

PATRÍCIA MORETTI REHDER

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES
EM GESTANTES DIABÉTICAS E OS RESULTADOS
GESTACIONAIS E PERINATAIS**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. BELMIRO GONÇALVES PEREIRA

**UNICAMP
2005**

PATRÍCIA MORETTI REHDER

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES
EM GESTANTES DIABÉTICAS E OS RESULTADOS
GESTACIONAIS E PERINATAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. BELMIRO GONÇALVES PEREIRA

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R267p

Rehder, Patrícia Moretti

Prevalência de anticorpos antifosfolípides em gestantes diabéticas e os resultados gestacionais e perinatais / Patrícia Moretti Rehder. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientador: Belmiro Gonçalves Pereira
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Gravidez de alto risco. 2. Gravidez em diabéticas. 3. Anticorpos antifosfolípídeos. 4. Diabetes Mellitus. 5. Síndrome antifosfolipídica. I. Pereira, Belmiro Gonçalves. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: PATRÍCIA MORETTI REHDER

Orientador: Prof. Dr. BELMIRO GONÇALVES PEREIRA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 30/08/2005

Dedico este trabalho...

*Ao Professor Belmiro Gonçalves Pereira
pelo exemplo profissional e pessoal,
pela confiança e pelos ensinamentos fundamentais
para a realização deste trabalho.*

*À minha família,
em especial meus pais, Djalma e Marlene,
e meus irmãos, Beto e Daniel, pelo carinho,
pela presença em decisões importantes,
compreensão de minhas ausências
e incentivo a melhorar sempre.*

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos:

Profª. Drª. Egle Cristina Couto de Carvalho. Agradeço a dedicação e orientação no trabalho, pois me ensinou e orientou em todos os momentos. Agradeço também a amizade conquistada.

A todos os docentes do departamento de Tocoginecologia da Unicamp, em especial os da disciplina de Obstetrícia, que direta ou indiretamente estiveram envolvidos neste trabalho.

A todos os docentes do departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário São Francisco, em especial ao Prof. Dr. Atílio Brisiguelli Neto, pelo incentivo à realização da pós-graduação, ao Prof. Dr. Olavo Pedroso Cezar Junior, pelo exemplo e incentivo de não desistir e ao Dr. Marcos Antonio Frangini, pela confiança e amizade.

À Universidade São Francisco, pela minha formação acadêmica e profissional.

Aos funcionários do PNE-CAISM/Unicamp, enfermagem, recepção, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogas, em especial Zoraide, Yara, Edi e Elenita.

Aos funcionários do SAME pela colaboração na fase final do trabalho.

A toda minha família que respeitou minhas ausências com compreensão e incentivo. E à minha afilhada Mayara, pelo carinho.

À Margarete, secretária da pós-graduação, pela delicadeza e ajuda no decorrer do mestrado.

Aos estatísticos Edson, Gislaine e Sirlei.

Aos funcionários do Hemocentro – Unicamp, pela coleta e dosagem dos anticorpos.

Aos Residentes de Tocoginecologia –Unicamp dos anos de 2001 a 2004, pela colaboração e amizade.

Aos residentes e acadêmicos da Universidade São Francisco pelo carinho, incentivo e compreensão.

Às secretárias da Obstetrícia, Conceição e Kátia, pelo carinho.

Aos meus amigos e amigas de tempos e os conquistados durante a batalha, pelo companheirismo, incentivo e compreensão.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	24
2.1. Objetivos do artigo 1	24
2.2. Objetivos do artigo 2	24
3. Sujeitos e Métodos.....	26
3.1. Desenho do estudo.....	26
3.2. Tamanho Amostral.....	27
3.3. Seleção dos sujeitos.....	27
3.4. Critérios de inclusão	27
3.5. Critérios de exclusão	28
3.6. Critérios de descontinuidade	28
3.7. Variáveis e Conceitos	28
3.8. Técnicas e exames.....	31
3.9. Instrumentos para a coleta de dados	31
3.10. Coleta de dados.....	32
3.11. Acompanhamento dos sujeitos.....	32
3.12. Processamento e análise dos dados.....	33
3.13. Aspectos éticos.....	33
4. Publicação.....	35
4.1. Artigo 1.....	36
4.2. Artigo 2.....	41
5. Discussão.....	59
6. Conclusões	62
7. Referências Bibliográficas.....	63
8. Bibliografia de Normatizações	73
9. Anexos	74
9.1. Anexo 1 – Identificação do sujeito	74
9.2. Anexo 2 – Ficha de coleta de dados	75
9.3. Anexo 3 – Acompanhamento das gestantes	78
9.4. Anexo 4 – Consentimento Pós-Informado.....	79
9.5. Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC Unicamp	81
9.6. Anexo 6 – Técnicas de dosagem dos anticorpos.....	83

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AAF	Anticorpos antifosfolípidos
ACL	Anticorpo anticardiolipina
AHGA	anti-hiperglicemiante oral
AIG	adequado para idade gestacional
AL	Anticoagulante Lúpico
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
Cal/Kg	calorias por quilo de peso
DRVVT	<i>Dilute Russel Viper Venom Time</i>
ELISA	<i>Enzyme Linkel Immunosorbent Assay</i>
g	grama(s)
GIG	grande para idade gestacional
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
mg	Miligrama(s)
mg/dl	miligrama(s) por decilitro(s)

ml	Mililitro(s)
mmHg	Milímetro(s) de mercúrio
PIG	pequeno para idade gestacional
%	Percentual
PNE	Pré-Natal Especializado
RN	recém-nascido
RPM	Revoluções por minuto
SAF	Síndrome Antifosfolípides
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TTPA	Tempo parcial de ativação de protrombina
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Resumo: A prevalência de anticorpos antifosfolípides em gestantes diabéticas é alta, ocasionando alterações gestacionais e perinatais. O objetivo do estudo foi diagnosticar e tratar as gestantes diabéticas com anticorpos presentes e descrever os resultados gestacionais e perinatais. Foram analisadas 56 gestantes diabéticas que deram entrada no Pré-Natal Especializado do CAISM/Unicamp, entre julho de 2003 a março de 2004. Todas as que aceitavam participar do estudo foram submetidas à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina). Se um ou outro anticorpo estivesse presente, a gestante seria tratada com AAS e Heparina. Foram caracterizados os perfis da gestante, da evolução da gestação e do recém-nascido. Foram diagnosticados anticorpos antifosfolípides em 7% das 56 gestantes e os resultados gestacionais e perinatais foram descritos. Nas gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides a duração do diabetes foi de cinco em uma das gestante e dez anos nas outras três gestantes. A idade variou entre 27 e 38 anos e uma das gestantes era primigesta, outra secundigesta e as outras

duas múltiparas. As gestantes com anticorpos antifosfolípidos, que foram tratadas, tiveram resultados gestacional e perinatal satisfatórios.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*, síndrome antifosfolípidos, gravidez em diabéticas, gestação de alto risco.

Summary

SUMMARY: The prevalence of antiphospholipid antibodies in pregnant women with pre-gestational diabetes is high, causing gestational and perinatal alterations. The purpose of this study was to diagnose and treat diabetic pregnant women with presence of antibodies and describe the gestational and perinatal results. An analysis was made of 56 diabetic pregnant women who enrolled in the pre-natal specialization at CAISM/UNICAMP, between July, 2003 and March, 2004. All the diabetic pregnant women who agreed to participate in the study had blood collected for antiphospholipid antibody dosage (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody). If any other antibodies were present, the pregnant woman would be treated with Aspirin and Heparin. The following data with reference to the pregnant woman were recorded: age, gestational age, time of diabetes mellitus duration, treatment prior to and during gestation, previous illnesses, hypertension in pregnancy, amniotic liquid index, parturition, way of giving birth, Apgar index, fetal malformation, fetal hypoglycemia and birth weight. Antiphospholipid antibodies were diagnosed in 7% of the 56 pregnant women and their gestational and perinatal results were described. In the diabetic pregnant women with antiphospholipid antibodies, the duration of the

diabetes was from five to ten years, that is to say, pregnant women with long-standing diabetes. The pregnant women with antiphospholipid antibodies ranged from 27 to 38 years of age, and some of the descriptions indicated that they had gone through a bad obstetric experience. The pregnant women with antiphospholipid antibodies, who were treated, had satisfactory gestational and perinatal results.

Key Words: Diabetes mellitus, antiphospholipid syndrome diabetes and pregnancy, high risk pregnancy.

1. Introdução

Diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica, caracterizada predominantemente por aumentos da glicemia e, secundariamente, por alterações dos vasos sangüíneos que podem causar lesões viscerais (Freinkel, 1998). Antes do advento da insulina, em 1921, gravidezes em mulheres diabéticas eram incomuns e, na maioria das vezes, acompanhada por altas taxas de mortalidade materna e fetal e neonatal. Ainda hoje, a gravidez em mulheres diabéticas constitui importante risco, pois são propensas à infecção, cetoacidose e hipertensão arterial. Também são complicações freqüentes abortamentos espontâneos, malformações fetais e mortalidade perinatal. Quando a doença é de longa duração, está associada à vasculopatia, agravando os prognósticos materno e fetal (Carpenter e Counstan, 1982; Kilvert et al., 1993; Counstan e Carpenter, 1998; Dias, 1999; Hawthorne e Modder, 2002; Anonymons, 2005).

No estudo de Priscila White em 1949, a mortalidade materna em gestantes diabéticas era cerca de seis vezes maior que na população geral de grávidas. O óbito intra-uterino e as malformações fetais eram determinados por alterações

metabólicas, principalmente a hiperglicemia, a hipoglicemia e a cetoacidose. Porém, nas últimas décadas, com o melhor controle dos níveis glicêmicos juntamente com a monitorização do feto e cuidados intensivos ao recém-nascido, a morbidade perinatal reduziu-se de 65% para 2,2% a 7,9% (Pedersen e Molsted-Pedersen, 1965; Soler et al., 1976; Gabbe et al., 1977; Landon e Gabbe, 1992; Pereira, 1992; Schwartz et al., 1994; Rudge et al., 1995; Nordeström et al., 1998; Moore, 1999).

Os fetos e recém-nascidos das gestantes diabéticas apresentam uma série de complicações determinadas pelas alterações do metabolismo e, em parte, pelas alterações vasculares (Diamond et al., 1985; Amigo e Khamasha, 2000). Com o melhor controle do metabolismo materno foi possível o controle do metabolismo fetal e, portanto, a melhora dos resultados gestacionais (Counstan e Carpenter, 1998; Clausen et al., 2005).

A despeito do melhor controle metabólico que se conseguiu em décadas recentes, a morbidade e mortalidade perinatais não têm apresentado reduções significativas. Nos dias atuais, a morbidade perinatal na gestante diabética é de 3,1%, cerca de quatro vezes maior que a da população geral que está em torno de 0,75% (Jesen et al., 2005).

Em relação à mortalidade materna em gestantes com diabetes, o declínio foi tão acentuado que esta condição deixou de ser importante nas estatísticas de morte materna. Porém, a morbidade associada ao diabetes continua sendo um problema freqüente. No diabetes pré-gestacional, por exemplo, são freqüentes a pré-eclâmpsia, hipertensão arterial e a infecção urinária e, mais raramente, os distúrbios

metabólicos (Kilvert et al., 1993; Coustan e Carpenter, 1998; Dias 1999; Hawthorne e Modder, 2002; Anonyms, 2005). Já no diabetes gestacional estes eventos são mais raros, porém mais frequentes que na população geral (Schwartz et al., 1994; Rudge et al., 1995; Lepercq et al., 2001; Sweeney e Brown, 2001; Vaarasmaki et al., 2002a; Clausen et al., 2005; Crowther et al., 2005; Jensen et al., 2005).

