população de mulheres em idade reprodutiva e se a presença de sintomas hemorrágicos afetava a qualidade de vida dessas mulheres.

Com relação aos resultados do questionário SF-36, observamos que as participantes com ISTH-BAT ≥ 5 apresentavam pior score de qualidade de vida nos

domínios de aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e aspectos sociais. Importante notar que se considerarmos as pacientes com e sem sangramento uterino abundante, o comprometimento na qualidade de vida era ainda maior, com pior *score* para todos os domínios avaliados, com exceção apenas do domínio “aspectos emocionais”, em que o resultado foi semelhante entre os grupos com ISTH-BAT ≥ 5 e ISTH-BAT < 5 .

Nosso estudo revelou ainda que em relação à saúde mental, a presença de ansiedade e depressão foi observada em 203 (38,7%) e 51 (9,7%) das participantes, respectivamente. Vale ressaltar que as entrevistas ocorreram ainda no período da pandemia de COVID-19, o que pode ter influenciado essa observação. No entanto, é importante enfatizar que entre as participantes com histórico de sangramento uterino abundante, ansiedade foi autoinformada por 51,6% das mulheres e 13,7% das mesmas referiam depressão, o que foi estatisticamente mais prevalente que entre as participantes sem história de sangramento uterino anormal. Além disso, entre as mulheres com história hemorrágica, foi referida ansiedade por 54,5% delas e depressão por 30,3% das participantes. Embora a presença dessas condições que afetam a saúde mental possa decorrer da autoafirmação sobre a presença de sangramento exacerbado, esses dados, por outro lado, também podem interferir não apenas na qualidade de vida, mas na saúde mental dessas mulheres.

Na avaliação laboratorial de 85 participantes, que em uma avaliação inicial apresentavam quadro sugestivo de história hemorrágica exacerbada, foi observado que 14,1% apresentavam algum grau de anemia (definida pela WHO como Hb ≤ 12 g/dL para mulheres não gestantes) (53). Entretanto, apesar da baixa taxa de anemia entre as participantes que realizaram investigação laboratorial, vale ressaltar que a presença de sangramento nas mulheres impactou diretamente na qualidade de vida das mesmas o que nem sempre é valorizado na prática clínica, desdobrando-se em impacto subestimado e falta de acolhimento pelo profissional médico e equipe de saúde. Mesmo que não tenha sido observada uma diferença estatisticamente significativa para o nível de hemoglobina e deficiência de ferro entre mulheres com história hemorrágica exacerbada ou sangramento menstrual abundante, a maior parte das pacientes com anemia estava entre as participantes com esses sintomas, incluindo três participantes com Hb de 6,8 a 9,5, que não reconheciam estar com anemia, ainda que apresentassem

sintomas que refletiam na sua rotina. No *screening* laboratorial para alterações da hemostasia, nenhum desses casos apresentou alteração.

Entre as limitações do estudo, inclui-se o fato de que durante o período de coleta dos dados da pesquisa ocorreu a pandemia de COVID-19. Isso fez com que houvesse mudanças na estratégia inicial para essa fase, devido à suspensão das aulas presenciais na universidade. Ainda que tenha sido tentado o contato à distância, via link eletrônico, a adesão para a participação virtual foi baixa. Dessa maneira, logo após a retomada das atividades acadêmicas presenciais, as participantes passaram a ser abordadas em grupo. A pesquisadora, no momento das aulas e com autorização do docente, convidava as alunas a fazerem parte do estudo e após a assinatura do TCLE, elas respondiam aos questionários, sob a orientação da pesquisadora. Isso resultou na análise inicial de 102/525 (21,4%) das mulheres com ISTH-BAT ≥ 5 pontos. Todas foram então convidadas para realizar a análise laboratorial e foram posteriormente contatadas, por uma das três hematologistas envolvidas no estudo, para novamente responder ao ISTH-BAT e checar os dados clínicos, além de receber orientações sobre seus resultados laboratoriais. Após essa confirmação, foi constatado que 33/525 (6,3%) apresentavam de fato ISTH-BAT ≥ 5 e 190 (36,2%) apresentavam algum sintoma de sangramento menstrual abundante.

Portanto, esse estudo, realizado entre mulheres em um ambiente universitário, evidencia que a presença de sangramento uterino abundante pode atingir até mais de um terço de mulheres em idade reprodutiva e está relacionado com uma pior qualidade de vida, além de maior prevalência de ansiedade e depressão.

7. CONCLUSÃO

Em nosso estudo observamos que 6,3% de mulheres em idade reprodutiva apresentavam ISTH-BAT ≥ 5 , considerado um resultado relevante como provável associação à doença hemorrágica. Além disso, 36,2% participantes relataram sangramento uterino abundante.

Entre as pacientes que realizaram investigação laboratorial, não foi possível diagnosticar nenhuma doença hemorrágica. No entanto, 12 das 85 (14,1%) participantes investigadas apresentavam anemia.

A presença de história hemorrágica estava correlacionada com pior qualidade de vida das participantes, o que foi ainda mais significativo entre as mulheres com sangramento uterino abundante, que ainda apresentaram maior frequência de ansiedade e depressão.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO-World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. 2023.
2. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462-74.
3. Pinto K, Chagas L, Alexandra L. Panorama of Maternal Mortality in Brazil for Direct Obstetric Causes. *Research, Society and Development*. 2022;11.
4. Couto E. Hemorragia pós-parto. Orientações e Recomendações FEBRASGO. São Paulo: Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher; 2021. p. 47-69.
5. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 6:29-36.
6. Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. *Eur J Haematol*. 2015;95 Suppl 81:2-10.
7. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 1(0 1):6-13.
8. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:236-45.
9. Byams VR. Women with bleeding disorders. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(9):1249-51.
10. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):52-7.
11. Von Mackensen S. Quality of life in women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 1:33-7.
12. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia*. 2004;10(2):158-61.

13. Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, Dietrich JE, James AH, Kouides PA, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24(1):63-9.
14. Hawke L, Grabell J, Sim W, Thibeault L, Muir E, Hopman W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia*. 2016;22(6):906-11.
15. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(5):832-9.
16. The Lancet Child Adolescent H. Normalising menstruation, empowering girls. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(6):379.
17. Djambas Khayat C, Gouider E, von Mackensen S, Abdul Kadir R. Heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 3:16-9.
18. McLintock C. Women with bleeding disorders: Clinical and psychological issues. *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 6:22-8.
19. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-94.
20. Jain S, Zhang S, Acosta M, Malone K, Kouides P, Zia A. Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2542-50.
21. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1966;45(3):320-51.
22. ACOG Committee Opinion No. 785, Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: Correction. *Obstet Gynecol*. 2023;141(1):228.
23. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.; 2021.
24. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(5):405-22.

25. Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access Journal of Contraception*. 2013;4:21-8.
26. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):103-15.
27. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(5):402-7.
28. Arya S, Wilton P, Page D, Boma-Fischer L, Floros G, Winikoff R, et al. "They don't really take my bleeds seriously": Barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1506-14.
29. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.
30. Presky KO, Kadir RA. Women with inherited bleeding disorders - Challenges and strategies for improved care. *Thromb Res*. 2020;196:569-78.
31. Perelló J, Rius Tarruella J, Calaf J. Heavy menstrual bleeding and its detection in clinical practice. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(7):332-8.
32. Connell NT. Inherited Bleeding Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):xiii-xiv.
33. Rick ME, Walsh CE, Key NS. Congenital bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:559-74.
34. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011;13(5):365-76.
35. Govorov I, Ekelund L, Chairati R, Elfvinge P, Holmström M, Bremme K, et al. Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand's disease. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1923-9.
36. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):45.
37. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
38. Chaudhury A, Sidonio R, Jr., Jain N, Tsao E, Tymoszczuk J, Oviedo Ovando M, et al. Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: Outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review. *Haemophilia*. 2021;27(2):293-304.

39. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2063-5.
40. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* 2014;20(6):831-5.
41. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(8):734-9.
42. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):142.
43. Ko JKY, Lao TT, Cheung VYT. Pictorial Blood Loss Assessment Chart for evaluating heavy menstrual bleeding in Asian women. *Hong Kong Med J.* 2021;27(6):399-404.
44. Pawar A, Krishnan R, Davis K, Bosma K, Kulkarni R. Perceptions about quality of life in a school-based population of adolescents with menorrhagia: implications for adolescents with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2008;14(3):579-83.
45. de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, de Assis Nunes Pereira F, de Rezende CP, Araújo CA, et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(5):895-900.
46. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2021 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mt/rondonopolis.html>].
47. Universidade, (UFR) FdR. Institucional. 2023 [Available from: <https://ufr.edu.br/institucional/ufr/>].
48. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(4):889-97.
49. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)". São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
50. C CL, Ozelo MC. Fisiologia da Coagulação do Sangue. Tratado de Hemoterapia - Fundamentos e Prática. In: DM BJL, DT C, editors. 2ª Edição ed: Atheneu; 2018.
51. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.

52. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
53. WHO-World Health Organization. Anaemia. 2008 [Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>.

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica e laboratorial de mulheres com sintomas hemorrágicos

Pesquisador: Margareth Castro Ozelo

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 07595319.0.1001.5404

Instituição Proponente: Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.305.360

Apresentação do Projeto:**Introdução:**

A prevalência de mulheres com história de sangramento recorrente ainda é incerta, no entanto, essa situação pode ser potencialmente séria e representa uma grave condição de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, diariamente, 830 mulheres morrem de doenças evitáveis relacionadas com a gravidez ou complicações do parto. Em 2015, aproximadamente 303.000 mulheres morreram durante o parto e a causa mais comum de morte materna é por sangramento (Alkema et al., 2016). Na maioria das vezes a determinação de condições que predisõem ao sangramento, como história hemorrágica prévia, poderia evitar o desfecho grave e fatal, caso o correto diagnóstico e tratamento fosse instituído a tempo. As doenças hemorrágicas envolvem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por distúrbios hemorrágicos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos. Podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas (Manual de Hemofilia, Ministério da Saúde, 2015). Apresentam como característica comum a redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue e podem resultar da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas, os fatores de coagulação, ou distúrbios quantitativo e/ou qualitativo das plaquetas, as trombopatias (Manual das Coagulopatias Raras, Ministério da Saúde, 2016). Historicamente, problemas associados com desordens hemorrágicas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

femininas têm sido subdiagnosticados e subestimados (Kulkarni, 2015). Mulheres de todas as idades podem ser afetadas (Byams et al., 2011) e problemas específicos surgirem como uma consequência do impacto do sangramento na saúde reprodutiva feminina (Peyvandi et al., 2011). Além de possíveis hospitalizações e mortalidade (Byams et al., 2007; Peyvandi et al., 2011) o sangramento pode apresentar uma gama de outras consequências. Anemia ou dor podem ser sentidas pelas mulheres, limitando atividades diárias com efeitos negativos na qualidade de vida (Peyvandi et al., 2011), interação familiar/social e produtividade no trabalho ou nos estudos (Byams et al., 2011; Von Mackensen, 2011). Estudos de mulheres com diagnóstico de doenças hemorrágicas constataram consistentemente que, embora os sintomas de sangramento comecem durante a infância e adolescência, o diagnóstico muitas vezes não é feito até a idade adulta (Kirtava et al., 2004; Byams et al., 2011). Tal demora na procura e diagnóstico pode levar a atrasos na terapia, educação e aconselhamento, além de aumento do risco de complicações entre essas mulheres durante seus anos reprodutivos (Srivaths et al., 2018). Transtornos hemorrágicos podem levar ao aumento de complicações durante a gravidez, parto e período pós-parto, o que torna a conduta dessas pacientes um processo importante e desafiador (Hawke et al., 2016). Apenas quatro de dez mulheres que percebem ter perda de sangue excessiva na menstruação irá consultar com seu médico sobre isso (Kadir et al., 2011). Tabus sociais relacionados ao ciclo menstrual existem em todas as culturas e na maioria das religiões do mundo, o que pode explicar por que as mulheres têm relutância para discutir questões relacionadas à menstruação com os médicos, especialmente médicos do sexo masculino (McLintock, 2018). A partir dessa informação, presume-se que abordagens femininas, realizadas em um ambiente familiar às participantes, possam vir a reunir dados importantes acerca do grupo a ser estudado.

