

Marcadores Séricos para Trombofilia em Gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Vanessa Marcon de Oliveira ¹
Ernesto Antonio Figueiró-Filho ²
Cristiane Munaretto Ferreira ³
Erica Freire de Vasconcelos Pereira ⁴

^{1,3,4} Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Caixa Postal 549. Cidade Universitária. Campo Grande, MS, Brasil. CEP: 79.0709-000. E-mail: vanamarcon@hotmail.com

² Departamento de Ginecologia e Obstetria. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS, Brazil.

Resumo

Objetivos: determinar a frequência e a associação ente LES em gestantes e a ocorrência de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e adquiridas no grupo de gestantes estudadas.

Métodos: foi realizado estudo caso-controle com 25 gestantes portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico (grupo estudo) e 32 gestantes sem doença conhecida, com pelo menos uma gestação anterior (grupo controle). A presença de anticorpos antifosfolípides e trombofilia hereditária foi examinada em ambos os grupos. Utilizamos o Teste χ^2 com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher para verificar as associações e calcular o risco relativo.

Resultados: verificou-se a presença de trombofilias em 72,0% das gestantes portadoras de LES e em 6,0% das pacientes do grupo controle. Encontrou-se significativa associação entre a presença de LES em gestantes e marcadores séricos para trombofilias hereditárias/anticorpos antifosfolípides ($p < 0,05$). Identificou-se risco relativo para presença de anticorpos antifosfolípides de 13,20 ($1,81 < RR < 96,46$) em gestantes portadoras de LES, 7,26 ($IC95\% = 1,77-29,86$) para presença de marcadores séricos de trombofilias hereditárias e de 7,92 ($IC95\% = 2,62 - 23,94$) considerando a presença de trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides.

Conclusões: a identificação de marcadores para trombofilia hereditária e/ou adquirida em gestantes com lúpus pode ser clinicamente útil para determinar quais pacientes apresentam maior risco de complicações obstétricas.

Palavras-chave Lúpus eritematoso sistêmico, Trombofilia, Síndrome antifosfolipídica, Complicações hematológicas na gravidez

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune induzida por múltiplos fatores e caracteriza-se pela produção de auto-anticorpos, que levam a danos em múltiplos órgãos e alterações nos padrões imunológicos.¹ É uma doença grave, com significativa mortalidade e morbidade, e cerca de 90% dos pacientes acometidos são mulheres em idade fértil.²

A doença apresenta uma variedade de sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos, dificultando assim o diagnóstico. O diagnóstico definitivo é realizado quando ao menos quatro dos 17 critérios definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia para o LES estão presentes (Tabela 1).³

Como as manifestações de uma gestação normal, às vezes podem ser confundidas com a atividade lúpica, sendo importante compreender as mudanças que ocorrem durante a gestação.² Durante a gestação normal, alterações nos fatores de coagulação incluem a deficiência de proteína S, aumento de fibrinogênio, fator II, fator VII. Essas mudanças aumentam em cinco vezes a ocorrência do tromboembolismo.⁴ A trombocitopenia geralmente é leve e não causa problemas de sangramento.⁴

As trombofilias estão relacionadas principalmente à presença de anticorpos antifosfolípidos, presentes em um terço dos pacientes com LES (atualmente um critério diagnóstico de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia), e sua presença está associada com pior resultado gesta-

Tabela 1

Critérios Clínicos e Imunológicos para LES.

Critérios Clínicos

1) Lúpus cutâneo agudo

a) incluindo erupção cutânea do lúpus malar (não inclui malar discoide)

- i) lúpus bolhoso
- ii) necrólise epidérmica tóxica
- iii) erupção cutânea com lupus maculopapular
- iv) erupção fotossensível

(1) na ausência de dermatomiosite

b) ou lúpus cutâneo subagudo

- i) (lesões policíclicas não psíquicas e/ou anulares não-induzidas que se resolvem sem cicatrização, embora ocasionalmente com dispigmentação pós-inflamatória ou telangiectasias)