No diabetes pré-gestacional de longa duração, a incidência de vasculopatia é frequente; portanto estas mulheres apresentam risco de desenvolver pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, óbito perinatal ou baixo peso ao nascer. Os recém-nascidos destas gestantes podem apresentar hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e anomalias congênitas (Diamond et al., 1985; Landon e Gabbe, 1992; Morgan et al., 1994; Nordström et al., 1998; Rudge et al. 2000; Sibai et al., 2000; Scholl et al., 2001; Vaarasmaki et al., 2002b).

Há muito se sabe que o tempo de evolução do diabetes tem relação direta com a ocorrência de doença vascular associada e maus resultados na evolução da gestação. Desde os relatos de White em 1949 e Pedersen e Molsted-Pedersen em 1965, definiram-se critérios prognósticos para o diabetes na gestação, tendo como principais critérios a duração da doença e a associação com lesões vasculares (White, 1949; Pederson e Molsted-Pedersen, 1965).

Entender a fisiopatologia da maior prevalência de complicações em diabéticas metabolicamente bem controladas permanece um desafio a ser resolvido. A associação com alterações vasculares, mais frequentes nestas gestantes (Amigo e Khamasha, 2000), pode ser uma explicação. Entretanto, o diagnóstico destas

alterações, em sua fase inicial, pode ser muito difícil. Uma possível forma de detecção pode ser a pesquisa dos anticorpos antifosfolípides.

Há relatos na literatura de que a presença de alta morbidade materno-fetal em gestantes diabéticas pode estar relacionada, não apenas às alterações metabólicas da doença ou à vasculopatia, mas à presença de anticorpos antifosfolípides (Boddi et al., 1996; Palomo et al., 2005).

A combinação de anticorpos antifosfolípides associados e eventos clínicos, tais como a trombose vascular e as complicações gestacionais - pré-eclâmpsia, aborto de repetição, restrição de crescimento intra-útero e óbito fetal -, caracterizam a síndrome antifosfolípides (SAF) (Triplett et al., 1992; Best et al., 2000; Uszynski e Uszynski, 2002; Kdous et al., 2005).

A síndrome antifosfolípides foi descrita pela primeira vez por Hughes, 1986, e consistia em trombose arterial e/ou venosa, coombs direto positivo, trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, como óbito fetal e abortos de repetição. Esta síndrome foi dividida em primária e secundária, conforme sua combinação ou não com outras entidades clínicas, como lúpus erimatoso sistêmico (Hughes et al., 1986; Asherson e Cervera, 1994). Os eventos trombóticos costumam surgir em pacientes jovens como acidente vascular cerebral trombóticos ou trombose periférica arterial ou venosa, que apresentam níveis constantemente elevados de anticorpos antifosfolípides (AAF). Altos níveis de AAF da classe IgG são considerados fator de risco para trombose (Hadi e Treadwell, 1990;

Benifla et al., 1992; Molta et al., 1993; Rossi e Costa, 1993; Manzanares et al., 1996; Galtier-Dereure et al., 1998; Arvieux e Hachulla, 2002).

A SAF na gestação está associada à ocorrência de pré-eclâmpsia precoce, eventos trombóticos na gestação e puerpério, e perdas gestacionais (Lockshin et al., 1990; Wilson et al., 2001). Por outro lado, a presença de anticorpos antifosfolípides, por si, já pode estar associada à ocorrência de eventos desfavoráveis na gestação.

A incidência de AAF em gestantes normais varia de 0% a 22% (Triplett et al., 1992). Uma revisão de literatura apresenta as prevalências de AAF em diferentes populações: 5,3% entre as pacientes obstétricas normais, 37% em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, 28% em mulheres com aborto espontâneo recorrente (Kanerla e Vishwanathan, 1999). Em gestantes com diabetes, incluindo 35 gestantes, a prevalência de anticorpos antifosfolípides foi de 34% (Boddi et al., 1996). Por outro lado, Palomo em 2005, relatou que esta prevalência foi de 14% em diabéticas pré-gestacionais.

As teorias sobre a formação desses anticorpos antifosfolípides são várias. Alguns autores sugerem que um dano na estrutura lipídica da membrana expõe à formação de anticorpos (Canoso et al., 1987), outros sugerem que a ativação policlonal dos linfócitos B e uma origem multifatorial seriam os principais responsáveis pela formação destes anticorpos (Gleicher, 1992; Molta et al., 1993).

Os níveis dos AAF podem variar com o decorrer da gestação, sendo que no início os índices encontram-se mais elevados; em algumas pacientes os níveis são persistentemente elevados e em outras eles flutuam durante a gravidez (Hughes et al., 1986; Lockshin et al., 1990; harris et al., 1997; Levi, 1996; Erkan et al., 2002; Chamley, 2002; Uszynski e Uszynski, 2002). Pacientes com níveis persistentes elevados têm maiores riscos de complicações (Out et al., 1992) e a ascensão, durante a gestação, parece estar relacionada com o pior prognóstico gestacional (Kwak et al., 1994).

Na fisiopatologia da insuficiência ou infarto placentário, visto quando há presença dos AAF, a produção de trombina está aumentada por redução na produção de prostaglandina (Triplett et al., 1992) ou resposta diminuída da liberação de prostaciclina pela estimulação da trombina (Silveira e Espinoza, 1992). As células endoteliais metabolizam o ácido aracdônico via ciclogênase para prostaglandina. As plaquetas, ao contrário, metabolizam o ácido aracdônico em tromboxano A₂. A prostaciclina é uma potente vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetária, enquanto o tromboxano tem efeitos opostos. Portanto, a diminuição da prostaciclina predisporia à trombose via agregação plaquetária e vasoconstrição (Triplett et al., 1992; Goel, 1998; Drouet, 2001).

Foram sugeridos outros mecanismos para alterações placentárias, tais como fibrinólise diminuída e redução da antitrombina III (Inbar et al., 1993), mas o que é comum e consistente nos dois mecanismos é a diminuição da proteína C (Triplett et al., 1992). A proteína C é ativada na membrana endotelial pela formação de um complexo entre a trombina e uma glicoproteína de membrana

chamada trombomodulina. Esta reação é dependente de fosfolípidos e cálcio, sendo que os AAF podem impedi-la. A placenta é rica em trombomodulina (Triplett et al., 1992). A deposição de imunocomplexos ou a ligação direta dos anticorpos pode iniciar as alterações inflamatórias nos vasos decíduais, mas um mecanismo mediado por células “T” também pode ser importante, sendo os anticorpos do soro marcadores de tal atividade (Enlerdsson et al., 1993).

Em placentas de gestantes com AAF foram relatados trombose, necrose extensa e infarto (De Wolf et al., 1982; Out et al., 1992; Inbar et al., 1993; Wilson et al., 2001). As biópsias realizadas em placentas de mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico e de AAF mostram vasculite das artérias espiraladas, infiltrados inflamatórios perivasculares, decíduite (Erlendsson et al., 1993) e hipertrofia da camada média (Barros, 1994).

A pré-eclâmpsia de instalação precoce tem sido associada à presença de AAF. Em 43 gestantes com pré-eclâmpsia grave, previamente às 34 semanas de gestação, 16% tinham elevação significativa de AAF. Destas pacientes, três sofreram complicações periparto importantes como infarto cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda (Branch et al., 1985; Branch et al., 2000).

Dado que os AAF são, em geral, da classe IgG, a passagem placentária pode ocorrer precocemente, podendo estar associada a complicações no recém-nascido. Sheridan-Pereira et al. 1998 descreveram um caso de trombose aórtica no recém-nascido de uma paciente portadora de AAF. A perda fetal ou três ou mais abortos em mulheres com AAF excedem a 60% (Branch et al., 1992).

Pouco se sabe a respeito da associação dos anticorpos antifosfolípidos em gestantes com diabetes em relação à evolução da gestação, parto, puerpério e resultados perinatais. É possível que aos efeitos do diabetes se somem aqueles decorrentes da presença de tais anticorpos.

A presença dos anticorpos antifosfolípidos em diabéticas aumenta o risco de infartos placentários devido à formação de microtrombos ou agregação plaquetária, levando a maior probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino. Estes relatos são descritos com maior frequência em pacientes diabéticas de longa duração, que provavelmente já apresentam comprometimento vascular como nefropatia ou doenças oclusivas vasculares cerebrais (Triplett et al., 1992; Manzanares et al., 1996; Galtier-Dereure et al., 1998).

Alguns estudos têm mostrado que diabéticas com vasculopatia e a presença de AAF apresentam maior incidência de tromboembolismo, aborto recorrente e lúpus eritematoso sistêmico. Em grávidas com diabetes foram relatados casos de restrição do crescimento intra-uterino, sendo isto associado ao fato de os AAF causarem infartos vasculares, deteriorando a função placentária (Best et al., 2000). A presença desses AAF em gestantes diabéticas aumenta a morbidade materna e fetal, pois estas gestantes têm maior chance de desenvolver hipertensão da gestação, restrição de crescimento intra-uterino e morbidade perinatal (Van Asseche et al., 1993; Boddi et al., 1996).

As alterações metabólicas e vasculares responsáveis pela morbidade materno-fetal poderão ser reduzidas nas gestantes diabéticas se o diabetes

estiver controlado desde a fase pré-concepcional e, possivelmente, se a presença de anticorpos antifosfolípidos for diagnosticada e tratada.

Todos os autores estudados sugerem o tratamento com anticoagulação para as gestantes diabéticas portadoras de AAF (Boddi et al., 1996; Galtier-Dereure et al., 1998; Noble et al., 2005; Palomo et al., 2005).

A terapia a ser realizada em gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípidos - além da já conhecida para o diabetes como dieta, exercícios e/ou insulinoterapia - seria a associação de heparina ao ácido acetilsalicílico, que foi utilizada pela primeira vez em 1984 (Lubbe et al., 1984). Assim, obtém melhor fluxo sanguíneo em artérias uterinas, diminuindo o risco de a gestante desenvolver pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e, conseqüentemente, diminuição da morbidade perinatal (Branch et al., 1992; Durig et al., 1999; Huang et al., 2001; Venkat-Raman et al., 2001; Nash et al., 2003).

A heparina não ultrapassa a barreira placentária e provavelmente não atinge o feto (Triplett et al., 1992; Chamley, 2002). Estudos em cobaias sugerem melhores resultados com o uso de heparina de baixo peso molecular, cuja ação é de inibir a ligação aos fosfolípidos. No ELISA, isto aparentemente ocasiona uma interação entre a heparina e os anticorpos antifosfolípidos, inibindo a ação destes (Inbar et al., 1993; McIntyre et al., 1993), enquanto o ácido acetilsalicílico, por sua vez, promove a inibição seletiva da síntese de tromboxano A₂, prevenindo a trombose de pequenas veias (Triplett et al., 1992).

A dosagem terapêutica sugerida para o tratamento inclui o ácido acetilsalicílico em baixas doses de 80mg em 24 horas, e a heparina de baixo peso molecular 10.000 UI de 12 em 12 horas ou a heparina de alto peso, pois seu custo é menor (Silveira e Espinoza, 1993; Uszynski e Uszynski, 2002; Carta et al., 2005; Noble et al., 2005). Com este tratamento, juntamente com o controle habitual do diabetes, declinaria ainda mais a morbidade materno-fetal destas gestantes.

Existem poucos relatos de literatura avaliando a associação dos anticorpos antifosfolípides entre gestantes portadoras de diabetes mellitus. Os trabalhos disponíveis referem-se ao diabetes pré-gestacional do tipo 1 ou 2, com ou sem complicações vasculares. As prevalências citadas variam entre 14% (Palomo et al., 2005) e 34% (Boddi et al., 1996; Galtier-Dereure et al., 1998). Não foram encontrados relatos na literatura sobre a prevalência destes anticorpos entre diabéticas gestacionais.

Assim, desenhou-se um estudo prospectivo de prevalência exploratória e descritiva para avaliação da presença de AAF entre as gestantes com diabetes gestacional ou pré-gestacional.