1.1. Hemostasia A hemostasia é o fenômeno fisiológico, dinâmico, que procura manter o sangue fluido no interior dos vasos, bem como impedir a sua saída para os tecidos vizinhos. Esses dois fatos evitam a trombose e a hemorragia. Para compreender melhor esse fenômeno, costuma-se considerar várias fases ou etapas na hemostasia normal, embora sabendo que não existe um limite nítido entre elas, pois essas fases se sucedem sem interrupção. Sendo assim, a hemostasia pode ser dividida didaticamente em primária e secundária. Na hemostasia primária acontece a formação do tampão plaquetário, o qual requer a participação de três componentes: endotélio, fator de von Willebrand (FVW) e as plaquetas. A importância do endotélio no cenário da hemostasia, além de sua participação na integridade vascular, é também a de gerar moléculas pró-coagulantes e anti-coagulantes. Como efeito pró-coagulante, as células endoteliais sintetizam o FVW, entre outros compostos, e enquanto mediador anticoagulante expressam, sintetizam, e/ou liberam o inibidor

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

da via do fator tecidual (TFPI) e outros fatores que contribuem para o balanço hemostático. Com relação ao FVW, trata-se de uma glicoproteína que promove a adesividade entre a plaqueta e o colágeno subendotelial, ajudando na formação do tampão plaquetário. Já as plaquetas são pequenos fragmentos discoides e anucleados, originários do citoplasma do megacariócito, que circulam na corrente sanguínea. Na membrana plaquetária estão localizados receptores celulares que permitem à plaqueta receber e traduzir sinais externos de ativação para o meio intracelular, que resultam na mudança de sua forma e na liberação do conteúdo dos grânulos intracelulares. As plaquetas são ativadas no local da lesão vascular com o objetivo de formar um tampão plaquetário visando cessar a hemorragia. O endotélio intacto evita a aderência das plaquetas pela produção de óxido nítrico e prostaciclina e quando ocorre lesão da camada íntima do endotélio, esse processo é prejudicado expondo elementos subendoteliais, tais como microfibrilas, laminina e colágeno. Esses elementos expostos desencadeiam o processo da ativação plaquetária, que envolve quatro estágios: adesão plaquetária, agregação plaquetária, secreção dos grânulos plaquetários e atividade pró-coagulante plaquetária. De fato, deficiências hereditárias ou adquiridas da função dos receptores celulares, do conteúdo dos grânulos plaquetários, ou do número das plaquetas, resultam em doenças hemorrágicas com ampla heterogeneidade clínica. Pode-se observar ainda que a formação do coágulo é um processo complexo e necessário para que deficiências ou exageros na resposta do organismo a uma lesão não resultem em sangramentos ou mesmo trombozes (Versteeg, et al., 2013). Com relação à hemostasia secundária, em que ocorre a estabilização do coágulo, apesar da visão clássica da cascata de coagulação (iniciada através das vias extrínseca e intrínseca, culminando na via final comum) ainda ser útil para a compreensão *in vitro* da coagulação, ela não representa a fisiologia da hemostasia. O mecanismo atualmente reconhecido trata-se do modelo celular da hemostasia, o qual se divide em três fases sobrepostas (Hoffman & Monroe, 2001):

- Fase de iniciação: em que pequenas quantidades de trombina são geradas;
- Fase de amplificação: quando a trombina ativa várias reações de feedback positivo levando ao aumento exponencial da sua geração;
- Fase de propagação: quando os fatores de coagulação se ligam à membrana plaquetária ativada e a rede de fibrina é formada.

Na fase de iniciação acontece o evento mais importante para o início da coagulação, a exposição do fator tissular (FT) no local da ferida e a sua interação com o fator VII ativado (FVIIa). A ligação e formação do complexo FT:FVIIa sinaliza a necessidade de ativação da coagulação e formação da trombina, proteína reguladora central do processo hemostático. Em seguida, sobre a superfície celular onde o fator tecidual está sendo exposto, o fator Xa associa-se ao fator Va para formar o complexo protrombinase que, clivará a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). Na fase da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

amplificação da hemostasia, a trombina formada ativa os cofatores V e VIII na superfície das plaquetas, assim como o fator XI. E a fase de propagação ocorre sobre as plaquetas ativadas, com os seguintes eventos: o fator IXa ativado durante a fase de iniciação se liga ao fator VIIIa na superfície das plaquetas, quantidade extra de fator IXa é ativada pelo fator XIa que está ligado às plaquetas, quantidades extras de fator Xa serão ativadas diretamente pelo complexo tenaseFIXa:FVIIIa na superfície das plaquetas e o fator Xa se associa com o fator Va da superfície plaquetária (complexo protrombinase) produzindo uma explosão de geração de trombina de magnitude suficiente para clivar o fibrinogênio em fibrina. Como etapa final da hemostasia, a trombina transforma o fibrinogênio plasmático em monômeros de fibrina que logo se combinam para formar polímeros (rede de fibrina ou coágulo). As ligações fibrina-fibrina são estabilizadas através do fator XIIIa (fator estabilizador de fibrina) e a formação desse fator X é promovida pela interação trombina, fibrina e fator XIII, estabilizando a formação do coágulo e aumentando a resistência à fibrinólise (Costa-Lima, 2018).

