

Avaliação da positividade de anticorpos antifosfolipídeo em pacientes com doença hipertensiva específica da gravidez

Evaluation of antiphospholipid antibody positivity in patients with hypertensive disorders during pregnancy

Orivaldo Alves Barbosa¹, Elson José de Almeida Junior¹, Natalia Barbosa Gomes Bastos¹, Antônio Eliezer Arrais Mota Filho¹, Max Victor Carioca Freitas², José Walter Correia¹

1. Hospital Geral Cesar Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Departamento de Reumatologia do Hospital Geral Cesar Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Introdução: a doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG), possui alta prevalência, sendo importante causa de morbidade materna e fetal. A síndrome de Anticorpos Antifosfolipídeos (SAAF) é sabidamente fator de risco para DHEG; porém, em doentes sem diagnóstico prévio de SAAF, poucos estudos são feitos em relação à soroprevalência de anticorpos antifosfolipídeos na DHEG. **Objetivos:** Estimar, a partir da comparação da positividade de anticorpos antifosfolipídeos entre dois grupos de pacientes, uma possível relação causal entre estes e a presença de doença hipertensiva específica da gravidez. **Metodologia:** realizamos um estudo observacional, com puérperas diagnosticadas com DHEG, sem diagnóstico prévio de doenças autoimunes ou SAAF, dosando-se os títulos de anticorpos anticardiolipina, anti-beta2glicoproteína1 e anticoagulante lúpico em comparação com puérperas sem patologias em um hospital de ensino terciário. **Resultados:** Foram avaliadas 69 pacientes, sendo 60 pacientes com DHEG em seu espectro de gravidez, 9 pacientes em grupo de controle normal, sendo observada que a incidência de algum AFL foi 31,6% no grupo de casos e 0% no grupo controle (p=0,00). **Conclusão:** concluímos que um número importante de puérperas possuem, durante a DHEG, níveis elevados de anticorpos antifosfolipídeos. Acreditamos que essas doentes se beneficiarão de novo screening para SAAF após 12 semanas, com o objetivo de, em gravidez futura, evitar novos eventos mórbitos.

Palavras-chave: Síndrome HELLP. Anticoagulante lúpico. Gravidez. Hipertensão. Anticorpos anticardiolipina.

Abstract

Introduction: Hypertensive Pregnancy disease has a high prevalence and is a major cause of maternal and fetal morbidity. The antiphospholipid antibodies syndrome (APL) is a known risk factor for preeclampsia, however, in patients without prior diagnosis of APL, few studies are made regarding the prevalence of antiphospholipid antibodies in preeclampsia. **Objectives:** To estimate, from the comparison of the positivity of antiphospholipid antibodies in the two groups of patients, a possible causal relationship between these and the presence of preeclampsia. **Methods:** We conducted an observational study with mothers diagnosed with preeclampsia without prior diagnosis of auto-immune diseases or APL, dosing up the titles of anticardiolipin, anti-β2 -glycoprotein I and lupus anticoagulant compared to women with no conditions. **Results:** 69 patients were evaluated, 60 patients with preeclampsia in their spectrum of severity and 9 patients in the normal control group, being observed incidence of some AFL was 31.6% in the case group and 0% in the control group (p = 0,00). **Conclusion:** We conclude that a significant number of mothers have presented, during the preeclampsia, high levels of antiphospholipid antibodies, suggesting that antiphospholipid antibodies may play a pathogenic role in some women with preeclampsia.

Key words: Benefits. Autism. Physical activity.

INTRODUÇÃO

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e seu espectro de manifestações (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP), possuem, tanto por sua alta prevalência (5-7%) quanto por sua gravidade potencial, grande impacto em mortalidade materna e perinatal. Apesar disso, carecem estudos em fisiopatologia da doença e métodos de prevenção¹.

A Pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multissistêmica, caracterizada por início de nova hipertensão (pressão arterial sistólica > 140 mm/hg e/ou PAD > 90 mm/hg) e proteinúria (> 0,3 g em 24 horas ou Relação proteína /creatinina na urina >

0,3)na segunda metade da gravidez. Esta pode ser dividida em leve, grave (se pressão arterial sistólica > 160 mm/hg e/ou PAD > 110 mm/hg, proteinúria maior que 5,0 g ou sinais de lesão em órgão alvo), eclâmpsia, se presença de convulsões generalizadas em pacientes sem doença neurológica prévia e Síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia)¹.