2) Lúpus cutâneo crônico

a) incluindo erupções cutâneas clássicas discoides

- i) localizado (acima do pescoço)
- ii) generalizado (acima e abaixo do pescoço)

b) lúpus hipertrófico (verrucoso)

c) paniculite lúpica (profundus)

d) lúpus mucoso

e) lúpus tímido

f) lúpus chillblains

g) sobreposição de lúpus e líquen discoide

3) Úlceras orais: palato

a) bucal

b) língua

c) ou úlceras nasais

d) na ausência de outras causas, como a vasculite, Doença de Behçets, infecção (herpes), doença inflamatória intestinal, artrite reativa e alimentos ácidos

continua

Os critérios são cumulativos e não precisam estar presentes simultaneamente. Adaptado de Petri et al.³

Tabela 1

conclusão

Critérios Clínicos e Imunológicos para LES

Critérios Clínicos

- 4) Alopecia não cicatricial (diluição difusa ou fragilidade do cabelo com cabelos quebrados visíveis)
 - a) na ausência de outras causas, como a alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica
- 5) Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por inchaço ou derrame ou sensibilidade em 2 ou mais articulações e rigidez matinal superior a trinta minutos.
- 6) Serosite
 - a) dor pleurítica típica por mais de 1 dia
 - i) ou derrame pleural
 - ii) ou atrito pleural
 - b) dor pericárdica típica (dor com decúbito com melhora ao sentar) por mais de 1 dia
 - i) ou efusão pericárdica
 - ii) ou atrito pericárdico
 - iii) ou eletrocardiograma com sinais de pericardite
 - (1) na ausência de outras causas, como infecção, uremia e pericardite de Dressler
- 7) Renal
 - a) Proteína de urina/creatinina (ou proteína de urina 24 horas) com mais de 500 mg de proteínas em 24 horas
 - b) ou cilindros hemáticos
- 8) Neurológico
 - a) convulsões
 - b) psicose
 - c) mononeurite múltipla
 - i) na ausência de outras causas conhecidas, como a vasculite primária
 - d) mielite
 - e) neuropatia periférica ou cranial
 - i) na ausência de outras causas conhecidas, como a vasculite primária, infecção e diabetes mellitus
 - f) estado confusão agudo
 - i) na ausência de outras causas, incluindo distúrbios metabólicos tóxicos, uremia, drogas
- 9) Anemia hemolítica
- 10) Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ ao menos uma vez)
 - i) na ausência de outras causas conhecidas, como a síndrome de Felty, drogas e hipertensão portal
- a) Linfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$ ao menos uma vez)
 - ii) na ausência de outras causas conhecidas como o uso corticosteroides, drogas e infecção
- 11) Trombocitopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$ ao menos uma vez)
 - i) na ausência de outras causas conhecidas, como drogas, hipertensão portal e TTP

Critérios Imunológicos

- 1) Fator antinuclear positivos
- 2) Anticorpo Anti-DNA positiva, exceto ELISA: duas vezes acima do intervalo de referência laboratorial
- 3) Anticorpo anti-Sm positivo
- 4) Anticorpos antifosfolípides positivo:
 - a) anticoagulante lúpico
 - b) VDRL falso-positivo
 - c) anticardiolipina em títulos médio ou alto (IgA, IgG ou IgM)
 - d) anticorpo anti- β_2 glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)
- 5) Complemento reduzido
 - a) C3
 - b) C4
 - c) CH50
- 6) Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Os critérios são cumulativos e não precisam estar presentes simultaneamente. Adaptado de Petri *et al.*³

cional.⁵ Estes anticorpos promovem trombose arterial e venosa, trombocitopenias e perdas gestacionais.^{6,7} Todavia, os relatos existentes na literatura a respeito de marcadores para trombofilias hereditárias em pacientes lúpicas abordam apenas não gestantes.⁸⁻¹⁰

Um grande número de complicações podem ocorrer nas gestantes com LES. Os possíveis eventos adversos incluem reativação da doença, trombose e aborto em mulheres portadoras de anticorpos antifosfolípidos, lúpus neonatal, hipertensão, hipertensão pulmonar e toxicidade das drogas utilizadas no LES.¹¹ A alta atividade da doença durante a gravidez resulta em um aumento na frequência de partos prematuros e diminuição da frequência de nascidos vivos, com quase 25% das gestações, resultando em morte fetal.¹² Recomenda-se que a medicação imunossupressora necessária para controlar o LES continue a ser administrada, particularmente se o paciente tem envolvimento de órgãos importantes, como na nefrite lúpica.¹² Os corticosteróides são relativamente seguros para uso durante a gravidez, mas podem contribuir para hipertensão materna e diabetes gestacional. A prednisona não atravessa a barreira placentária, assim, tratando-se de lúpus ativo materno, é o medicamento de escolha. Já a dexametasona é capaz de entrar na circulação fetal, sendo a melhor escolha no tratamento do bloqueio cardíaco congênito.²

O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência de marcadores séricos e trombofilias hereditárias e adquiridas e verificar sua associação com a gestação em mulheres lúpicas.