Hipótese:

Espera-se com este estudo determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade fértil em um ambiente universitário e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica. E, dessa forma, oferecer subsídios a fim de mensurar o impacto no cotidiano dessa população, assim como orientar condutas para melhora do atendimento e qualidade de vida do grupo estudado. Os dados deste estudo e a determinação da prevalência de mulheres em idade fértil com sangramento clinicamente significativo poderão ajudar na instituição de políticas públicas para o reconhecimento dessa situação.

Metodologia Proposta:

Serão convidadas a participar desse estudo, mulheres adultas (> 18 anos de idade) em idade fértil (pré menopausa). Farão parte dessa casuística 450 mulheres universitárias, docentes e funcionárias da Universidade Federal de Rondonópolis (UFR) e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que responderão aos questionários de avaliação clínica para presença de sangramento (ISTH-Bleeding score), questionário de dados clínicos e questionário de qualidade de vida (SF36). As mulheres que apresentarem critérios para sangramento clinicamente significativo farão avaliação laboratorial para investigação de presença de anemia e possíveis diagnósticos de doença hemorrágica sistêmica. Além desse coorte, serão incluídas mulheres em idade fértil encaminhadas à Unidade de Doenças Hemorrágicas Hereditárias do Hemocentro da Unicamp com

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

queixahemorrágica. -Critérios de Inclusão do estudo- Mulheres adultas (> 18 anos de idade) em idade fértil (pré menopausa) As participantes selecionadas para o estudo serão informadas sobre os objetivos e métodos da pesquisa, podendo ou não aceitar participar da mesma, sem que haja qualquer constrangimento ou mudança em sua assistência médica. Os procedimentos e coletas de exames serão realizados apenas após a concordância das participantes e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). - Avaliação clínica Serão analisados dados demográficos, incluindo idade, etnia, grau de escolaridade, profissão, procedência, presença de comorbidades e medicações em uso. Será avaliada em conjunto a história familiar, incluindo presença de consanguinidade e de história hemorrágica (Anexo: Questionário sociodemográfico e de comorbidades). Na avaliação clínica será incluída a história pessoal hemorrágica através do questionário Bleeding Score (ISTH-BAT) (Rodeghiero et al., 2010). As participantes de estudo que pontuarem no ISTH-BAT 2 pontos para o item menorragia, será solicitada a preencher o Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PABC) por 2-3 meses e retornar os dados para avaliação de presença de sangramento menstrual intenso. As participantes do estudo serão convidadas a preencher o questionário de qualidade de vida (SF-36) para avaliação de provável impacto da presença de sangramento na qualidade de vida das participantes. - Avaliação laboratorial As participantes do estudo que apresentarem escore hemorrágico ISTH-BAT 5 pontos, serão convidadas a coletar amostras de sangue periférico para avaliação da presença de anemia (hemograma com contagem plaquetária); perfil de ferro (ferro sérico, transferrina e ferritina) e determinação de grupo sanguíneo quando não conhecido. Exames para avaliação de possível doença hemorrágica sistêmica, incluindo: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), quantificação de fator VIII (FVIII:C), fator de von Willebrand (FVW:Ag), atividade cofatora da ristocetina (RiCof), além de alíquotas de plasma para possível quantificação de outros fatores da coagulação de acordo com os resultados dos exames de screening (TP e TTPa). As participantes que apresentarem exames que sugiram diagnóstico de doença hemorrágica hereditária serão convidadas a coletar amostra de DNA para avaliação molecular.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade fértil e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica.

Objetivo Secundário:

- Determinar a prevalência de mulheres com sintomas hemorrágicos em uma coorte de mulheres

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

adultas em idade fértil;• Avaliar a presença de doença hemorrágica sistêmica entre as mulheres sintomas hemorrágicos clinicamente significativos nesta coorte;• Determinar as repercussões clínicas, incluindo presença de anemia e na qualidade de vida das mulheres com sintomas hemorrágicos em comparação às mulheres sem sintomas hemorrágicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:“Riscos: Esse estudo não propõe nenhum tipo de intervenção. Apenas as mulheres que apresentarem fenótipo hemorrágico, serão coletadas amostras de sangue para avaliação laboratorial em somente um momento. Serão utilizados dados de entrevista e dados contidos em prontuário médico para análise da história clínica atual e prévia. Desta forma, os riscos relacionados à pesquisa são considerados mínimos aos indivíduos participantes do estudo. Benefícios: As participantes do estudo que apresentarem critérios para possível presença de doença hemorrágica, serão convidadas a fazer uma avaliação laboratorial, incluindo observação se há presença de anemia e de alguma doença hemorrágica associada. Os resultados serão disponibilizados às participantes, assim como a devida orientação sobre os procedimentos envolvidos, como se há necessidade de tratamento e encaminhamentos para seguimento.”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação clínica e laboratorial de mulheres com sintomas hemorrágicos”, cuja pesquisadora responsável é a Profa. Dra. Margareth Castro Ozelo. A pesquisa embasará a dissertação de mestrado da aluna Aline Pereira Marques, e ainda contará com a participação de Vanessa Boury Faiotto, Bárbara da Silva Ferraz, Mariella Chequi Della Piazza, Carolina Costa-Lima, Marina Pereira Colella, Gabriela Goes Yamaguti Hayakawa, Nivia Maria Foschi e Samuel de Souza Medina. A instituição proponente é o Centro de Hematologia e Hemoterapia (HEMOCENTRO) da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$10.000,00 (Dez mil reais), e o cronograma contempla início da coleta de dados para maio de 2019, com término também em maio de 2021. Serão recrutadas no máximo 450 mulheres maiores de idade e em idade fértil. As participantes serão universitárias, docentes e funcionárias da Universidade Federal de Rondonópolis (UFR) e da Universidade Estadual de Campinas(Unicamp). Elas responderão aos questionários de avaliação clínica para presença de sangramento (ISTH-Bleeding score), questionário de dados clínicos e questionário de qualidade de vida (SF36). Além disso, as mulheres que apresentarem critérios para sangramento clinicamente significativo farão uma coleta de sangue para avaliação laboratorial para investigação de presença de anemia e possíveis diagnósticos de doença hemorrágica sistêmica.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

Também serão incluídas mulheres em idade fértil encaminhadas à Unidade de Doenças Hemorrágicas Hereditárias do HEMOCENTRO com queixahemorrágica. O objetivo da pesquisa será determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade fértil e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "folhaDeRosto_Mulheres_sangramento_Mar19.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado pela coordenadora associada do HEMOCENTRO/UNICAMP.