2. Objetivos

2.1. Objetivos do artigo 1

2.1.1. Objetivo geral

Estudar a literatura pertinente na associação da presença de anticorpos antifosfolípidos em gestantes com *diabetes mellitus*.

2.2. Objetivos do artigo 2

2.2.1. Objetivo geral

Identificar a prevalência de anticorpos antifosfolípidos em gestantes diabéticas e descrever os casos positivos.

2.2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de anticorpos antifosfolípidos em gestantes com *diabetes mellitus*.

- Avaliar a prevalência de anticorpos antifosfolípides em diabéticas pré-gestacionais.
- Caracterizar o perfil das gestantes e os resultados gestacionais em gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides.
- Descrever os resultados gestacionais e perinatais em mulheres diabéticas sem anticorpos antifosfolípides.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

- Artigo 1

Revisão de literatura nacional e internacional pertinente para prevalência de anticorpos antifosfolípides em gestantes com *diabetes mellitus*.

- Artigo 2

Estudo prospectivo de prevalência exploratória e descritiva de anticorpos antifosfolípides em gestantes com *diabetes mellitus* realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no Ambulatório de Pré-Natal Especializado, no período de julho de 2003 a março de 2004.

3.2. Tamanho Amostral

Segundo Boddi et al. (1996), a prevalência de anticorpos antifosfolípidos nas gestantes com *diabetes mellitus* é de 34%.

A prevalência de uma complicação perinatal quando presente ACL é de 48,6% e quando ausente, no máximo 7,9% (Landy et al., 1992).

Esperando encontrar duas ocorrências de ausência de ACL para cada ocorrência de presença de ACL, um tamanho amostral que permite detectar uma diferença significativa entre estas prevalências foi estimado em 56 casos, segundo uma probabilidade de erro tipo I de 5% e uma probabilidade de erro tipo II de 20%.

3.3. Seleção dos sujeitos

Foram selecionadas 56 gestantes com *diabetes mellitus* no momento da primeira consulta no Pré-Natal Especializado (PNE) do CAISM/Unicamp entre julho de 2003 e março de 2004.

3.4. Critérios de inclusão

Foram incluídas todas as gestantes diabéticas que cumpriram as seguintes condições:

- Ingressar no pré-natal com até 20 semanas de gestação.
- Aceitar participar do estudo.

3.5. Critérios de exclusão

Nenhuma gestante foi excluída do estudo.

3.6. Critérios de descontinuidade

Nenhuma gestante foi descontinuada do estudo.

3.7. Variáveis e Conceitos

3.7.1. Variáveis independentes

- *Anticorpos antifosfolípides (AAF)*: são imunoglobulinas que reagem contra fosfolípide de membrana carregado negativamente (Triplett et al., 1992). Os principais AAF relacionados às complicações obstétricas são a anticardiolipina (ACL) e o anticoagulante lúpico (ACGL).
- *Anticorpo anticardiolipina (ACL)*: é um fosfolípide carregado negativamente, medido por radioimunoensaio e definido como: altamente positivo, fracamente positivo e negativo. Classificado como presente (altamente positivo e fracamente positivo) ou ausente (negativo).
- *Anticoagulante lúpico (ACGL)*: imunoglobulina policlonal que interfere com testes de coagulação fosfolípide-dependentes definido como altamente positivo, fracamente positivo e negativo. Classificado como presente (altamente positivo e fracamente positivo) ou ausente (negativo).

3.7.2. Variáveis descritivas

3.7.2.1 Maternas

- *Hipertensão arterial crônica*: hipertensão persistente anterior à gravidez ou a 20ª semana de gestação, e que se mantém após o puerpério – Classificado como presente ou ausente.
- *Hipertensão gestacional*: é o aparecimento de hipertensão na gravidez ou no início do puerpério, sem proteinúria, em mulheres previamente normotensas, e que desaparece até 12 semanas após o parto. Classificado como presente ou ausente.
- *Índice de líquido amniótico*: Avaliado pelo ultra-som como a soma dos valores da profundidade vertical das maiores bolsas nos quatro quadrantes do útero. Os valores são expressos em milímetros. Classificação do em: Polidrâmnio - de 181 a 250; Normal - de 81 a 180; Oligohidrâmnio - de 51 a 80 (Phelan et al., 1987).

3.7.2.2 Fetais

- *Peso do recém-nascido*: peso do recém-nascido ao nascimento e nas primeiras horas de vida, aferidos em gramas.
- *Adequação de peso para idade gestacional*: feita de acordo com a curva de Lubchenko. Classificados em: Pequeno para idade gestacional (PIG) - peso ao nascimento inferior ao 10º percentil; Adequado para idade gestacional (AIG): peso ao nascimento entre o 10º e o 90º ; Grande para idade gestacional (GIG): peso superior ao 90º percentil (Bathaglia e Lubchenko, 1963).
- *Sofrimento fetal Agudo*: Avaliado durante o trabalho de parto, medido pela presença de desacelerações tardias ou persistentes da frequência

cardíaco-fetal, relacionada ou não às contrações uterinas.- Classificado como: presente ou ausente.

- *Morbidade neonatal*: Alguma alteração no recém-nascido que altere sua evolução podendo ser, por exemplo: hipoglicemia; síndrome de desconforto respiratório; hipocalcemia, etc.

3.7.3. Variáveis de controle

Serão consideradas variáveis de controle:

- *Tipo de diabetes mellitus*: Diabetes tipo 1 – deficiência absoluta de insulina (imunológica ou idiopática); Diabetes tipo 2 – resistência à insulina / deficiência relativa de insulina; Diabetes gestacional (ADA, 2004). Classificação: Pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) ou gestacional (diagnosticado na gestação).
- *Tempo de evolução da doença* – referida pela paciente após ser perguntada sobre o tempo de duração da doença, aferido em anos.
- *Idade materna*: idade da gestante, em anos completos, informada em consulta ao pré-natal.

3.7.4. Variáveis gestacionais

Consideram-se descritivas as variáveis que definem as características do grupo de estudo.

- *Número de gestações*: número de vezes que a mulher relatou ter engravidado.
- *Paridade*: número de partos vaginais ou cesáreas relatado pela paciente.

- *Número de filhos vivos*: quantos filhos vivos a paciente relatou, na primeira consulta ao pré-natal.

3.8. Técnicas e exames

Para a identificação laboratorial dos AAF foi utilizada a técnica Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) para pesquisa do ACL, com soros de referência tanto para IgG quanto para IgM. Para a dosagem do ACGL foi utilizado um teste do veneno de víbora "Russel" que, diluído, ativa diretamente o fator X e por esta razão. É um teste mais específico para ACGL do que o TTPA, já que não é afetada por deficiência ou inibidores direcionados contra os fatores da via intrínseca.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Hemostasia de Rotina e Pesquisa do Hemocentro da Unicamp.

As técnicas laboratoriais utilizadas foram descritas no Anexo 1.

3.9. Instrumentos para a coleta de dados

Os dados foram coletados e arquivados em uma ficha proposta para o estudo, na qual constou um número de identificação da gestante, independente do registro hospitalar (Anexo 2). Foram coletados dados necessários para o estudo no momento da primeira consulta (Anexo 3). O seguimento da gestante foi descrito em uma ficha de acompanhamento, a cada consulta do pré-natal (Anexo 4).

3.10. Coleta de dados

As gestantes diabéticas que preencheram os critérios necessários para a admissão no estudo, e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5), foram submetidas a uma entrevista inicial. Na segunda consulta ao pré-natal, foram submetidas à coleta de sangue (4ml) por punção venosa, para dosagem dos anticorpos antifosfolípides. A punção foi realizada pelo técnico do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da Unicamp. No soro de cada gestante foram dosados os anticorpos antifosfolípides; se presente, a gestante era tratada e todos os resultados gestacionais e perinatais descritos. As gestantes foram acompanhadas pela pesquisadora a cada consulta ao pré-natal, que coletou os dados clínicos necessários para o estudo. Os dados referentes à via de parto e complicações gestacionais foram coletados da ficha obstétrica e colocados em Anexo 3. A evolução do recém-nascido foi coletada do prontuário descrito pelo pediatra.

3.11. Acompanhamento dos sujeitos

O acompanhamento das gestantes foi realizado em consulta pré-natal de rotina com acompanhamento mensal até a 35^a.semana, quinzenal até a 37^a. semana e semanal até o parto, exceto para pacientes com glicemias alteradas, que necessitaram de internação e acompanhamento mais freqüente. No acompanhamento das gestantes foram avaliados: peso, pressão arterial, altura uterina, controle glicêmico, ecografia. Para a avaliação do peso fetal, índice de

líquido amniótico e malformações. Após o parto foram coletados os dados a partir da ficha obstétrica e os dados do recém-nascido foram obtidos do prontuário. Esses dados foram descritos em uma ficha elaborada para o estudo (Anexo 3). Quando as gestantes se ausentavam da consulta do pré-natal, a pesquisadora entrava em contato por telefone.

3.12. Processamento e análise dos dados

Os dados da ficha identificados por um número, foram inseridos em programa e estruturados por um banco de dados Epi Info versão 6.0 4b. Os dados tiveram dupla digitação, para identificação e posterior correção de possíveis erros. Os dados foram descritos segundo a presença ou ausência de AAF. Devido à baixa prevalência encontrada de AAF, não foi possível análise estatística de associação.

Para análise estatística foram calculados a prevalência e intervalo de confiança a 95% dos AAF para o total das gestantes com diabetes e depois para as pré-gestacionais.

3.13. Aspectos éticos

Para este estudo foram seguidas as orientações da Declaração de Helsinque (52ª Assembléia Geral. Escócia, 2000) e da Resolução 196/96 (Conselhos Nacionais de Saúde, 1996). Foi garantido o sigilo da fonte das informações. Para isto, uma vez obtidas todas as informações, cada voluntária

foi identificada apenas por um número. As mulheres que aceitaram participar do estudo foram informadas que não obteriam qualquer benefício.

Inicialmente, a gestante foi convidada a participar e recebeu informações sobre o estudo. Foram respondidas suas perguntas e esclarecidas as dúvidas. Após, foi solicitada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4). Caso tivesse dificuldade para ler, foi lido para ela. Após, a pesquisadora solicitou a assinatura das duas cópias e foi entregue uma para a mulher.

O estudo foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa do CAISM e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp (442/2002).

4. Publicação

Artigo 1 – Síndrome Antifosfolípide e *Diabetes Mellitus* na Gestação.

Artigo Publicado: Revista de Ciências Médicas, Campinas, 13(1): 65-9, Jan./Mar 2004.

Artigo 2 - Prevalência de Anticorpos Antifosfolípidos em Gestantes Diabéticas e os Resultados Gestacionais e Perinatais

Redigido de acordo com as normas editoriais da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, a ser enviado para publicação.

4.1. Artigo 1

REVISÃO

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE E *DIABETES MELLITUS* NA GESTAÇÃO

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND DIABETES MELLITUS IN PREGNANCY

Patrícia Moretti REHDER¹
Belmiro Gonçalves PEREIRA²
Egle Cristina COUTO²
Renata Zaccaria SIMONI²
Ricardo BARINI²

RESUMO

O *diabetes mellitus* é uma doença metabólica que, quando presente em mulheres grávidas, cursa com maior risco materno e fetal, tanto em casos de diabetes gestacional como pré-gestacional. A síndrome antifosfolípide consiste na presença de anticorpos antifosfolípides e complicações clínicas, com pior prognóstico gestacional e maior número de perdas fetais. A associação do *diabetes mellitus* com a síndrome antifosfolípide é freqüente. A presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes diabéticas é alta, podendo aumentar o risco de doenças oclusivas vasculares, ocasionando maior morbidade materno-fetal. Desta forma, destacamos a importância da propedêutica diagnóstica da síndrome antifosfolípide em gestantes diabéticas que forem admitidas ao pré-natal, pois se os anticorpos estiverem presentes, as gestantes deverão ser tratadas de forma a evitar o comprometimento da vitalidade materna e fetal.