Métodos

Realizou-se estudo observacional, transversal, controlado e prospectivo em gestantes atendidas e selecionadas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS) no período de junho de 2007 a junho de 2012, sendo estas alocadas em dois grupos distintos de acordo com os seguintes critérios:

Grupo Controle (GC) - foi constituído por gestantes sem doença conhecida com, pelo menos, uma gestação anterior com nascimento a termo, que apresentassem gestação de baixo risco [gestação atual e anterior (es)], sem histórico de abortos. Pacientes com histórico prévio de marcadores séricos de anticorpos antifosfolípidos e trombofilias hereditárias foram excluídas desse grupo.

Grupo de Estudo (GE) - gestantes com diagnós-

tico prévio de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), anterior à gestação, baseado em critérios clínicos e laboratoriais³ (Tabela 1) e que não foram diagnosticadas como portadoras de anticorpos antifosfolípidos ou trombofilias hereditárias anteriores a gestação atual.

Foram excluídas da presente pesquisa gestantes cujo LES se encontrava na fase ativa, possuíam idade inferior a 18 anos e naquelas cujo diagnóstico de LES foi realizado na gestação atual.

A seleção das pacientes foi realizada de forma aleatória, prospectivamente, conforme a ordem em que os casos que atendiam aos critérios de inclusão para o grupo de estudo (GE) e grupo controle (GC), durante o período do estudo.

O cálculo da amostragem aleatória simples mínima de gestantes com histórico prévio de LES a serem incluídas no GE levou em consideração a população total de atendimentos no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do HUMAP FAMED-UFMS (1.000 gestantes/ano), a prevalência de anticorpos antifosfolípidos neste grupo de pacientes, cujos valores estão bem estabelecidos na literatura, de aproximadamente 40%,¹³ a prevalência de trombofilias na população geral de, aproximadamente, 5%,¹⁴ poder do teste de 85%, com erro amostral de 5% e avaliação bicaudal. Com esses parâmetros, o número mínimo de gestantes para ambos os grupos seria de 24 pacientes.

Em todas as gestantes rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípidos com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI). A repetição das dosagens após 12 semanas, conforme recomendado, não foram realizadas.¹²

Consideraram-se as gestantes com resultados positivos como portadoras de anticorpos antifosfolípidos, porém não foram consideradas como portadoras da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF). A presença de trombofilias hereditárias foi identificada através das dosagens de proteína C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden). Nas gestantes do grupo de estudo, as dosagens foram realizadas na primeira consulta de pré-natal da gestação atual no Ambulatório de Gestação Alto Risco, anterior a 20ª semana gestacional. Nas gestantes do grupo controle, que atendiam aos critérios de inclusão, as amostras foram colhidas no pós-parto imediato (até seis horas pós-parto), evitando perdas na amostra, e desde que cumpridos os critérios de inclusão. A triagem para trombofilias adquiridas/hereditárias é realizada rotineiramente, no Ambulatório de Gestação de Alto

Risco. A dosagem dos níveis do fator VIII e mutações do gene da enzima metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e gene 20210 da protrombina não são rastreados na rotina deste serviço.

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi processada pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA), seguindo a metodologia sugerida internacional de padronização.¹⁵ Considerou-se os resultados reagentes para IgM e IgG valores superiores à 11 UMPL e 11 UGPL.