2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PROJETO_Mulheres_com_sangramento_Mar2019.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292458.pdf" de 27/04/2019. Adequado.

3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292458.pdf" de 27/04/2019. De acordo com o pesquisador, a pesquisa será realizada com recursos próprios. Adequado.

4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "PROJETO_Mulheres_com_sangramento_Mar2019.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292458.pdf" de 27/04/2019. Adequado.

5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "TCLE_Mulheres_com_sangramento_grifado.pdf". Adequado.

6 - Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplados no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292458.pdf" de 27/04/2019.

7- Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6, Portaria MS 2.201/11, Capítulo II, Artigos 5º e Capítulo III, Artigo 8 e Norma Operacional CNS Nº 001/2013 anexo II:

7.1 - Justificativa de necessidade para utilização futura de amostra armazenada: Apresentada.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

Adequado.

7.2 - Declaração de submissão ao Sistema CEP/CONEP em caso de novos estudos: Apresentada. Adequado.

7.3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Existem pendências (Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações").

7.4 - Regulamento de Biorrepositório: Apresentado ("POP_Mulheres_sangramento.pdf", "Regulamento_Biorrepositorio_Mulheres_com_sangramento.pdf").

7.5 - Termo de Acordo em Pesquisa envolvendo mais de uma instituição: Não apresentado.

7.6 - Constituição ou participação em biorrepositório no exterior: Não se aplica. Haverá armazenamento de material biológico humano em biorrepositório constituído no próprio centro proponente.

8- Outros documentos que acompanham o Protocolo de Pesquisa:

- Bleeding_Score_Traduzido_Mulheres_com_sangramento.pdf
- Margareth_Ozelo_carreira_docente_FCM.pdf
- PBAC_traduzido.pdf
- POP_Mulheres_sangramento.pdf
- Questionario_sociodemografico_mulheres_sangramento.pdf
- SF36_Mulheres_com_sangramento.pdf
- Carta_resposta_CEP_26Abr2019.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram devidamente respondidas, portanto o projeto foi aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292458.pdf | 27/04/2019 03:06:18 | | Aceito |
| Outros | Carta_resposta_CEP_26Abr2019.pdf | 27/04/2019 03:04:41 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | PROJETO_Mulheres_com_sangramento_Abr2019.pdf | 27/04/2019 03:01:51 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.305.360

| | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------------|--------|
| Investigador | PROJETO_Mulheres_com_sangramento_Abr2019.pdf | 27/04/2019 03:01:51 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | TCLE_Mulheres_com_sangramento_grifado.pdf | 27/04/2019 02:58:58 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Mulheres_com_sangramento.pdf | 27/04/2019 02:58:37 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | Carta_resposta_CEP_10Abr2019.pdf | 13/04/2019 01:23:41 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | POP_Mulheres_sangramento.pdf | 13/04/2019 01:12:05 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | Regulamento_Biorrepositorio_Mulheres_com_sangramento.pdf | 13/04/2019 01:09:59 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | SF36_Mulheres_com_sangramento.pdf | 13/04/2019 01:07:34 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto_Mulheres_sangramento_Mar19.pdf | 12/04/2019 23:54:21 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | Margareth_Ozelo_carteira_docente_FC M.pdf | 09/02/2019 22:12:45 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | PBAC_traduzido.pdf | 07/02/2019 17:46:03 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | Questionario_sociodemografico_mulheres_sangramento.pdf | 07/02/2019 17:45:37 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |
| Outros | Bleeding_Score_Traduzido_Mulheres_com_sangramento.pdf | 01/02/2019 21:14:49 | Margareth Castro Ozelo | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 06 de Maio de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UFMT - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE MATO GROSSO -
CAMPUS RONDONÓPOLIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Avaliação clínica e laboratorial de mulheres com sintomas hemorrágicos"

Pesquisador: ALINE PEREIRA MARQUES

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 21566719.3.1001.8088

Instituição Proponente: Câmpus Universitário de Rondonópolis - Curso de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.649.647

Apresentação do Projeto:

Mulheres com história de sangramento recorrente é considerada uma condição comum e que pode ser potencialmente grave. Na maioria das vezes a determinação das causas que predispõem ao sangramento, como história hemorrágica prévia, poderia evitar o desfecho grave e fatal, caso o correto diagnóstico e tratamento fosse instituído a tempo. As doenças hemorrágicas envolvem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por distúrbios hemorrágicos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos. Podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas. Dentre as coagulopatias hereditárias, as hemofilias e a doença de von Willebrand (DVW) são as mais comuns. As trombopatias e deficiências de fatores pró-coagulantes são consideradas doenças hemorrágicas raras. O objetivo deste estudo é determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade fértil em ambiente universitário e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica. Serão também analisados dados clínicos através de entrevista, incluindo a avaliação para presença de sangramento pelo escore de sangramento (ISTH - BAT), questionário de dados clínicos e questionário de qualidade de vida (SF36). As mulheres que apresentarem critérios para sangramento clinicamente significativo farão avaliação laboratorial para investigação de presença de anemia e possíveis diagnósticos de doença hemorrágica sistêmica, além de quantificação de outros fatores da coagulação de acordo com os

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055

Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 78.735-901

UF: MT **Município:** RONDONOPOLIS

Telefone: (66)3410-4153

E-mail: cepcur@ufmt.br



Continuação do Parecer: 3.649.647

resultados de seus exames laboratoriais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Determinar a frequência de sintomas hemorrágicos clinicamente significativos entre mulheres em idade fértil e correlacionar com possível diagnóstico de doença hemorrágica sistêmica.