Existem vários fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, para a ocorrência de DHEG, com destaque para as trombofilias e, especificamente, a Síndrome de Anticorpo Antifosfolipídeo (SAAF), como gerador de disfunção endotelial, isquemia

Correspondência: Orivaldo Alves Barbosa. Hospital Geral Cesar Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: orivaldo.alves.barbosa@gmail.com

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 04 Fev 2017; Revisado em: 14 Jun 2017; 11 Ago 2017; Aceito em: 14 Ago 2017

placentária e, conseqüentemente, DHEG.

A SAAF é uma doença imunomediada caracterizada pela presença de trombose venosa, arterial ou morbidade gestacional na presença de anticorpos característicos²:

1. O teste do Anticoagulante lúpico, funcional, que detecta a presença de autoanticorpos com habilidade de prolongar o tempo de formação de coágulo *in vitro* como o TPTA, o tempo diluído do veneno da víbora de Russel e, menos frequentemente, o tempo de protrombina, sendo o principal fator de risco para trombose e morbidade gestacional.

2. O Anticorpo anticardiolipina – Reage com a cardiolipina circulante, gerando risco de trombose. Tem concordância com o primeiro ensaio em 85 % dos casos, sendo considerado positivo quando aumentado em títulos moderados (acima de 40 GPL).

3. Anti-β2GP1 – A β2GP1 (apolipoproteína H) é um inibidor natural de coagulação e agregação plaquetária que atua através da ligação a fosfatidilserina, ao fosfatidilinositol e da inibição da ativação da via de contato da cascata de coagulação, considerando-se que um anticorpo anti β2GP1 estimularia um estado protrombótico.

A SAAF possui uma grande variabilidade de apresentações clínicas, desde trombozes venosas e/ou arteriais, livedo, úlceras cutâneas, doença valvar, trombocitopenia, anemia hemolítica, nefropatia, insuficiência suprarrenal, neuropatia periférica³.

Em relação à gestação, as manifestações variam desde perdas gestacionais recorrentes precoces, tardias, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP, síndrome cardiopulmonar e Síndrome de Asherson no periparto, sendo a mais comum a ocorrência de abortos de recorrência, seguido por DHEG e parto prematuro^{3,4,5,6}.

Abortos de recorrência ocorrem em cerca de 1% da população feminina adulta, sendo que em torno de 15 % são diagnosticados com SAAF. Em torno de 5-10 % das gestações complicam-se com DHEG ou insuficiência placentária, sendo, em algumas situações responsáveis por cerca de 80% dos partos pré-termos (3). Estudos isolados e caso-controle mostram presença de anticorpos antifosfolipídeos em cerca de 11 – 29 % das mulheres com pré-eclâmpsia, em relação a 5% da população feminina normal em idade fértil^{4,5}.

Em revisão de literatura com base em Pubmed usando os Termos MeSH: HELLP syndrome, anticardiolipin antibodies, antiphospholipid syndrome, não foi encontrado nenhum estudo em nosso perfil populacional estimando o percentual de soropositividade para AFL em pacientes com DHEG em seus perfis de gravidade em relação ao puerpério normal.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional seccional em um hospital terciário de ensino, com dois grupos de pacientes na gravidez e no pós-parto; o primeiro com DHEG em seus diferentes espectros de gravidade o segundo com gestações

não complicadas com DHEG, insuficiência placentária e sem histórico prévio de trombose venosa ou arterial. O objetivo é verificar a possível existência de associação causal entre a positividade de anticorpos antifosfolipídeos e a presença de doença hipertensiva na gravidez, bem como correlacionar com a gravidade de apresentação clínica da mesma.

Tanto o grupo de casos como o controle foi composto por pacientes do sexo feminino, do serviço de Obstetrícia do HGCC, que não possuíam diagnóstico prévio de SAAF ou outras doenças crônicas. Todas foram submetidas ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo explicados os riscos e potenciais benefícios da participação no estudo.

O grupo de pacientes com DHEG foi composto por 60 pacientes, com diagnóstico clínico e laboratorial de acordo com os critérios citados acima (Pressão arterial sistólica > 140 mm de Hg e/ou Pressão arterial diastólica > 90 mm/Hg com presença de proteinúria identificada pela proteinúria de 24 horas > 0,3 g). Foram excluídas pacientes com diagnóstico prévio de SAAF, colagenoses, insuficiência renal, hipertensão crônica ou trombofilias diagnosticadas. O grupo de controle foi composto por 9 doentes no puerpério imediato, sem morbidade gestacional ou doenças crônicas diagnosticadas.