Termos de indexação: *diabetes mellitus*, diabetes gestacional, tromboembolismo, síndrome antifosfolipídica.

¹ Mestranda em Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

² Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, 13083-930, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/ Correspondence to: B. G. PEREIRA

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease associated with maternal and fetal risks during pregnancy. The antiphospholipid syndrome, in the concomitant presence of phospholipids antibodies and clinical complications, leads to poor gestational prognosis and fetal loss. The association between diabetes mellitus and APS is frequent. APS is often found in diabetic pregnant women, thus increasing the risk of thrombosis and maternal-fetal morbidity. Therefore, during prenatal care of diabetic women, the early detection of APS is of utmost importance. Its presence demands adequate treatment that should be instituted to avoid compromising maternal and fetal vitality.

Index terms: diabetes mellitus, diabetes gestacional, antiphospholipid syndrome, thromboembolism.

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma doença metabólica que se caracteriza, predominantemente, por aumentos da glicemia e, secundariamente, por alterações dos vasos sangüíneos que podem causar lesões viscerais¹. Antes do advento da insulina, em 1921, a gravidez em mulheres diabéticas era incomum, acompanhada por altas taxas de mortalidade materno-fetal. A gravidez em mulheres diabéticas constitui importante risco materno, pois as diabéticas são mais propensas às infecções, episódios de cetoacidose e hipertensão; também são complicações freqüentes: abortamentos espontâneos, malformações fetais e mortalidade perinatal. Quando a doença é de longa duração está associada a vasculopatia, com grave prognóstico materno-fetal^{2,3}.

White⁴, em 1937, demonstrou que a mortalidade materna era cerca de seis vezes maior nas gestantes diabéticas do que na população geral de grávidas. As mortes e as malformações fetais eram determinadas pelas alterações metabólicas fetais. Portanto, a morbidade perinatal era o principal problema da gravidez complicada por esta doença. Então, o melhor controle das concentrações plasmáticas de glicose maternas influenciou o declínio da mortalidade neonatal de 65,0% para 2,2% a 7,9% nos dias atuais^{4,5}.

Quando o *Diabetes Mellitus* ocorre durante a gravidez, isto é, a intolerância à glicose ocorre na gestação ou é diagnosticada neste período, é denominado *diabetes mellitus* gestacional. A incidência de *diabetes mellitus* gestacional é em torno de 15%, que corresponde à mesma freqüência encontrada na população geral de diabetes tipo II. Mulheres com diabetes gestacional podem apresentar glicemia de jejum normal, precisando ser submetidas à sobrecarga de glicose para o diagnóstico⁶.

As gestantes com *diabetes mellitus* gestacional, sem hipertensão, têm maior incidência de macrosomia fetal, toco-traumas e maior incidência de cesarianas. O controle dos níveis glicêmicos nestas pacientes é mais fácil, e isto pode estar relacionado à falta de complicações vasculares e/ou renais. Conseqüentemente, o número de óbitos perinatais e a ocorrência de malformações são menores^{7,8}.

No diabetes pré-gestacional a incidência de vasculopatia é mais freqüente. Portanto estas mulheres apresentam maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia, restrição ao crescimento fetal e partos prematuros, com maior freqüência óbitos perinatais ou baixo peso ao nascer. Os recém-nascidos podem apresentar mais hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e anomalias congênitas nestas gestantes^{9,10}.

ASSOCIAÇÃO DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES E DIABETES MELLITUS

Esta alteração vascular, em gestantes diabéticas, permanece inexplicada; não existem descrições na literatura se isto também ocorre ou surge em gestantes cujo diabetes aparece na gestação, embora um aumento da frequência de anticorpos antifosfolípides já tenha sido reportado em pacientes diabéticas, o que poderia explicar a presença de pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e oligohidramnio em gestantes diabéticas¹¹.

Segundo Boddi¹², a prevalência do anticorpo anticardiolipina e anticoagulante lúpico em gestantes com *diabetes mellitus* gestacional e pré-gestacional é de 34%¹². A presença destes anticorpos antifosfolípides em diabéticos pode aumentar o risco de doença oclusiva vascular. Outros relatos têm descrito que a prevalência é maior em pacientes diabéticas pré-gestacionais, pois este fato é relatado em pacientes diabéticos tipo I com nefropatia e presença de anticorpos antifosfolípides. Provavelmente estes pacientes apresentam anormalidades de coagulação e angiopatia¹³.

Os anticorpos antifosfolípides são imunoglobulinas que reagem contra fosfolípides de membrana carregados negativamente¹⁴. Os anticorpos antifosfolípides, quando presentes em gestantes, levam ao aumento da pressão arterial pelo estímulo antigênico do endotélio. Quanto às complicações neonatais, como os anticorpos antifosfolípides geralmente são da classe IgG, a passagem placentária pode ser antecipada, podendo ocorrer trombose clínica em recém-nascidos destas gestantes. Os principais anticorpos antifosfolípides são anticardiolipina (ACL), antifosfatidilinosol, antifosfatidilserina, antifosfatidilglicerol, antifosfatidiletanolamina e antiácido fosfatídico, além do anticoagulante lúpico (AL)¹⁵.

A síndrome antifosfolípide (SAF) consiste na presença dos anticorpos antifosfolípides e manifestações clínicas como trombose arterial ou

venosa, perdas fetais, abortos recorrentes ou trombocitopenia^{16,17}. É uma causa bem conhecida de hipercoagulabilidade e tem múltiplas manifestações, sendo divididas em primárias ou secundárias, quando associadas a doenças auto-imunes, como o *diabetes mellitus* tipo I¹⁸.

Os títulos de anticorpo anticardiolipina podem variar durante a gestação e sua ascensão parece estar relacionada com pior prognóstico gestacional. A detecção do anticorpo anticardiolipina e do anticoagulante lúpico parece ser significativamente maior no primeiro trimestre da gestação em mulheres que tem síndrome antifosfolípide¹⁹. As perdas fetais, do segundo e terceiro trimestre, têm sido relacionadas à reação imunológica dos anticorpos antifosfolípides com antígenos localizados no trofoblasto ou endotélio vascular das artérias espiraladas. A eliminação do ativador do anticoagulante placentário causa trombose local, infartos placentários e redução de oxigenação fetal^{20,21}.

O anticoagulante lúpico é uma imunoglobulina policlonal que interfere com um ou mais testes de coagulação fosfolípide-dependentes, como o tempo de tromboplastina parcialmente ativado e o tempo de protrombina^{14,22}. Pacientes com anticoagulante lúpico persistentemente elevado têm alto risco para eventos trombóticos venosos e/ou arteriais ocasionando perdas gestacionais, não sendo raras as complicações que levam à prematuridade ou à restrição de crescimento intra-uterino^{13,23}.

Alguns estudos têm mostrado que pacientes diabéticas com vasculopatia e a presença de anticorpos antifosfolípides apresentam maior incidência de tromboembolismo, aborto recorrente e lúcido reticular. Em grávidas com diabetes foram relatados casos de restrição do crescimento intra-uterino sendo isto associado ao fato dos anticorpos antifosfolípides causarem infartos vasculares deteriorando a função placentária²⁴. A presença desses anticorpos anticardiolipina em gestantes diabéticas aumenta a morbidade materna e fetal, pois estas gestantes têm maior chance de desenvolver a hipertensão da gestação, a restrição

de crescimento intra-uterino e a morbidade perinatal¹².

Estas alterações metabólicas e vasculares responsáveis pela morbidade materno-fetal poderiam ser reduzidas nas gestantes diabéticas, se o diabetes estivesse controlado desde a fase pré-concepcional, ou fosse diagnosticado quando gestacional, e se o anticorpo antifosfolípide estiver presente, será tratado juntamente com o controle do diabetes.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

As gestantes diabéticas com a presença de anticorpos antifosfolípidos além da já conhecida terapia para o diabetes com dieta, exercícios e/ou insulino-terapia, também será tratada a síndrome antifosfolípide, diminuindo morbidade materno-fetal destas gestantes. O tratamento da síndrome antifosfolípide que apresenta melhores resultados gestacionais e perinatais seria a heparina associada à aspirina, realizada pela primeira vez em 1984²⁵. Esta associação ocasiona melhor fluxo sanguíneo em artérias uterinas, diminuindo o risco da gestante desenvolver pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e conseqüentemente diminuição da morbidade perinatal^{26,27}. A heparina não ultrapassa a barreira placentária e provavelmente não atinge o feto^{13,21}. Estudos em animais de experimentação sugerem melhores resultados com o uso de heparina de baixo peso molecular. Sua ação é de inibir a ligação aos fosfolípidos, o que aparentemente ocasiona uma interação entre a heparina e os anticorpos antifosfolípidos inibindo a ação destes^{28,29}. A aspirina, por sua vez, promove a inibição seletiva da síntese de tromboxano A₂, prevenindo a trombose de pequenas veias¹³.

A dosagem terapêutica sugerida seria a aspirina em baixas doses, 80mg em 24 horas, associada a heparina de baixo peso molecular 40mg por dia. A heparina sódica poderá ser utilizada na impossibilidade do uso da heparina de baixo peso molecular devido ao seu alto custo. O tratamento

será introduzido com a presença de um dos anticorpos, anticoagulante lúpico ou anticorpo anticardiolipina, e mantido até o término da gestação, mesmo se os índices dos anticorpos diminuïrem. É necessário o controle mensal da contagem de plaquetas. Com o tratamento da síndrome antifosfolípide juntamente com o controle habitual do diabetes será possível reduzir ainda mais a morbidade materno-fetal destas gestantes e seu tratamento.

Há, porém, que se considerar que o diagnóstico de síndrome antifosfolípide em diabéticas e seu necessário tratamento vai, provavelmente, estar associado a um certo desconforto para a gestante, abrindo uma nova linha de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Freinkel N. Gestational Diabetes 1979: phylosophical and practical aspects of a major public health problem. *Diabetes Care* 1998; 3:399.
2. Kilvert JA, Nicholson HD, Wright AD. Ketoacidose in diabetic pregnancy. *Diabetic Med* 1993; 10:278-81.
3. Dias EP. Consenso sobre diabetes gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43(2):148-50.
4. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949; 7:609- 16.
5. Moore TR. Diabetes in pregnancy maternal fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.964-95.
6. Tamás G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2:400-11.
7. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, et al. Hiperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994; 17(7):640-8.
8. Vaarasmaki M, Anttila M, Pirttiahho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(12):1110-5.