Objetivo secundário:

- Determinar a prevalência de mulheres com sintomas hemorrágicos em uma coorte de mulheres adultas em idade fértil.
- Avaliar a presença de doença hemorrágica sistêmica entre as mulheres com sintomas hemorrágicos clinicamente significativos nesta coorte.
- Determinar as repercussões clínicas, incluindo presença de anemia e na qualidade de vida das mulheres com sintomas hemorrágicos em comparação às mulheres sem sintomas hemorrágicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos relacionados à pesquisa podem ser desconforto e cansaço ao responder às perguntas e, como medida para minimizar esses riscos, o preenchimento do questionário pode ser interrompido a qualquer momento sem causar nenhum prejuízo à participante. Serão abordadas questões pessoais sobre histórico de sangramento e o sigilo pesquisador-participante será mantido. Caso a participante venha a realizar coleta sanguínea, a mesma poderá sentir dor durante o procedimento e, além disso, ficar com um hematoma no local da punção. Será garantido à participante que a coleta seja realizada por profissional experiente e capacitado. A participação no estudo poderá ser suspensa se a participante assim desejar, sem que haja nenhum prejuízo a mesma.

Benefícios: Os dados obtidos podem trazer benefícios diretos imediatos através da detecção de mulheres que possuem critérios para doença hemorrágica, sendo submetidas à avaliação dos principais diagnósticos associados, poderá, ainda, ser oferecida uma orientação personalizada sobre o diagnóstico e conduta clínica adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui relevância, sendo importante para a área em questão. A pesquisadora

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055
 Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 78.735-901
 UF: MT Município: RONDONÓPOLIS
 Telefone: (66)3410-4153 E-mail: cepcur@ufmt.br



Continuação do Parecer: 3.649.647

apresentou os critérios de inclusão e de exclusão que serão utilizados para selecionar os participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências relacionadas aos aspectos éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente protocolo de pesquisa foi APROVADO no que concerne à análise ética. Os pesquisadores responsáveis pela sua execução, deverão encaminhar ao CEP/CUR: EMENDAS caso ocorram mudanças na proposta inicial de pesquisa; os RELATÓRIOS PARCIAIS, semestralmente, para o acompanhamento deste CEP e o RELATÓRIO FINAL ao término da pesquisa, no formato de NOTIFICAÇÃO. Todos os documentos deverão ser encaminhados via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|-----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1429203.pdf | 11/10/2019 11:31:30 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_Mulheres_com_sangramento2.pdf | 11/10/2019 11:30:45 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 11/09/2019 00:05:24 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | APROVADO_PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO CEP 3305360.pdf | 11/09/2019 00:04:02 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | Questionario_sociodemografico_mulheres_sangramento.pdf | 11/09/2019 00:00:24 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | SF36_Questionario_de_Qualidade_de_Vida.pdf | 10/09/2019 23:59:15 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | PBAC_Traduzido_Mulheres_com_sangramento.pdf | 10/09/2019 23:56:32 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | Bleeding_Score_Traduzido_Mulheres_com_sangramento.pdf | 10/09/2019 23:55:58 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Outros | POP_Lab_Ozelo_Mulheres_com_sangramento 2019.pdf | 10/09/2019 23:54:56 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / | Regulamento_Biorepositorio_Mulheres_com_sangramento.pdf | 10/09/2019 23:52:19 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055
 Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 78.735-901
 UF: MT Município: RONDONOPOLIS
 Telefone: (66)3410-4153 E-mail: cepcur@ufmt.br



Continuação do Parecer: 3.649.647

| | | | | |
|---|--|------------------------|--------------------------|--------|
| Biobanco | Regulamento_Biorrepositorio_Mulheres_com_sangramento.pdf | 10/09/2019 23:52:19 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | carta_de_anuencia.pdf | 10/09/2019 23:51:58 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Mulheres_com_sangramento.pdf | 10/09/2019 23:50:38 | ALINE PEREIRA MARQUES | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RONDONOPOLIS, 18 de Outubro de 2019

Assinado por:
SUELLEN RODRIGUES DE OLIVEIRA MAIER
 (Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055
 Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 78.735-901
 UF: MT Município: RONDONOPOLIS
 Telefone: (66)3410-4153 E-mail: cepcur@ufmt.br

ANEXO 2


**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE
MULHERES COM HISTÓRIA HEMORRÁGICA**

Checklist

Nome: _____ Nº: _____

- TCLE
- Bleeding score
- PBAC
- SF-36
- Sociodemográfico/comorbidades
- Coleta de exames

| | Data requisição | Data coleta | Resultado |
|----------------|--------------------|----------------|-----------|
| HMG | | | |
| Ferritina | | | |
| Ferro sérico | | | |
| TIBC | | | |
| TTPa | | | |
| TP | | | |
| FVIII | | | |
| FIX | | | |
| FVW | | | |
| RiCof | | | |
| DETABO | | | |
| DNA | | | |
| Amostra plasma | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

ANEXO 3


**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE
MULHERES COM HISTÓRIA HEMORRÁGICA**

Questionário sociodemográfico e de comorbidades

Nome: _____ Nº: _____

Idade: ____ anos DN ____/____/____ Cidade nascimento: _____

Estado Civil: _____ Cidade procedência: _____

email: _____ tel contato () _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Etnia predominante (características físicas): () branco () pardo () negro () índio () oriental

- Etnias presentes (considerar 3 últimas gerações e selecionar quantas alternativas forem necessárias)

() Branco (ou ascendência europeia)

() Negro (ou ascendência africana)

() Asiático/Ilhas do Pacífico

() Índio (completar abaixo se souber) (tribo: _____)

ascendência (p.ex., italiano, cubano): _____

Grupo sanguíneo: _____ Não sabe (), coletada amostra? () Não () Sim

História familiar de sangramento

() Não () Sim (grau de parentesco e tipo de sangramento)

HEREDOGRAMA (quando relevante)

Medicações em uso

Quais: _____

Uso regular de anti-inflamatório? () sim () não.