O estudo foi realizado no Hospital Geral Cesar Cals de Oliveira com a aprovação prévia pelo Comitê de Ética em pesquisa com número de parecer favorável 418.963.

RESULTADOS

No estudo, foi avaliado um número total de 69 pacientes, sendo 60 pacientes com DHEG em seu espectro de gravidade (PE leve com 3 casos, PE grave com 35 casos, eclâmpsia com 4 casos e HELLP com 18 casos) e 9 pacientes em grupo de controle normal. A média de idade no grupo de casos foi 26,5 anos e no grupo controle 24,6 anos.

A incidência de algum AFL no grupo de casos foi 31,6% (19/60), sendo de 20% (7/35) no grupo de PE Grave, 55% (10/18) no de HELLP e 50% (2/4) no de eclâmpsia. A sorologia positiva foi anticardiolipina em 21% dos casos, anticoagulante circulante em 78% dos casos e Anti-β2GP1 em 42 %. No grupo controle e no de PE leve não houve positividade de anticorpos, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$).

Outros fatores de risco estatisticamente significante para DHEG em nosso grupo foi a presença de nuliparidade ($p = 0,08$), hipertensão arterial prévia ($p = 0,038$), História familiar de DHEG ($p = 0,00$). A presença de obesidade ($IMC > 25$), apesar de mais prevalente no grupo com PE grave (10 pacientes de 35), não obteve diferença estatística em relação ao grupo de controle.

DISCUSSÃO

A DHEG, em seu espectro de gravidade, e responsável por aproximadamente 75% dos partos pretermos em países

desenvolvidos, ocorrendo em torno de 2 – 8 % das gestações (1), gerando, portanto, morbidade e custos consideráveis aos serviços de saúde. Seu amplo entendimento e conhecimento de fatores de risco associados tornase, portanto, imperativo.

A literatura médica existente nos indica que, em pacientes sabidamente portadoras de SAAF, o risco de morbidade gestacional aumenta significativamente, estando em torno de 50% para eventos mórbidos (morte fetal, aborto recorrente, RCIU, DHEG), sendo indicado tratamento antitrombótico, preferencialmente com Heparina de baixo peso molecular em associação com ácido acetilsalicílico (3,6). As primeiras descrições da associação entre AFL e DHEG/morbidade

gestacional são da década de 80⁷.

Porem, existem menos estudos prospectivos com dosagem de anticorpos antifosfolídeos em pacientes com DHEG sem diagnóstico prévio de SAAF ou collagenoses. Estudos pequenos, não randomizados, mostram incidência que varia de 11 – 29%^{8,9,10,14,15} de AFL nesse perfil de pacientes (ver tabela 2), tal variação na incidência pode ser explicada por vários motivos, como a heterogeneidade dos grupos e a não padronização universal do método de pesquisa de anticorpos e anticoagulante circulante. Nosso estudo, prospectivo e de não intervenção, evidenciou presença de AFL em 31% das pacientes estudadas, número considerável e sobreponível ao da literatura vigente.

Tabela 1. Relação de Positividade de AFL em relação aos casos e controle.

| | Classificação | | | | | | Total |
|----------------|---------------|----------|------------|-------------|-----------|-------|-------|
| | Controle | Controle | PE LEVE | PE GRAVE | ECLAMPSIA | HELLP | |
| AFL Casos | | 9 | 3 | 28 | 2 | 8 | 50 |
| Positividade | | 0 | 0 | 7 | 2 | 10 | 19 |
| % de AFL | | 0,0% | 0,0% | 20% | 50% | 55% | 100% |
| Total Contagem | | 9 | 3 | 35 | 4 | 18 | 69 |

Tabela 2. Sumário de estudos de incidência de anticorpos antifosfolídeos em pacientes com DHEG

| Estudo | Caso/Controle (n) | Caso / Controle positivos (%) | P |
|------------------------|---------------------|---------------------------------|---------|
| Branch et al. [8] | 43/100 | 16/0 | < 0.001 |
| Milliez et al. [9] | 100/100 | 16/3 | < 0.01 |
| Sletnes et al. [10] | 37/40 | 19/0 | 0.004 |
| Yamamoto et al.[11] | 43/47 | 18/0 | < 0.0 |
| Allen et al. [12] | 100/100 | 11/3 | < 0.05 |
| Van Pampus et al. [13] | 345/67 | 21/7.5 | 0.016 |

Em pacientes com apresentação clínica mais grave a incidência de positividade de anticorpos foi maior, especialmente na síndrome HELLP, com incidência de 55% de AFL, sugerindo relação etiológica mais estrita destes com DHEG grave. A incidência aumentada em HELLP já havia sido descrita em estudos prévios⁵, com correlação fisiopatogênica bem definida supostamente, a hiperativacão endotelial e inflamação sistêmica secundária a fenômenos de mimetismo molecular.