A presença do anticoagulante lúpico foi conduzida em três etapas, onde a primeira foi realizado o teste de triagem com as técnicas de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) e dRWT (tempo do veneno de víbora Russel diluído). Quando se obteve valores superiores à 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa e dRWT respectivamente realizou-se a 2ª etapa, onde se procedeu o teste de TTPa utilizando uma mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se a 3ª etapa, que consiste na realização do teste dRWT confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a 1,21.¹⁵

A pesquisa de anticorpos anti-β₂GPI, foi realizada por ELISA, onde considerou-se reagente valores superiores a 15 U/mL.¹⁵

A dosagem de proteína C foi realizada pelo método cromogênico^{16,17} cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 65%. Valores inferiores a 65% de atividade são considerados como deficiência de proteína C.^{16,17}

A dosagem de proteína S foi conduzida pelo método cromogênico,^{16,17} cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 55%, considerando como deficiência de proteína S valores inferiores a 30%.^{16,17}

Para dosagem de antitrombina o método escolhido foi o cromogênico,^{16,17} cujo resultado de normalidade é o encontro de valor sérico superior ou igual a 60%, sendo considerada deficiência de antitrombina valores inferiores a 60%.^{16,17}

Para a dosagem de homocisteína realizou-se cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com eluição isocrática e detecção fluorimétrica,¹⁸ cujo valor de referência é de 4 a 12 μmol/l, sendo considerada a presença de hiper-homocisteinemia resultados superiores à 12 μmol/l.¹⁸

Para a dosagem de mutação no gene Q506 do fator V (fator V Leiden) foi conduzida por meio da reação de polimerase em cadeia (PCR), segundo a enzima de restrição MnlI,¹⁶ sendo considerado positivo a presença de mutação (homozigoto ou heterozigoto).

Considerou-se portadoras de trombofilias here-

ditárias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiperhomocisteinemia e a presença de mutação no Fator V Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado). Considerou-se portadoras de anticorpos antifosfolípides todas as pacientes que obtiveram resultados reagentes para anticardiolipina IgM/IgG, anticoagulante lúpico e/ou anti-β₂GPI, segundo a metodologia exposta.

Ressalta-se que os marcadores séricos para trombofilias adquiridas não foram repetidos após 12 semanas, pois a presente pesquisa não objetivou realizar diagnósticos de SAAF.

As variáveis paramétricas (idade e paridade) foram expressas com média ± um desvio padrão e comparadas com o teste t de Student. As variáveis não paramétricas (presença/ausência de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípides) foram avaliadas em tabelas de contingência de dupla entrada, utilizando o teste χ² com correção de Yates ou Exato de Fisher considerando-se significativas as associações cujo valor de *p* < 0,05. Riscos relativos foram calculados após as associações estudadas, com intervalo de confiança (IC) a 95%.

As pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo e seu TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, protocolo 884, de 18 de maio de 2007.

Resultados

Das 57 gestantes estudadas, 25 (43,9%) pertenciam ao grupo de estudo e 32 (56,1%) pertenciam ao grupo controle. No grupo GE a média de idade das gestantes foi de 29,4 anos, com número médio de gestações de 2,1 ± 1,4. No GC, a média de idade das pacientes foi de 30,3 ± 4,4 anos, com número médio de gestações 1,2 ± 0,4. Não houve diferença entre a idade materna e paridade entre os grupos.

A pesquisa de trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes do GE demonstrou resultado positivo em 72,0% (18/25) da amostra. Nas pacientes do GC, a presença de trombofilias e/ou anticorpos antifosfolípides foi identificada em 9,4% (3/32) da amostra. (Tabela 2).

A pesquisa da presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes lúpicas mostrou resultado positivo em dez gestantes (40%), sendo que em seis (24%) pacientes os anticorpos antifosfolípides foram observados de forma isolada e em 4 (16%)

Tabela 2

Associação entre a presença de LES e a ocorrência de marcadores séricos de trombofilias em gestantes

	Marcadores séricos de anticorpos antifosfolípides*						Marcadores séricos de trombofilias hereditárias						Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e/ou anticorpos antifosfolípides					
	Sim		Não		Total		Sim		Não		Total		Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo Estudo ¹	10	40,0	15	60,0	25	100,0	11	44,0	14	56,0	25	100,0	18	72,0	7	28,0	25	100,0
Grupo de Controle ²	1	3,1	31	96,9	32	100,0	2	6,3	30	93,7	32	100,0	3	9,4	29	90,6	32	100,0
Total	11	19,3	46	80,7	57	100,0	13	22,8	44	77,2	57	100,0	21	36,8	36	63,2	57	100,0
RR (IC95%)	13,20 (1,81 - 96,46)						7,26 (1,77 - 29,86)						7,92 (2,62 - 23,94)					
P	0,001						0,001						<0,001					

* Teste Exato de Fisher; ¹ Gestantes portadoras de LES; ² Gestantes com pelo menos uma gravidez bem sucedida.