Quantas vezes por semana? _____

Método contraceptivo: () barreira () Anticoncepcional hormonal oral () injetável hormonal mensal () injetável hormonal trimestral () DIU- Mirena () DIU - cobre**Comorbidades:**

- **Cardiovascular**
 - () Hipertensão arterial
 - () Insuficiência cardíaca
 - () Infarto agudo do miocárdio
 - () Arritmia
 - () Trombose venosa profunda
- **Respiratória**
 - () Asma
 - () Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - () Tromboembolismo pulmonar
- **Gastrointestinal**
 - () Refluxo
 - () Doença intestinal inflamatória
- **Genitourinária**
 - () Insuficiência renal
 - () Doença renal (glomérulo/tubulopatia)
 - () Mioma uterino
- **Endocrinológica**
 - () Diabetes Mellitus
 - () Hipertireoidismo
 - () Hipotireoidismo
 - () Dislipidemia
 - () Obesidade
- **Neurológica**
 - () Acidente vascular cerebral - AVC
 - () Epilepsia
- **Psiquiátricas**
 - () Depressão
 - () Ansiedade
- **Hábitos/ vícios**
 - () Tabagismo
 - () Etilismo

Já apresentou necessidade de internação hospitalar? () Não () Sim Motivo? _____**Já realizou alguma cirurgia?** () Não () Sim Qual? _____**Antecedente obstétrico**

N gestações: _____ N de partos normais: _____ N de cesárea: _____ N de abortos: _____

Gestante no momento? () Não () Sim trimestre _____ Ano e mês último parto: _____

Obs:

ANEXO 4

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE MULHERES COM HISTÓRIA HEMORRÁGICA

Bleeding Score

Nome: _____ Nº: _____

| SINTOMAS | ESCORE | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Epistaxe | Nunca/trivial | >5 vezes/ano ou duração maior do que 10 minutos | avaliação médica especializada | Tampão ou cauterização ou antifibrinolítico | Suporte transfusional ou terapia de reposição (hemocomponentes hemostáticos e rFVIIa) ou desmopressina |
| Cutâneo | Nunca/trivial | Equimoses: 5 ou mais (>1cm) em áreas expostas | avaliação médica especializada | Extenso | Hematoma espontâneo com necessidade de suporte transfusional |
| Sangramento de ferimentos menores | Nunca/trivial | >5 vezes/ano ou duração maior do que 10 minutos | avaliação médica especializada | Hemostasia cirúrgica | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Cavidade oral | Nunca/trivial | Presente | avaliação médica especializada | Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolítico | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Sangramento TGI | Nunca/trivial | Presente (não associado com úlcera, hipertensão portal, hemorroidas e angiodisplasia) | avaliação médica especializada | Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolítico | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Hematúria | Nunca/trivial | Presente (macroscópica) | avaliação médica especializada | Hemostasia cirúrgica ou reposição de ferro | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Extração dentária | Nunca/trivial ou nunca fez | Relatado em ≤25% de todos os procedimentos, sem intervenção | Relatado em >25% de todos os procedimentos, sem intervenção | Ressutura ou tampão | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Cirurgia | Nunca/trivial ou nunca fez | Relatado em ≤25% de todos os procedimentos, sem intervenção | Relatado em >25% de todos os procedimentos, sem intervenção | Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolítico | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |
| Menorragia | Nunca/trivial | Avaliação médica especializada ou - troca de absorvente mais frequente do que a cada 2 horas ou - coágulos e transbordamento ou - escore PBAC > 100 | Tempo fora da escola/trabalho mais 2 vezes no ano ou requisição de antifibrinolíticos ou terapia hormonal ou reposição de ferro | Necessidade de tratamento combinado com antifibrinolíticos e terapia hormonal ou - presente desde menarca e há mais de 12 meses | Menorragia aguda com necessidade de admissão hospitalar e tratamento de emergência ou - necessidade de suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina ou - necessidade de dilatação e curetagem ou ablação endometrial ou hysterectomia |
| Hemorragia pós parto | Nunca/trivial ou sem partos prévios | Avaliação médica especializada ou - uso de ocitocina ou - loquiação por mais de 6 semanas | Reposição de ferro ou antifibrinolíticos | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina ou - necessidade de exame físico sob anestesia e/ou uso de balão uterino/tampão uterino | Qualquer procedimento com necessidade de cuidados intensivos ou intervenção cirúrgica (hysterectomia, ligação de artéria ilíaca interna, embolização de artéria uterina, sutura uterina) |

| SINTOMAS | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------|---|--|
| Hematomas musculares | Nunca | Pós trauma, sem terapia | Espontâneo, sem terapia | Espontâneo ou traumático com necessidade de desmopressina ou terapia de reposição | Espontâneo ou traumático com necessidade de intervenção cirúrgica ou suporte transfusional |
| Hemartrose | Nunca | Pós trauma, sem terapia | Espontâneo, sem terapia | Espontâneo ou traumático com necessidade de desmopressina ou terapia de reposição | Espontâneo ou traumático com necessidade de intervenção cirúrgica ou suporte transfusional |
| Sangramento SNC | Nunca | - | - | Subdural, qualquer intervenção | Intracerebral, qualquer intervenção |
| Outros sangramentos | Nunca/trivial | Presente | Avaliação médica especializada | Hemostasia cirúrgica, antifibrinolíticos | Suporte transfusional, terapia de reposição ou desmopressina |

| |
|--------|
| TOTAL: |
|--------|

ANEXO 5



PBAC - NOME: _____ Nº _____



AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE MULHERES COM HISTÓRIA HEMORRÁGICA

| Mês: | absorvente externo | | | absorvente interno | | | Coágulos | | Extravasamento | Score |
|------|--------------------|----------|---------|--------------------|----------|---------|-----------------|---------------|----------------|-------|
| | Leve | Moderado | Intenso | Leve | Moderado | Intenso | pequeno 1 cm | grande 3cm | | |
| | | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | total: | |