A partir dos dados encontrados em nossa população, sugere-se que a presença de AFL esta relacionada à DHEG, especialmente em suas formas mais graves.

Nosso estudo, apesar de apresentar achados relevantes, possui uma serie de limitações metodológicas. O grupo controle apresenta um numero reduzido de pacientes, o que dificulta a comparação estatística com o grupo de casos. A gravidez pode estar associada a um aumento da expressão placentária de fosfolídeos, o que potencialmente gera falsos positivos na pesquisa sorológica, sendo o ideal a repetição desses

exames fora do ciclo gravídico puerperal. O modelo de estudo observacional não permite que tenhamos uma conclusão definitiva no tema.

CONCLUSÃO

Mais estudos são necessários nesta área para avaliar a real incidência de AFL nesta população para, a partir disso, gerar recomendações de triagem e prevenção secundária de eventos mórbidos maternos e fetais, com conseqüente impacto em saúde pública, custos, tempo de internamento hospitalar.

Esses achados sugerem que os anticorpos antifosfolípidicos podem desempenhar um papel patogênico em algumas mulheres com pré-eclâmpsia. Maiores estudos são necessários para estabelecer a utilidade dos testes de antifosfolípidios como marcadores de risco para pré-eclâmpsia grave e de início precoce.

Podemos concluir que, em nossa população, a incidência de AFL

está aumentada de forma significativa nas pacientes portadoras de DHEG em relação a controles de estudos prévios, com

aumento de formas graves em pacientes com sorologia positiva.

REFERÊNCIAS

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadeiszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May; 36(5):416-438. PubMed PMID: 24927294.
2. Miyakis S1, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2): 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PubMed PMID: 16420554.
3. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010 Oct; 376(9751): 1498-1509.
4. Heilmann L1, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Mar; 37(2): 141-145. doi: 10.1055/s-0030-1270341.
5. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Jun; 9(3): 219-225. PubMed PMID: 17531175.
6. Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004 Apr; 16(2): 129-135.
7. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med.* 1985 Nov; 313(21): 1322-132. doi: 10.1056/NEJM198511213132104. PubMed PMID: 3932854.
8. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr; 73(4): 541-545.
9. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, el Medjadji M, Latrous H, et al. The prevalence of auto-antibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul; 165(1): 51-56. PubMed PMID: 1853915.
10. Sletnes KE, Wisloff F, Moe N, Dale PO. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992 Feb; 71(2):112-117. doi: 10.3109/00016349209007966.
11. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, et al. Measurement of antiphospholipid antibody by WLISA using purified beta2-glycoprotein I in preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1993 Oct; 94(1):196-200. PubMed PMID: 1534358.
12. Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1996 Aug; 36(2): 81-85. PubMed PMID: 8862250.
13. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM, Büller HR. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May; 180(5): 1146-1150. PubMed PMID: 10329869.
14. Gonzalez-Echavarri C, Villar I, Ugarte A, Larrieta R, Ruiz-Iratorza G. Prevalence and significance of persistently positive antiphospholipid antibodies in women with preeclampsia. *J Rheumatol.* 2015 Feb; 42(2): 210-3. doi: 10.3899/jrheum.140737. PubMed PMID: 25512484.
15. Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Cabero-Roura L, Alijotas-Reig J. Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and anticardiolipin antibodies in different Spanish preeclampsia subsets. *Lupus.* 2012 Mar; 21(3): 257-63.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Barbosa OA, Almeida EJ Jr, Bastos NGB, Mota AEA Filho, Freitas MVC, Correia JW. Avaliação da Positividade de Anticorpos Antifosfolídeo em Pacientes com Doença Hipertensiva Específica da Gravidez. *J Health Biol Sci.* 2017 Out-Dez; 5(4): 360-363.

J. Health Biol Sci. 2017; 5(4): 360-363