Tabela 3

Frequência de marcadores séricos para trombofilias identificados em gestantes portadoras ou não de LES.

Trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides	Grupo Estudo 1 (n/total do grupo)	Grupo Controle 2 (n/total do grupo)
Anticorpos antifosfolípides isolados	24,0% (6/25)	3,1% (1/32)
Anticorpo anticardiolipina IgM	4,0% (1/25)	3,1% (1/32)
Anticoagulante lúpico	20,0% (5/25)	- (0/32)
Trombofilias hereditárias isoladas	24,0% (6/25)	6,2% (2/32)
Deficiência de proteína C	4,0% (1/25)	- (0/32)
Deficiência de proteína S	4,0% (1/25)	3,1% (1/32)
Deficiência de antitrombina	12,0% (3/25)	3,1% (1/32)
Hiperhomocisteinemia	4,0% (1/25)	- (0/32)
Trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides identificadas em conjunto	24,0% (6/25)	- (0/32)
Anticorpo anticardiolipina IgM + Deficiência de antitrombina	4,0% (1/25)	- (0/32)
Anticorpo anticardiolipina IgG + Anticorpo anti- β_2 GPI	4,0% (1/25)	- (0/32)
Anticoagulante lúpico + Deficiência de antitrombina	8,0% (2/25)	- (0/32)
Deficiência de proteína S + Deficiência de antitrombina	8,0% (2/25)	- (0/32)

¹Gestantes portadoras de LES; ²Gestantes com pelo menos uma gravidez bem sucedida.

pacientes estes anticorpos apresentavam-se associados a outros marcadores para trombofilias. Nas gestantes do GC a presença desses anticorpos foi detectada apenas em uma gestante (3%) (Tabela 2).

Houve associação ($p < 0,05$) entre a presença de LES em gestantes e a ocorrência de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides (Tabela 2).

O risco relativo para presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes portadoras de LES foi de 13,20 (IC95% = 1,81 – 96,46). A presença de marcadores séricos para trombofilias hereditárias possui risco relativo de 7,26 (IC95% = 1,77 - 29,86). O risco relativo foi de 7,92 (IC95% = 2,62 - 23,94), ao considerar a ocorrência de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides.

Trombofilias hereditárias de forma isolada foram descritas em 24,0% das gestantes do GE (6/25) e em 6,1% (2/32) das gestantes do GC. Encontrou-se resultado positivo de dois ou mais marcadores para trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos e antifosfolípides em 24% (6/25) pacientes no GE (Tabela 3). Nas gestantes do GE, as trombofilias hereditárias encontradas de forma isolada foram: deficiência de antitrombina (12%), deficiências proteína C e S, e hiperhomocisteinemia (4%). No rastreamento da presença de anticorpos antifosfolípides, a presença de anticoagulante lúpico isolado foi demonstrada em 20% da amostra desse

grupo (5/25) (Tabela 3).

Discussão

A prevalência dos fatores trombofilicos em gestantes portadoras de LES, não está bem estabelecida na literatura. Logo, a investigação da prevalência destes fatores, neste grupo de pacientes auxilia a esclarecer sua importância tanto nestes perfis clínicos quanto na prevenção de complicações obstétricas. Está definida a relação existente entre a presença de anticorpos antifosfolípides em pacientes portadores de LES,^{11,13,19} porém a respeito de marcadores para trombofilias hereditárias, os trabalhos são escassos e as metodologias deficientes, dificultando a comparação entre os dados.⁸⁻¹⁰

A prevalência de anticorpos antifosfolípides entre os pacientes com LES é de aproximadamente 40%, variando entre 12% a 44%, para anticorpos anticardiolipina, 15% a 34%, para anticoagulante lúpico e 10% a 19% para o anticorpo anti- β_2 -Glicoproteína I (anti- β_2 GPI).¹³ Estes dados vêm ao encontro da presente pesquisa, onde 40% (10/25) das pacientes possuíam marcadores para anticorpos antifosfolípides. O anticorpo anticardiolipina foi encontrado em 12% (3/25) das pacientes, o anticoagulante lúpico em 24% (6/25) e o anti- β_2 GPI em 4% (1/25), sendo este o único cujo valor esteve abaixo do descrito pela literatura.