Absorvente externo

Leve 1 ponto cada
 Moderado 5 pontos cada
 Intenso 20 pontos cada

Absorvente interno

Leve 1 ponto cada
 Moderado 5 pontos cada
 Intenso 10 pontos cada

coágulo

pequeno 1 ponto cada
 grande 5 pontos cada

Extravasamento 1 ponto cada

ANEXO 6

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

| | | | | |
|-----------|-----------|-----|------|------------|
| Excelente | Muito Boa | Boa | Ruim | Muito Ruim |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2- Comparado há um ano atrás, como você descreve seu estado geral atual?

| | | | | |
|--------------|-----------------|---------------|---------------|------------|
| Muito Melhor | Um Pouco Melhor | Quase a Mesma | Um Pouco Pior | Muito Pior |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

| Atividades | Sim, dificulta muito | Sim, dificulta um pouco | Não, não dificulta de modo algum |
|---|----------------------|-------------------------|----------------------------------|
| a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos. | 1 | 2 | 3 |
| b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa. | 1 | 2 | 3 |
| c) Levantar ou carregar mantimentos | 1 | 2 | 3 |
| d) Subir vários lances de escada | 1 | 2 | 3 |
| e) Subir um lance de escada | 1 | 2 | 3 |
| f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se | 1 | 2 | 3 |
| g) Andar mais de 1 quilômetro | 1 | 2 | 3 |
| h) Andar vários quarteirões | 1 | 2 | 3 |
| i) Andar um quarteirão | 1 | 2 | 3 |
| j) Tomar banho ou vestir-se | 1 | 2 | 3 |

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

| | Sim | Não |
|---|-----|-----|
| a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades? | 1 | 2 |
| b) Realizou menos tarefas do que você gostaria? | 1 | 2 |
| c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades. | 1 | 2 |
| d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra). | 1 | 2 |

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

| | Sim | Não |
|---|-----|-----|
| a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades? | 1 | 2 |
| b) Realizou menos tarefas do que você gostaria? | 1 | 2 |
| c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz. | 1 | 2 |

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

| | | | | |
|------------------|--------------|---------------|----------|--------------|
| De forma nenhuma | Ligeiramente | Moderadamente | Bastante | Extremamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

| | | | | | |
|---------|------------|------|----------|-------|-------------|
| Nenhuma | Muito leve | Leve | Moderada | Grave | Muito grave |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

| | | | | |
|-------------------|----------|---------------|----------|--------------|
| De maneira alguma | Um pouco | Moderadamente | Bastante | Extremamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

| | Todo Tempo | A maior parte do tempo | Uma boa parte do tempo | Alguma parte do tempo | Uma pequena parte do tempo | Nunca |
|--|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i) Quanto tempo você tem se sentido cansado? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

| | | | | |
|------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
| Todo Tempo | A maior parte do tempo | Alguma parte do tempo | Uma pequena parte do tempo | Nenhuma parte do tempo |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

| | Definitivamente verdadeiro | A maioria das vezes verdadeiro | Não sei | A maioria das vezes falso | Definitivamente falso |
|--|----------------------------|--------------------------------|---------|---------------------------|-----------------------|
| a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c) Eu acho que a minha saúde vai piorar | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d) Minha saúde é excelente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase I: Ponderação dos dados:

| Questão | Pontuação | |
|---------|---|-----------|
| 01 | Se a resposta for | Pontuação |
| | 1 | 5,0 |
| | 2 | 4,4 |
| | 3 | 3,4 |
| | 4 | 2,0 |
| | 5 | 1,0 |
| 02 | Manter o mesmo valor | |
| 03 | Soma de todos os valores | |
| 04 | Soma de todos os valores | |
| 05 | Soma de todos os valores | |
| 06 | Se a resposta for | Pontuação |
| | 1 | 5 |
| | 2 | 4 |
| | 3 | 3 |
| | 4 | 2 |
| | 5 | 1 |
| 07 | Se a resposta for | Pontuação |
| | 1 | 6,0 |
| | 2 | 5,4 |
| | 3 | 4,2 |
| | 4 | 3,1 |
| | 5 | 2,0 |
| | 6 | 1,0 |
| 08 | <p style="text-align: center;">A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 1 o valor da questão é (6)</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 2 à 1, o valor da questão é (5)</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p style="text-align: center;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p style="text-align: center;">Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p style="text-align: center;">Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p style="text-align: center;">Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p style="text-align: center;">Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p style="text-align: center;">Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p style="text-align: center;">Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p> | |

| | |
|----|--|
| 09 | <p>Nesta questão a pontuação para os itens a,d,e,h deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1 o valor será 6 Se a resposta for 2 o valor será 5 Se a resposta for 3 o valor será 4 Se a resposta for 4 o valor será 3 Se a resposta for 5 o valor será 2 Se a resposta for 6 o valor será 1</p> <p>Para os demais itens (b,c,f,g,i) o valor será mantido o mesmo</p> |
| 10 | Considerar o mesmo valor |
| 11 | <p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém nos itens b e d deve-se seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1 o valor será 5 Se a resposta for 2 o valor será 4 Se a resposta for 3 o valor será 3 Se a resposta for 4 o valor será 2 Se a resposta for 5 o valor será 1</p> |

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

| Domínio | Pontuação das questões correspondidas | Limite inferior | Variação |
|-----------------------------------|---|-----------------|----------|
| Capacidade funcional | 03 | 10 | 20 |
| Limitação por aspectos físicos | 04 | 4 | 4 |
| Dor | 07 + 08 | 2 | 10 |
| Estado geral de saúde | 01 + 11 | 5 | 20 |
| Vitalidade | 09 (somente os itens a + e + g + i) | 4 | 20 |
| Aspectos sociais | 06 + 10 | 2 | 8 |
| Limitação por aspectos emocionais | 05 | 3 | 3 |
| Saúde mental | 09 (somente os itens b + c + d + f + h) | 5 | 25 |

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.