9. Diamond MP, Shaw DM, Hester RA, Vaughn WK, Cotton RB, Boehm FH. Complication of insulin-dependent diabetic pregnancies by preeclampsia and/or chronic hypertension: analysis of outcome. *Am J Perinatol* 1985; 2(4):263-7.
 10. Vaaramaki M, Gissler M, Riiyvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first life year surveillance in Type I diabetic births. *Diabetic Med* 2002; 19(7):589-93.
 11. Lepercq J, Taupin P, Dubois-Laforque D, Duranteau L, Lahiou N, Boitard C, et al. Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. *Diabete Metab* 2001; 27(3):339-44.
 12. Boddi M, Prisco D, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Paretti E, et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy disorders in women with insulin-dependent diabetes. *Tromb Res* 1996; 82(3):207-16.
 13. Triplett DA, Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA. Obstetric complications associated with antiphospholipid antibodies. Immunological Obstetrics. London: Norton Medical Books; 1992. p.377- 403.
 14. Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipids-binding antibodies? *Lupus* 1998; 7:469-74.
 15. Kareria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(7):669-72.
 16. Hadi HA, Treadwell EL. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy: a review. *Immunochemistry and clinical implications. Obstet Gynecol Surv* 1990; 45(11):780-5.
 17. Arvieux J, Hachulla E. Antiphospholipid syndrome. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51(3):146-51.
 18. Drout L. Venous thromboembolic pathology: new acquired risk factors or new data on acquired risk factors. *Arch Mal Coeur* 2001; 94 Suppl 11: 1318-26.
 19. Triplett D A. Assays for detection of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1994; 3: 281-7.
 20. Uszynski M, Uszynski W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics-a new version of criteria, pathomechanism and the prophylaxis. *Ginacol Pol* 2002; 73(6):553-66.
 21. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J Reprod Immunol* 2002; 57(1-2):185.
 22. Feinstein DL, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation: progress in hemostasis and thrombosis. New York: Guine e Straton; 1992. p. 75.
 23. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(8):924-9.
 24. Best IM, Anyadike NC, Harvey L, Bumpers MD. The antiphospholipid syndrome in a teenager with miscarriages, thrombosis, and diabetes mellitus. *Am Surg* 2000; 66(8):748-50.
 25. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:357-63.
 26. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80(4):614-20.
 27. Nash MJ, Camilleri RS, Liesner R, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Paradoxical association between the 316 Trp to Ser beta 2-glycoprotein I (Beta2GPI) polymorphism and anti-Beta2GPI antibodies. *Br J Haematol* 2003; 120(3):529-31.
 28. Inbar O, Blanck M, Faden D, Tincani A, Lorber M, Shoenfeld Y. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:423-6.
 29. McIntyre JA, Taylor CG, Torry DS, Wagenknecht DR, Wilson J, Faulk WP. Heparin and pregnancy in women with a history of repeated miscarriages. *Haemostasis* 1993; 23 Suppl 1:202-11.
- Recebido para publicação em 4 de agosto e aceito em 4 de dezembro de 2003.

4.2. Artigo 2

Prevalência de Anticorpos Antifosfolípides em Gestantes Diabéticas e os Resultados Gestacionais e Perinatais

Antiphospholipid antibodies in diabetic pregnant women and gestational and perinatal outcome

Artigo Original

Patricia Moretti Rehder ¹

Belmiro Gonçalves Pereira ²

Egle Cristina Couto²

Eliana Amaral²

Renato Passini Junior²

Mary Ângela Parpinelli²

Departamento de Tocoginecologia – Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
– Brasil

¹-Pós-graduanda em Tocoginecologia – Universidade Estadual de Campinas

² - MD, Ph.D - Universidade Estadual de Campinas

Titulo: Prevalência de Anticorpos antifosfolípides em Gestantes diabéticas e os resultados gestacionais e perinatais.

Correspondência:

Patricia Moretti Rehder

Rua: Alexander Fleming, 101 Cidade Universitária – Campinas – São Paulo – SP –
Brasil CEP: 13083-881.

Telefone: (11) 37889232/ Fax: (11) 37889304

e-mail: patyrehder@ig.com.br; Belmiro@caism.br

Prevalência de Anticorpos Antifosfolípides em Gestantes Diabéticas e os Resultados Gestacionais e Perinatais

Resumo: O objetivo do estudo foi diagnosticar e tratar as gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides (AAF) e descrever os resultados gestacionais e perinatais. Pacientes e métodos: 56 gestantes diabéticas gestacionais e pré-gestacionais que deram entrada ao pré-natal especializado do CAISM/UNICAMP, entre Julho de 2003 a Março de 2004. Todas as gestantes foram submetidas à dosagem de AAF. Se estiver presente, receberiam tratamento com heparina e ácido aceto salicílico e para o diabetes mellitus o tratamento padronizado no serviço. Foram calculados a prevalência e intervalos de confiança (IC) a 95% para todas e /depois para pré-gestacionais. Foram descritas as características das gestantes e recém-nascidos. Resultados: a prevalência de AAF entre todas as gestantes diabéticas foi de 7% (IC 95%- 0,1 a 13,9), entre as pré-gestacionais a prevalência foi de 12% (IC 95%- 0,2 a 23,3). Nas gestantes com AAF a duração do diabetes foi de cinco anos ou mais, em um caso e dez anos em nos outros três casos. A idade das gestantes com AAF variou de 27 a 38 anos e uma era primigesta, duas eram multíparas com pelo menos um aborto e a outra tinha uma cesárea por sofrimento fetal. Três casos positivos receberam tratamento com heparina e ácido aceto salicílico tendo bom resultado obstétrico. Conclusões: A prevalência de AAF entre gestantes com diabetes foi próxima à da população geral e menor do que a referida para gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional.

Palavras-chave: Gravidez de alto risco; Gravidez em diabéticas; Anticorpos antifosfolípides; Síndrome antifosfolípides, Diabetes mellitus.

Antiphospholipid antibodies in diabetic pregnant women and gestational and perinatal outcome.

Abstract

Objective: The objective was to diagnose and to treat diabetic pregnant women with antiphospholipid antibodies (AAF) and to describe the gestational and perinatal results.

Patients and methods: we evaluate 56 gestational and pre-gestational diabetic women that cared out at the specialized pre-natal care at CAISM/UNICAMP, between July, 2003 and March, 2004. All of them had had a blood sample to quantify AAF. If positive, they will be treated with heparin and aspirin in low doses and the usual treatment for the diabetes. We calculate the prevalence and 95% confidence interval for all and then for the pre-gestational ones. We described the characteristics of the pregnancies and their newborns. **Results:** the AAF prevalence among the diabetic pregnant women was 7% (95% CI 0.1 to 13.9). Among pre-gestational diabetic women it was 12% (95% CI 0.2 to 23.3). Among the diabetic women with AAF the duration of disease was five years or more. Maternal age in positive AAF diabetics ranged between 27 and 38 years old, and one was primiparous, two were multiparous, with one previous abortion and the other had a cesarean section. Three patients with AAF had heparin and aspirin treatment and had a good obstetric result. **Conclusion:** The AAF prevalence in diabetic pregnant women was similar to general population and smaller than that cited to the pre-gestational diabetic women.

Keywords: High risk pregnancy; Diabetes mellitus, Antiphospholipid syndrome, Diabetes and pregnancy.

1. Introdução

A gestação em mulheres diabéticas envolve importantes riscos maternos e fetais, incluindo cetoacidose, infecções, hipertensão, abortos, malformações fetais e mortalidade perinatal ^{1,2}.

O controle metabólico materno rigoroso baseado no ajuste da insulino-terapia de acordo com o perfil glicêmicos permitiu maior segurança na gestação. Com a adoção de estratégias de controle materno e fetal, a partir da década de 70, observou-se importante redução da mortalidade perinatal que, atualmente, é inferior a 2,5% ³.

Os diabetes gestacionais envolvem maiores taxas de recém-nascidos grandes para idade gestacional, toco-traumatismos e cesarianas, além da ausência de complicações vasculares e renais, a menor incidência de óbito perinatal e malformações fetais quando comparados às diabéticas de longa data, porém maiores do que a população geral (3,1% X 0,74%)^{3,4,5,6,7}.

Mulheres com diabetes pré-gestacional apresentam maior incidência de vasculopatia, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, prematuridade, óbito perinatal ou baixo peso ao nascer. A morbidade perinatal também é maior, incluindo hipoglicemia e hiperbilirrubinemia^{8,9}.

Há sugestões de que, além da vasculopatia, os anticorpos antifosfolípidos também possam ser responsáveis pelas complicações gestacionais e perinatais em mulheres diabéticas pré-gestacional. A prevalência dos anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico varia entre 14%¹⁰ a de 34%¹¹ estando associados com maior risco de doença oclusiva vascular. Este achado é mais freqüente no diabetes insulino-dependente, com nefropatia ou vasculopatia ^{10,11}.

Os anticorpos antifosfolípides são imunoglobulinas que reagem contra fosfolípides de membrana carregados negativamente, e compõem a síndrome antifosfolípide, quando associados os critérios clínicos como trombose arterial ou venosa, aborto recorrente, óbito fetal e outro^{12,13}. Há redução da produção de prostaglandina pelas células endoteliais, aumento do tromboxano e diminuição da ativação da proteína C. A vasoconstrição resultante pode responder, em parte, pela hipertensão e perdas fetais^{14,15,16,17}. Alguns estudos associaram maior incidência de tromboembolismo, aborto recorrente e livedo reticular em mulheres diabéticas portadoras de anticorpos antifosfolípides. Foi relatado maior morbidade materno-fetal em gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides. Infartos, perda de função placentária e restrição de crescimento intra-uterino também foram descritos nesta situação. O controle do diabetes e da consequências da presença destes anticorpos poderia reduzir tal morbidade^{10,18}.

A dosagem terapêutica sugerida para o tratamento inclui o ácido acetilsalicílico e em baixas doses (80mg em 24 horas), associado a heparina^{19,20,21}. Com este tratamento juntamente com o controle habitual do diabetes declinaria ainda mais a morbidade materno-fetal destas gestantes.

2. Pacientes e Métodos

Estudo prospectivo de prevalência exploratória de anticorpos antifosfolípides em gestantes diabéticas e descrição das complicações maternas e resultados perinatais. Foram analisadas 56 gestantes diabéticas que deram entrada ao Pré-natal Especializado do CAISM/UNICAMP entre julho de 2003 a março de 2004. Todas as gestantes que

aceitavam participar do estudo foram submetidas à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina). Se um ou outro anticorpo estivesse presente a gestante receberia tratamento anticoagulante com heparina e AAS, em associação ao tratamento do diabetes mellitus. As variáveis estudadas incluíram: idade da gestante, idade gestacional de ingresso ao pré-natal, tempo de duração do diabetes mellitus, controle do diabetes mellitus, hipertensão na gestação, hipertensão arterial crônica, índice de líquido amniótico, paridade, via de parto, peso do recém-nascido, malformação fetal, sofrimento fetal agudo, evolução perinatal e morbidade perinatal (hipoglicemia fetal, insuficiência respiratória).

O anticorpo anticardiolipina foi detectado pelo método de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), com identificação de IgG e ou IgM. A dosagem de anticoagulante lúpico foi realizada pelo método “Dilute Russel Viper Venom Time”, que ativa diretamente o fator X.

Após preencherem os critérios necessários para admissão e assinar o Consentimento Livre e Esclarecido Pós-Informado, as gestantes foram submetidas a uma entrevista para obtenção de informações sobre os dados clínicos necessários para o estudo. Na segunda consulta ao pré-natal, se positivo um e ou outro anticorpo a gestante foi tratada e acompanhada até o parto.

Os dados foram avaliados pelo cálculo de prevalência e intervalo de confiança a 95%.

As mulheres que apresentaram anticorpos antifosfolípides presentes foram descritas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FCM – UNICAMP.

3. Resultados

Entre as 56 gestantes com diabetes mellitus a presença dos anticorpos antifosfolípides foi positiva em 7% (IC95% 0,1% a 13,9%). As quatro gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides tinham diabetes pré-gestacional com cinco anos ou mais de evolução.

Considerando apenas as gestantes diabéticas pré-gestacionais, a prevalência de AAF foi de 12% (IC95% 0,2 a 23,3%) Tabela1.

A idade das quatro gestantes variou de 27 a 38 anos. Apenas uma gestante era primigesta. Outra gestante teve 6 gestações anteriores, com uma cesárea por macrosomia, 3 abortos e um parto normal com recém-nascido pequeno para idade gestacional. A terceira gestante tinha uma cesárea anterior por sofrimento fetal agudo, e a quarta gestante tinha seis gestações anteriores, sendo cinco partos normais, com apenas o último recém-nascido pequeno para idade gestacional e um aborto (Tabela 2).

As características do diabetes mellitus foram descritos na Tabela 3. Três gestantes tinham 10 anos de doença. A medicação usada antes da gestação para controle do diabetes mellitus em duas delas era com anti-hiperglicemiante oral (AHGA) e nas outras duas insulina NPH humana. Nenhuma delas apresentavam hipertensão arterial prévia à gestação.