Eventos trombóticos ocorrem mais frequente-

mente em pacientes portadores de lúpus com anticorpos antifosfolípidos positivos em comparação à pacientes portadores destes anticorpos, porém sem LES ou outra doença auto-imune.²⁰ Estudo realizado em 2009 mostrou resultados semelhantes, encontrando maior frequência de trombose e perdas gestacionais em pacientes com LES associado à presença de marcadores para trombofilias adquiridas que em pacientes com SAF primária.²¹

Com o diagnóstico da presença de marcadores de anticorpos antifosfolípidos verificou-se aumento de 3,1 vezes nas perdas gestacionais, principalmente após 20 semanas de gestação, sendo fator de risco independente para perdas adicionais na gravidez em estudo de coorte com 166 gestantes no Hopkins Lupus Center.²²

Atividade lúpica materna e a presença de anticorpos antifosfolípidos concomitantes foram associadas as principais causas de complicações obstétricas.^{12,22} Estima-se que cerca de 20% das gestações em mulheres com LES, tenham como desfecho perda fetal.²³ A taxa de nascimento pré-termo (parto anterior a 37 semanas de gestação) é aumentado neste grupo de pacientes. A incidência, parece variar entre 23 e 28%.²³ O nascimento pré-termo é geralmente espontâneo, principalmente devido a rotura prematura de membranas, mas há também uma importante parcela de casos em que o parto é induzido para proteger a saúde da mãe e/ou do bebê (início de sofrimento fetal ou pré-eclâmpsia).¹⁹

Em relação aos marcadores séricos de trombofilias hereditárias, deficiência de proteína C, S e antitrombina, observamos a incidência de 40% (10/25) entre as gestantes lúpidas, entretanto vários autores,^{9,24,25} não encontraram a presença destes marcadores em pacientes não gestantes com LES, sugerindo que não foram associados com um risco trombótico aumentado. Entretanto, observou-se alterações nestes sistemas de proteína.¹⁰

Não se pode afirmar que as pacientes que apresentaram deficiência de PC e PS são portadoras de deficiência herdada, uma vez que a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade onde ocorre aumento de fatores da coagulação e diminuição simultânea dos anticoagulantes naturais e das proteínas de fibrinólise, modificações estas importantes para minimizar o risco de perdas sanguíneas, aumentando assim, a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Todavia como não foram realizadas dosagens subsequentes dos anticoagulantes naturais, sugere-se que

estas deficiências possam ser transitórias.²⁶⁻²⁸

Não se observou presença de mutação no FV Leiden em nenhuma paciente. Porém, Brouwer *et al.*,²⁴ observou que FV Leiden em pacientes não gestantes com LES aumenta o risco de trombose, mas apenas venosa, com uma OR de 3,5.

A presença de hiperhomocisteinemia foi verificada em apenas 4% (1/25) das gestantes do grupo de estudo, resultado abaixo do apresentado pela literatura em pacientes lúpidos não gestantes, que está em torno de 37%, sendo esta relacionada ao comprometimento renal.⁸ As concentrações elevadas deste aminoácido, são comuns no LES, sendo preditivos para trombose tardia, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial.²¹

Observa-se que mulheres portadoras de trombofilias (deficiência de proteína S, C e antitrombina, hiper-homocisteinemia e mutação do fator V Leiden) durante a gestação, apresentam associação positiva com maior prevalência de complicações obstétricas e perinatais, como abortamentos recorrentes, perdas fetais e pré-eclâmpsia grave,^{6,7} assim, a elevada incidência destes marcadores em mulheres com lúpus, pode estar relacionada com o aumento do número de casos de complicações obstétricas, neste grupo de mulheres.

Considerando que as mulheres com LES possuem 2 a 4 vezes maior taxas de complicações durante a gestação quando comparadas a gestantes não lúpidas,²⁹ conclui-se que a identificação de marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas em gestantes lúpidas pode ser clinicamente útil para determinar quais pacientes possuem maiores riscos de complicações obstétricas.