O anticorpo antifosfolípides encontrado, em três das gestantes foi anticoagulante lúpico. Apenas uma gestante apresentou anticorpo anticardiolipina, com antecedente de trombose venosa profunda.

Na Tabela 4 descrevemos o controle do diabetes durante a gestação, que foi fácil em duas delas. Para o tratamento dos anticorpos antifosfolípides foi proposto a heparina e ácido acetilsalicílico (Protocolo de assistência à gestante com Trombofilias – Pré-natal Especializado CAISM/UNICAMP). Apenas uma gestante não recebeu este tratamento,

pois o diagnóstico foi realizado periparto. Duas das gestantes apresentaram hipertensão, mas apenas uma delas necessitou de medicação para controle. Houve outras comorbidades associadas como hipotireoidismo.

Observa-se que a idade gestacional do parto variou de 37 a 39 semanas. Duas das quatro gestantes tiveram recém-nascidos adequados para idade gestacional, uma delas teve um grande para idade gestacional e a outra gestante teve recém-nascido pequeno para idade gestacional (Tabela 5).

Nenhum dos recém-nascidos apresentou malformação e não houve morte perinatal, mas três deles apresentaram hipoglicemia nas primeiras horas de vida. Três recém-nascidos apresentaram sofrimento fetal intraparto, e dois partos foram vaginais. Todas apresentaram índice de líquido amniótico dentro dos limites na normalidade na ocasião do parto.

Entre as 52 mulheres diabéticas sem anticorpos antifosfolípides a média de idade foi de 26 anos, sendo que 35% dessas gestantes tinham entre 28 e 33 anos. Dessas gestantes, 43% tinham diabetes gestacional, isto é quase a metade da amostra estudada não apresentava doença previamente. Em 32% o diabetes tinha duração menor que 5 anos. Observamos em nosso serviço mulheres com diabetes de curta duração ou gestacional.

Mais da metade das gestantes sem anticorpos apresentava 2 ou 3 gestações. As gestantes diabéticas sem anticorpos antifosfolípides apresentam em 60,3% índice de líquido amniótico normal, enquanto 32% apresentaram polidrâmnio e apenas 7,5% oligoâmnio.

Das gestantes diabéticas sem anticorpos antifosfolípides 71,6% delas não apresentaram hipertensão na gestação. Nas mulheres que apresentaram hipertensão, 66,7% delas utilizou droga hipotensora.

Entre as mulheres diabéticas que não apresentavam anticorpos antifosfolípides, a média de idade gestacional em ocasião do nascimento para os recém-nascidos foi de 38 semanas.

A maioria dos recém-nascidos das gestantes diabéticas sem anticorpos antifosfolípides foi grande para idade (52,8%).

Um terço dos recém-nascidos das mães sem anticorpos antifosfolípides apresentaram sofrimento fetal ao nascimento. A presença de hipoglicemia ocorreu em 58,4% dos recém-nascidos.

4. Discussão

Em nosso estudo, das 56 gestantes diabéticas avaliadas a presença de anticorpos antifosfolípides foi de 7%, com um intervalo de confiança entre 0,1 a 13,9%, não chegando a 10% da amostra inicialmente calculada como suficiente para detectar diferenças do ponto de vista estatístico, pois avaliamos todas as gestantes diabéticas que deram entrada em nosso serviço no período estudado, mesmo a gestacional, assim poderia explicar a baixa prevalência de anticorpos antifosfolípides. Em um estudo de Palomo, 2005, a prevalência de anticorpos antifosfolípides em gestantes diabéticas foi de 14%, sendo que foram avaliadas gestantes com diabetes Tipo I ou Tipo II¹⁰. Se tivéssemos apenas avaliado as gestantes com diabetes com mais de 5 anos de doença nossa prevalência aumentaria para 12%, mas o intervalo de confiança também se tornaria maior entre 0,2 a 23,3%. Por isso passamos a descrever os casos com anticorpos antifosfolípides.

As quatro gestantes apresentavam mais de 5 anos de duração do diabetes mellitus e tinham entre 27 e 38 anos. Na literatura observamos que estes eventos tromboembólicos podem estar associados a complicações vasculares, ou a presença de anticorpos antifosfolípides^{11,18}.

A prevalência de anticorpos antifosfolípidos em gestantes diabéticas nos relatos de literatura é alta e as gestantes foram tratadas com Heparina e ácido acetilsalicílico ¹¹. e os resultados gestacionais e perinatais foram satisfatórios. Segundo Noble 1995, os melhores resultados gestacionais e perinatais foram obtidos quando tratado a presença de anticorpos antifosfolípidos na gestação ²³.

Neste estudo realizamos uma busca de prevalência dita exploratória com o objetivo de estabelecer uma estratégia de investigação para os eventos desfavoráveis associados à gestação em mulheres com diabetes mellitus, particularmente nos casos com mais tempo de evolução da doença. Nestes casos podem estar envolvidos fenômenos não diretamente relacionados ao controle metabólico. Os casos positivos receberam tratamento conforme proposto para portadoras de AAF na gestação, independente da associação com outra doença.

Para o controle da doença de longa duração, apesar de uma casuística pequena, concluímos que para o tratamento de mulheres com diabetes mellitus de longa duração ou com vasculopatia deve ser investigada a presença dos anticorpos antifosfolípidos e, se positiva, o tratamento durante a gestação pode melhorar os resultados gestacionais e perinatais.

5. Referências

1. Dias EP. Consenso sobre Diabetes Gestacional. Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43:148-50.
2. Anonymous. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 58:37-43.

3. Jesen DM, Damm P, Moelsted-Pederson L, Ovvesen P, Westergaard JG, Moeller M. et al. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: A Nationwide, Population-Based Study. *Obstet Gynecol Survey* 2005; 60:279-80.
4. Lepercq J, Taupin P, Dubois-Laforque D, Duranteau L, Lahiou N, Boitard C. et al. Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Metab* 2001; 27:339-44.
5. Sweeney AT, Brown FM. Gestational diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001; 21:173-92.
6. Vaarasmaki M, Anttila M, Pirttiaho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1110-5.
7. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E. et al. Poor Pregnancy Outcome in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:323-9.
8. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, Vandoorsten JP, Macpherson CM. et al. Risks of pré-eclâmpsia and adverse neonatal outcomes among women with diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 364-9.
9. Vaarasmaki M, Gissler M, Riiyvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first life year surveillance in Type I diabetic births. *Diabet Med* 2002; 19: 589-93.
10. Palomo GI, Mujica VE, Alarcón MI, Pereira JG, Vásquez MR. Prevalence of antiphospholipid antibodies is not different in Chilean diabetic patients and normal individuals. *J Complic* 2005; 19:133-7.
11. Boddi M, Prisco D, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Paretti E. et al. Antiphospholipid Antibodies and Pregnancy Disorders in Women with Insulin-dependent Diabetes. *Tromb Res* 1996; 82:207-16.

12. Lockshin MD, Quamar T, Levy RA. Anticardiolipins and Related Antibodies: Thombosis and Fetal Death. Pregnancy, autoimmunity and conecture tissue disorders. Oxford, 1990. p.185- 211.
13. Wilson WA, Charavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International aPL Symposium. *Lupus* 2001; 10:457-60.
14. Triplett DA, Coulam CB, Faulk WP, McinTyre JA.Obstetrica Complications Associated with Antiphospholipid Antibodies. *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.377- 403.
15. Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipids-binding antibodies?. *Lupus* 1998; 7:469-74.
16. Uszynski M, Uszynski W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics-a new version of criteria, pathomechanism and the prophylaxis. *Ginekol Pol* 2002; 73:553-66.
17. Kdous M, Hachicha R, Lombroso R, Gallardo G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Tunis Med* 2005; 883:1-5.
18. Best IM, Anyadike NC, Harvey L, Bumpers MD. The Antiphospholipid Syndrome in a Teenager with Miscariages, Thrombosis, And Diabetes Mellitus. *Am Surg* 2000; 66:748-50.
19. Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, Lo WT, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2001; 98:235-42.

20. Huong DI, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Piette JC. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28:2025-30.
21. Nash MJ, Camilleri RS, Liesner R, Mackie LJ, Machin SJ, Cohen H. Paradoxical association between the 316 Trp to Ser beta 2-glycoprotein I (Beta2GPI) polymorphism and anti-Beta2GPI antibodies. *Br J Haematol* 2003; 120:529-31.
22. Giusti C. Are phospholipids-binding antibodies implicated in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Med Hypoth* 2004; 63:235-8.
23. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83:684-90.

Tabela 1 – Prevalência de gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides de acordo com tempo de evolução do diabetes

Gestantes diabéticas			
Gestantes diabéticas	n/N	%	IC 95%
Com Ac antifosfolípides	4/56	7	0,1 - 13,9
Pré-gestacional	4/33	12	0,2 – 23,3
> 5 anos	4/16	25	0,5 - 42,6

Tabela 2 – Descrição das características das gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípidos

Gestantes com anticorpos antifosfolípidos							
Caso	Idade	No.da Gestação	Parto normal	Parto cesária	Aborto	PIG*	GIG**
1	27	1	0	0	0	0	0
2	32	6	1	1	3	1	1
3	35	2	0	1	0	0	0
4	38	7	5	0	1	1	0

*PIG – pequeno para idade gestacional

**GIG – Grande para idade gestacional

Tabela 3 - Descrição das gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides e o controle do diabetes, medicação prévia usada, hipertensão arterial

Gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides			
Caso	Duração	Controle	H. arterial
1	10anos	Insulina	Não
2	10 anos	AHGA	Não
3	5 anos	Insulina	Não
4	10 anos	AHGA	Não

AHGA – anti-hiperglicemiante oral

Tabela 4 Descrição das gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides segundo o controle do diabetes, medicação utilizada na gestação, presença de hipertensão na gestação

Gestantes diabéticas com anticorpos antifosfolípides presentes			
Caso	Controle	Tratamento	HA
1	Fácil	Insulina+ Heparina+ AAS	não
2	Difícil	Insulina + Heparina + AAS	não
3	Fácil	Insulina + Heparina + AAS + Levotiroxina	sim
4	Difícil	Insulina + Metil dopa	sim

HA – hipertensão arterial

AAS – Ácido Acetilsalicílico

Tabela 5 Características dos Recém-nascidos das mulheres diabéticas com anticorpos antifosfolípidos

Anticorpos antifosfolípide positivo					
Gestante	IG	RN	Peso	Parto	SFA
Caso 1	39+5	AIG	2.650	Fórcipe	Sim
Caso 2	38+5	GIG	4.000	Cesárea	Não
Caso 3	37+1	AIG	2.680	Cesárea	Sim
Caso 4	38	PIG	2.400	Normal	Sim

IG – Idade Gestacional

RN – Recém-nascido

SFA - sofrimento fetal agudo

5. Discussão

Ao revisar a literatura pertinente para a associação de anticorpos antifosfolípidos (AAF) em gestantes diabéticas pré-gestacionais encontraram-se valores que variaram entre 14% (Palomo et al., 2005) e 34% (Boddi et al., 1996). A ampla diferença nas prevalências encontradas pode refletir as dificuldades técnicas de realização dos exames para detecção dos AAF e sua variação ao longo da gestação.

A prevalência de hipertensão arterial nas gestantes diabéticas com AAF foi de 50% (6 / 12) e naquelas sem AAF foi de 9% (2 / 23), revelando diferença estatisticamente significativa nos dois grupos, embora estes sejam formados por pequeno número de gestantes. Estas gestantes, portadoras de diabete e AAF, também são as que apresentaram tempo de doença mais longo e maior idade, quando comparado com as demais gestantes (Boddi et al., 1996).