Destaca-se que a população estudada apresenta algumas características que a tornam diferente das populações analisadas por outros autores. A miscigenação racial brasileira poderia induzir a características genéticas não encontradas em populações analisadas na literatura quanto a presença de trombofilias.^{29,30}

Ressalta-se que não foram encontrados na literatura trabalhos que trazem dados de gestante lúpidas portadoras de trombofilias hereditárias, apenas dados sobre a prevalência de trombofilias adquiridas (anticorpos antifosfolípidos) e seu impacto sobre a gestação neste grupo de pacientes, deste modo sugere-se que sejam realizados novos estudos cuja abordagem esteja focada no impacto das trombofilias hereditárias em gestantes portadoras de LES.

Referências

- Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284 (5): 1067-71.
- Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res.* 2006; 4 (4): 310-21.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SCV, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks Jr. AG, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin Jr. G, Magder LS. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (8): 2677-86.
- Dresang LT, Fontaine P, Leeman L, King VJ. Venous thromboembolism during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008; 77 (12): 1709-16.
- Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0176457.
- Figueiró-Filho E, Oliveira V. Association of recurrent abortion, fetal loss and severe preeclampsia with hereditary thrombophilias and antiphospholipid antibodies in pregnant women of central Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29 (11): 561-7.
- Figueiro-Filho EA, Oliveira VM, Coelho LR, Breda I. Serum markers of inherited thrombophilia and antiphospholipid antibodies in pregnant women with previous history of severe pre-eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34 (1): 40-6.
- Barcat D, Guérin V, Ryman A, Constans J, Vernhes JP, Vergnes C, Bonnet F, Delbrel X, Morlat P, Longy-Boursier M, Conri C. Thrombophilia and thrombosis in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (10): 1016-7.
- Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM, Del Porto F, Caccavo D, Gandolfo GM, Amoroso A. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005; 53 (3): 452-9.
- Vayá A, Santaolalia M, Micó L, Calvo J, Oropesa R, Villa P, Todoli J, Simó M, Corella D, Ricart JM. Thrombotic events in systemic lupus erythematosus. Its association with acquired and inherited thrombophilic defects. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 40 (2): 79-87.
- Manzano-Gamero V, Pardo-Cabello AJ, Vargas-Hitos JA, Zamora-Pasadas M, Navarrete-Navarrete N, Sabio JM, Jáimez-Gámiz L, Ríos-Fernandez R, Ortego-Centeno N, Ayala-Gutierrez MM, de Ramón E, Colodro-Ruiz A, Micó-Giner L, Castillo-Palma MJ, Robles-Marhuenda Á, Luna-Del Castillo JD, Jiménez-Alonso J; Spanish Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Effect of ethnicity on clinical presentation and risk of antiphospholipid syndrome in Roma and Caucasian patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2017; 7. [Epub ahead of print]
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (2): 514-21.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010; 9 (5): A299-304.
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008; 143 (3): 321-35.
- Miyakis S1, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (2): 295-306.
- Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, Rodgers GM. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol.* 2008. 2; 8: 3.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (6): 1326-31.
- Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr.* 1991; 565 (1-2): 441-6.
- Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Motta M, Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2012; 38 (2-3): J197-208.
- Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: is the whole greater than the sum of its parts? *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31 (2): 255-72.
- Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009; 36 (6): 1195-9.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (2 Pt 1): 293-9.
- Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving: Results from a Case Control Study and Literature Review. *Open Rheumatol J.* 2008; 2: 89-98.

24. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004; 104 (1): 143-8.
25. Torresan M, Machado TF, Siqueira LH, Ozelo MC, Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. The impact of the search for thrombophilia risk factors among antiphospholipid syndrome patients with thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11 (7): 679-82.
26. Adachi T. Protein S and congenital protein S deficiency: the most frequent congenital thrombophilia in Japanese. *Curr Drug Targets*. 2005; 6 (5): 585-92.
27. Padas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, Arkel YS. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (3): 497-501.
28. Hojo S, Tsukimori K, Kinukawa N, Hattori S, Kang D, Hamasaki N, et al. Decreased maternal protein S activity is associated with fetal growth restriction. *Thromb Res*. 2008; 123 (1): 55-9.
29. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199 (2): 127 e1-6.
30. De Stefano V1, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*. 2006; 135 (3): 386-91.

Recebido em 20 de Março de 2017

Versão final apresentada em 10 de Julho de 2017

Aprovado em 5 de Outubro de 2017