Os resultados perinatais das diabéticas com AAF revelaram prevalência de restrição de crescimento intra-útero em 50% dos casos. Porém, um elemento

que pode ser confundidor nesta relação é a associação da hipertensão arterial que, também, foi mais prevalente neste grupo de gestantes (Boddi et al., 1996).

Neste estudo encontramos prevalência de 7% com intervalo de confiança 95% de 0,1% a 13,9%. Isto significa que o número de casos positivos encontrados poderia ter sido de menos de um até oito dos 56 estudados. Estes casos referiam-se a gestantes portadoras de qualquer tipo de diabetes, incluindo as gestacionais. Trata-se, portanto, de população diferente daquela avaliada nos estudos de Boddi et al, 1996 e Pallomo et al., 2005.

Por termos encontrado quatro casos positivos para a associação do DM com a presença de AAF, o que é um número muito reduzido, não foi possível estabelecer comparações com os resultados das que não apresentavam tal associação.

Nestas quatro gestantes, com associação positiva, foi estabelecido tratamento com heparina e ácido acetilsalicílico (AAS) por sugestão do Comitê de Ética em Pesquisa, já que não seria, eticamente, aceitável o não tratamento.

Neste grupo de gestantes, duas apresentaram hipertensão arterial durante a gestação, outras duas tiveram controle metabólico difícil durante a gestação e usavam anti-hiperglicemiante oral anteriormente à gestação. Entre os quatro recém-nascidos, só um foi pequeno para a idade gestacional. Porém, todos nasceram com 37 semanas ou mais.

Os quatro casos ocorreram entre gestantes com diabetes pré-gestacional e portadoras de doença há cinco anos ou mais. Este achado, embora em pequeno número de casos, está de acordo com os dados de literatura.

Segundo alguns autores, diabéticas de longa duração ou com vasculopatia apresentam com maior frequência anticorpos antifosfolípides (Boddi et al., 1996; Giusti, 2004). Esta sugestão é dada pelo mecanismo patogênico da microangiopatias do diabetes ou pela deposição de imunocomplexos, sugeridos pelos anticorpos antifosfolípides no endotélio, levando a alterações vasculares (Giusti, 2004). Estas alterações vasculares levam ao pior controle dos níveis glicêmicos, maior incidência de hipertensão da gestação, restrição de crescimento e óbito intra-uterino.

Neste estudo a prevalência foi de 7% com IC95% entre 0,1 – 13,9. Se tivéssemos incluído no estudo apenas as gestantes com diabetes pré-gestacional a prevalência seria de 12%, mas o intervalo de confiança seria ainda maior entre 0,2% – 23,3%, mostrando que mesmo selecionando mais a amostra o intervalo de confiança ainda continua estatisticamente sem valor, para este tamanho amostral calculado inicialmente. Se selecionarmos apenas as gestantes diabéticas pré-gestacionais, 12%, calcularíamos um tamanho amostral de 254 gestantes, onde o IC95% estaria entre 8% - 16% , com um erro amostral de 4% já poderíamos analisar estatisticamente os resultados.

6. Conclusões

- A pesquisa de literatura revelou prevalência de anticorpos antifosfolípidos de 9% em gestantes e de 14% a 34% entre as diabéticas.
- Neste estudo, a prevalência de anticorpos antifosfolípidos entre as gestantes diabéticas foi de 7% (IC95% 0,1-13,9%). Quando se avaliaram apenas entre as diabéticas pré-gestacionais, foi de 12% , IC96% 0,2-23,3%.
- Nos casos com AAF, sob uso de AAS e heparina, o resultado perinatal foi bom.
- A presença de anticorpos antifosfolípidos em gestantes diabéticas pode levar a maior morbidade perinatal.

7. Referências Bibliográficas

Amigo MC, Khamashta, MA. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Dis Clin North Am* 2000; 26:331-48.

Anonymous. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 58:37-43.

Arvieux J, Hachulla E. Antiphospholipid syndrome. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51:146-51.

Asherson RA, Cervera R Primary, secondary and other variants of the Antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3:293-8.

Barros VIPVL. **Correlações anátomo-clínicas de placentas de pacientes com lúpus erimatoso sistêmico**. São Paulo, 1994. [Dissertação - Mestrado - Universidade de São Paulo – USP].

Battaglia FC, Lubchenko LO. A practical classification of newborns infants by weight and gestational age. *J Pediatric* 1987; 71:159-61.

Benifla JI, Tchobroutsky C, Uzan M, Sultan Y, Weil BJ, Laumond-Barney S. Predictive value of uterine artery velocity waveforms in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7:195-202.

Best IM, Anyadike NC, Harvey L, Bumpers MD. The Antiphospholipid Syndrome in a Teenager with Miscarriages, Thrombosis, And Diabetes Mellitus. **Am Surg** 2000; 66:748-50.

Boddi M, Prisco D, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Paretti E. et al. Antiphospholipid Antibodies and Pregnancy Disorders in Women with Insulin-dependent Diabetes. **Tromb Res** 1996; 82:207-16.

Branch DW, Scott Jr, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with lupus anticoagulant. **N Engl J Med** 1985; 313:1322-6.

Branch DW, Silver RM, Blackwell JI, Reading JC, Scott Jr. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. **Obstet Gynecol** 1992; 80:614-20.

Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK. A Multicenter, Placebo controlled pilot study of intravenous globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The pregnancy loss study group. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:122-7.

Canoso RT, Zon LI, Groopman JE. Anticardiolipins antibodies associated with HTLV-III infection. **Br J Haematol** 1987; 65:495-8.

Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol** 1982; 144:763-7.

Carta G, Iovenitti P, Falciglia K. Recurrent miscarriage associated with Antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives. **Clin Exp Obstet Gynecol** 2005; 32:49-51.

Chamley LW. Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. **J Reprod Immunol** 2002; 57:185-8.

[Clausen TD](#), [Mathiesen E](#), [Ekbohm P](#), [Hellmuth E](#), [Mandrup-Poulsen T](#), [Damm P](#). Poor Pregnancy Outcome in Women With Type 2 Diabetes. ***Diabetes Care*** 2005; 28:323-9.

Counstan DR, Carpenter MW. The Diagnosis of Gestational Diabetes. ***Diabetes Care*** 1998; 21(Supl):B5-B8.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mcphee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. The ***New Engl J Med*** 2005; 352:2477-86.

De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. ***Am J Obstet Gynecol*** 1982; 142:829-34.

Diamond MP, Shaw DM, Hester RA, Vaughn WK, Cotton RB, Boehm FH. Complication of Insulin-dependent Diabetic Pregnancies by Preeclampsia and/or Chronic Hypertension: Analysis of Outcome. ***Am J Perinatal*** 1985; 2:263-7.

Dias EP. Consenso sobre Diabetes Gestacional. ***Arq Bras Endocrinol Metab*** 1999; 43:148-50.

Drouet L. Venous thromboembolic pathology. New acquired risk factors or new data on acquired risk factors. ***Arch Mal Coeur Vaiss*** 2001; 94:1318-26.

Durig P, Ferrier C, Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy. ***Ther Umsch*** 1999; 56:561-71.

Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A Cross-sectional Study of Clinical Thrombotic Risk Factors and Preventive Treatments in antiphospholipid Syndrome. ***Rheumatology*** 2002; 41:924-9.

Erlendsson K, Steinsson K, Johannssonjh Geirsson RT. Relation of Antiphospholipid antibody and placental bed inflammatory vascular changes to the outcome of pregnancy in successive pregnancy of 2 women with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1993; 20:1779-85.

[Phelan JP](#), [Smith CV](#), [Broussard P](#), [Small M](#). Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. **J Reprod Med** 1987; 32:540-2.

Freinkel N. Gestational Diabetes 1979: Philosophical and Practical Aspects of a Major Public Health Problem. **Diabete Care** 1998; 3:399-42.

Gabbe SG, Mestman JH, Goebelsmann VT, Lowensohn RL, Cetruloc et al. Management and Outcome of Pregnancy in Diabetes Mellitus, Classed B to R. **Am J Obstet Gynecol** 1977; 129:723-32.

Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipids-binding antibodies?. **Lupus** 1998; 7:469-74.

Giusti C. Are phospholipids-binding antibodies implicated in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? **Med Hypothesis** 2004; 63:235-8.

Gleicher N. Autoantibodies in normal and abnormal pregnancy. **Am J Immunol** 1992; 28:269-73.

Goel N. Antiphospholipid Antibody Syndrome Current Concepts. **Hosp Pratic Ed** 33; 1998:129-30, 133-5, 140.

Hadi HA, Treadwell EL. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy: a review. Immunochemistry and clinical implications. **Obstet Ginecol Survey** 1990; 45:780-5.

Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evulation of the anticardiolipin antibody test: report of an international workshop help 4 april 1996. **Clin Exp Immunol** 1997; 68:215-22.

Hawthorne G, Modder J. Maternity services for women with diabetes in the UK. **Diabet Med** 2002;19(Suppl4):50-5.

Hughes GRV. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the Anticardiolipins antibody test. **Arch Intern Med** 1986; 146:2153-6.

Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The Anticardiolipins Syndrome. **J Rheumatol** 1986; 13: 486-9.

Huong DL, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Piette JC. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. **J Rheumatol** 2001; 28:2025-30.

Inbar O, Blank M, Faden D, Tincani A, Lorber M, Shoenfeld Y. Prevention of fetal loss in experimental Antiphospholipid syndrome by low-molecular-weight heparin. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 169:423-6.

Jesen DM, Damm P, Moelsted-Pederson L, Ovvesen P, Westergaard JG, Moeller M. et al. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: A Nationwide, Population-Based Study. **Obstet Gynecol Survey** 2005; 60:279-80.

Kaneria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of Antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. **J Assoc Phisicans India** 1999; 47:665-7.

Kdous M, Hachicha R, Lombroso R, Gallardo G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. **Tunis Med** 2005; 883:1-5.

Kilvert JA, Nicholson HD, Wright AD. Ketoacidose in Diabetic Pregnancy. **Diabet Med** 1993; 10:278-81.

Kwak JYH, Barini R, Gilman-Sachs A, Beaman KD Beer AE. Down-regulation of maternal Antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome. **Am J Obstet Gynecol** 1994; 1:239-46.

Landon MB, Gabbe SG. Diabetes Mellitus and Pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am** 1992; 19:633-51.

Landy HJ, Kessler C; Kelly WK, Weingold AB. Obstetric performance in patients with the lupus anticoagulant and/ or Anticardiolipins antibodies. **Am J Perinatol** 1992; 9:146-51.

Levi RA. Diagnósticos, Manifestações Clínicas e Tratamento da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípides. **Folha Med** 1996; 113:157- 61.

Lepercq J, Taupin P, Dubois-Laforque D, Duranteau L, Lahiou N, Boitard C. et al. Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. **Diabetes Metab** 2001; 27:339-44.

Lockshin MD, Quamar T, Levy RA .Anticardiolipins and Related Antibodies: Thrombosis and Fetal Death. Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders. 1990. p.185- 211.

Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Lupus anticoagulant in pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol** 1984; 91:357-63.

Manzanares JM, Conget I, Rodriguez-Villar C, Tassies D, Fernandez-Fernandez F, Cervera R. et al. Antiphospholipid Syndrome in a Patient with Type I diabetes Presenting as Retinal Artery Occlusion. **Diabetes Care** 1996; 19:92-4.

McIntyre JA, Taylor CG, Torry DS, Wagenknecht DR, Wilson J, Faulk WP. Heparin and pregnancy in women with a history of repeated miscarriages. **Haemostasis** 1993; 23(supply 1):202-11.

Molta C, Meyer O, Dosquet C, Oca MM, Babron MC, Danon F. et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. **Pediatrics** 1993, 92:849-53.

Moore TR. Diabetes in Pregnancy. In: Creasy RK; Resnik R, editors. **Maternal Fetal medicine: principles and practice**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. p.964-95.

Morgan MA, Berkowitz KM, Thomas SJ, Reimbold P, Quilligan EJ. Abruption placentae perinatal outcome in normotensive and hypertensive patients. **Am J Obstet Gynecol** 1994; 170:1595-9.

Nash MJ, Camilleri RS, Liesner R, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Paradoxical association between the 316 Trp to Ser beta 2-glycoprotein I (Beta2GPI) polymorphism and anti-Beta2GPI antibodies. **Br J Haematol** 2003; 120:529-31.

Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. **Fertil Steril** 2005; 83:684-90.

Nordström L, Setz E, Wallstöm K, Walinder O. Metabolic Control and Control and Pregnancy Outcome Among Women with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. **Acta Obstet** 1998; 77:284-9.

Out HJ, Bruinse HJ, Christiaens GC, Van Vliet M, Degroot PG, Nieuwenhuis HK; et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. **Am J Obstet Gynecol** 1992; 167:26-32.

Palomo Gi; Mujica Ve; Alarcón MI; Pereira JG, Vásquez MR. Prevalence of Antiphospholipid antibodies is not different in Chilean diabetic patients and normal individuals. **J Complications** 2005; 19:133-7 .

Pedersen JI, Molsted- Pedersen L. Prognosis of outcome of pregnancy the diabetic. **Acta Enocrinol** 1965; 50:70-5.

Pereira BG. **Avaliação de um Protocolo de Assistência à Grávida Diabética**. Campinas, 1992. [Dissertação – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas. UNICAMP].

Rossi E, Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. **Lupus** 1993; 2:319-23.

Rudge CMV, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I. Perinatal Prospects Resulting from Rigid Prenatal Control in Pregnancies Complicated by Diabetes. **RBGO** 1995; 17:26-32.

Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancy complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10- year analysis. **Gynecol Obstetric Invest** 2000, 50:108-12.

Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. **Am J Epidemiol** 2001; 154:514-20.

Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D. et al. Hiperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. **Diabetes Care** 1994; 17: 640-8.

Sheridan-Pereira M, Porreco RP, Hays T; Burke MS. Neonatal aortic thrombosis associated with the anticoagulant. **Obstet. Gynecol** 1988; 71:1016-8.

Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, Vandoorsten JP, Macpherson CM. et al. Risks of pré-eclâmpsia and adverse neonatal outcomes among women with diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:364-9.

Silveira LH, Espinoza LH. Course of in patients with primary antiphospholipid syndrome before, during and after pregnancy treated with low dose aspirin. **J Rheumatol** 1993; 20:1440-1.

Soler NG, Walsh CH, Malins JM. Congenital Malformations in Infants of Diabetic Mothers. **Quart J Med** 1976; 45:303-13.

Sweeney AT, Brown FM. Gestational diabetes mellitus. **Clin Lab Med** 2001; 21:173-92.

Triplett DA, Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA. Obstetric complications associated with antiphospholipid antibodies. **Immunological Obstetrics**. London: Norton Medical Books; 1992. P.377-403.

Uszynski M, Uszynski W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics-a new version of criteria, pathomechanism and the prophylaxis. **Ginekol Pol** 2002; 73:553-66.

Vaarasma M, Anttila M, Pirttiaho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002a; 81:1110-5.

Vaarasma M, Gissler M, Riiyvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first life year surveillance in Type I diabetic births. **Diabet Med** 2002b;19:589-93.

Van Assche FA, Spitz B, Hanssens M, Van Geet C, Arnout J, Vermeylen J. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. **Obstet Gynecol** 1993; 168, 84-7,.

Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, Lo WT, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. **Obstet Gynecol** 2001; 98:235-42.

Wilson WA, Charavi AE, Piette JC. International classification criteria for Antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International APL Symposium. **Lupus** 2001; 10:457-60.

White P. Pregnancy Complicating Diabetes. **Am J Med** 1949; 7:609-16.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Identificação do sujeito

Nº do estudo |_____|_____|_____|

Nome: _____

HC: _____/_____

Data do exame: ____/____/____

Rua: _____ nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____ - _____

Tel: (_____) _____

9.2. Anexo 2 – Ficha de coleta de dados

1. Número do estudo:
2. Data de admissão / /
3. Idade em anos completos:
4. Idade Gestacional: semanas e dias
5. Paridade:
6. Partos Vaginais:
7. Partos Cesáreas:
8. Abortos:
9. Natimorto:
1 Sim 0 Não
10. RN com menos de 2500 g:
1 Sim 0 Não
11. RN com mais de 4000g:
1 Sim 0 Não
12. Hipertensão arterial crônica:
1 Sim 0 Não
13. Tipo de diabetes:
1 Gestacional 2 Pré-gestacional
14. Tempo de duração do diabetes:
(0) Gestação (1) <1 ano (2) 1-2 anos (3) 2-4anos
(4) 3-4anos (5) 4-5 anos (6) 5-6anos (7) 6-7anos
(8) 7-8anos (9) 8-9anos (10) 9-10anos (11) >10anos
(12) >20anos (13) outros
15. Controle do diabetes prévio à gestação:
(1) Dieta (3) Dieta, insulina NPH e regular
(2) Dieta e Insulina NPH (4) Hipoglicemiante oral (5) Nenhum

Número do estudo:

16. Outra medicação em uso na gestação:
- (1) Insulina NPH
 - (2) Apenas Dieta
 - (3) Insulina e heparina
 - (4) Insulina e Metil-dopa
 - (5) Insulina e Levotiroxina
 - (6) Insulina e Parlodel
 - (8) Insulina e Fluoxetina
17. Anticorpo anticardiolipina
- (1) Positivo (0) Negativo
18. Classe do anticorpo anticardiolipina
- (0) Negativo (1) IgG (2) IgM
19. Anticoagulante lúpico
- (1) Positivo (0) Negativo
20. Hipertensão nesta gestação
- (1) Sim (0) Não
21. Índice de líquido amniótico
- (1) Polidrâmnio
 - (2) Normal
 - (3) Oligôamnio
22. Trabalho de parto prematuro
- (1) Sim (0) Não
23. Idade Gestacional pelo Capurro: _____ semanas
24. Via de parto
- (1) Parto normal
 - (2) Parto fórcepe (3) Parto cesárea
25. Indicação:
- (1) Falha de indução
 - (2) Oligoâmnio
 - (3) Macrosomia
 - (4) Sofrimento fetal agudo
 - (5) Hipertensão crônica
 - (6) Sofrimento fetal crônico
 - (7) Hipertensão arterial e macrosomia

- (9) Eclampsia
- (10) Iteratividade
- (12) Pé Ivico
- (13) Distócia de Progressão
- (14) Hipertensão da gestação
- (15) *Diabetes Mellitus* descompensado
- (16) Óbito fetal
- (17) Síndrome do Pânico
- (18) Placenta Prévia

26. Índice de Apgar no primeiro minuto:
(0) OF (1) menor de 7 (2) maior de 7

27. Peso ao nascer
(1) Pequeno para idade gestacional
(2) Adequado para a idade gestacional
(3) Grande para idade gestacional

(Valor encontrado: _____)

28. Sofrimento fetal
(1) Sim (0) Não

29. Malformações fetais
(1) Presente (0) Ausente

30. Morte perinatal
(1) Sim (0) Não

31. Evolução neonatal
(0) Normal (1) Alterado

32. Hipoglicemia neonatal
(1) Sim (0) Não

33. Insuficiência respiratória neonatal
(1) Sim (0) Não

9.3. Anexo 3 – Acompanhamento das gestantes

Data												
IG												
PA												
AU												
Edema												
Cd												
Retorn												

Anotações:

9.4. Anexo 4 – Consentimento Pós-Informado

Consentimento:

Estou sendo convidada para participar de um estudo onde serão avaliadas substâncias que podem estar no sangue de mulheres grávidas diabéticas e podem levar a complicações na gestação e para o nenê.

Este estudo poderá ajudar a conhecer se estas substâncias podem prejudicar a gravidez e o nenê, e quais mulheres que precisam ser tratadas para evitar que isto ocorra. Isto poderá trazer benefício, pois se estas substâncias estiverem presentes em meu sangue serão tratadas.

Para este estudo será retirado 4ml de sangue (uma colher de sopa) de uma veia do braço ou da mão, com seringa e agulha descartáveis, independente das coletas de sangue realizadas no pré-natal, para dosagem destas substâncias. Os resultados do estudo ficarão disponíveis após a conclusão.

O acompanhamento de minha gestação será normal no pré-natal especializado do CAISM/Unicamp. Nenhuma diferença no atendimento ao pré-natal ocorrerá se eu me recusar a participar do estudo. Também, fui informada que poderei desistir do estudo em qualquer momento.

Fui informada que meu nome será identificado apenas por número e nenhum dado meu ou do meu filho será exposto com a minha identificação pessoal, apenas será conhecido pela pesquisadora.

Permitirei que, se não comparecer ao pré-natal, a pesquisadora poderá entrar em contato telefônico comigo para tirar informações.

Identificação da Gestante

Nome: _____ Idade: _____

End: _____ Cidade: _____

CPF: _____ RG: _____

Ass.: _____

Identificação do Responsável

Nome: _____ Idade: _____

End: _____ Cidade: _____

CPF: _____ RG: _____

Grau de Parentesco: _____

Ass.: _____

Pesquisadora:

Nome: Patrícia Moretti Rehder

CRM: 94339

Telefone para contato: (19) 37889331, às terças-feiras com a pesquisadora ou recado com Yara.

Telefone do Comitê de Ética: (19) 3788-8936.

Ass.: _____

9.5. Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC Unicamp



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 19/11/02
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 442/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES EM GESTANTES DIABÉTICAS E SUA RELAÇÃO COM OS RESULTADOS GESTACIONAIS E PERINATAIS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Patrícia Moretti Rehder

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/10/2002

II - OBJETIVOS

Determinar a prevalência dos anticorpos antifosfolípides em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional e gestacional e a associação com os resultados gestacionais e perinatais.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo de prevalência, a fim de avaliar a presença de anticorpos apontados. É descritiva no sentido de apontar a incidência das complicações maternas e os resultados perinatais nos dois grupos. Serão selecionadas 56 gestantes com diabetes mellitus gestacional e pré - gestacional, no momento da primeira consulta e que deram entrada no Pré-Natal Especializado do CAISM/UNICAMP. Estão estabelecidos os critérios e inclusão e exclusão na investigação. As técnicas e exames relacionados ao protocolo são descritos adequadamente. Serão colhidos 4 ml de sangue de veia periférica, com tubos e agulhas específicas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Protocolo apresentado de forma objetiva. O consentimento livre e esclarecido contempla as necessidades dos sujeitos da pesquisa e atende o contido nas Normas da Resolução 196/96 CNS-MS.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito 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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de novembro de 2002.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

9.6. Anexo 6 – Técnicas de dosagem dos anticorpos

Técnicas de dosagem laboratorial dos anticorpos antifosfolípides

9.6.1. Dosagem de anticorpo anticardiolipina

O ACL foi detectado pelo método de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), conforme descrito por TRIPLETT, em 1992. O sangue (2 ml) foi retirado da paciente, sem anticoagulante, e centrifugado por 10 minutos (1600 rpm). O soro foi estocado a menos de 20°C e, no momento da dosagem, foi descongelado à temperatura ambiente e colocado em placas. Foram adicionados 50µl da solução de cardiolipina* (50µg/ml) em cada da placa.

* Solução de cardiolipina 50 µg/ml (para 2 placas): 12ml de álcool etílico PA 95% (reagen.) + 145 µl cardiolipina.

Controles positivos foram usados como amostras altamente positivas - padrões do Harris,1996, com concentrações conhecidas de IgM e IgG. Um doador normal foi usado como controle negativo.

9.6.2. Dosagem de anticoagulante Lúpico

O veneno de víbora "Russel" diluído ativa diretamente o fator X e, por esta razão, é um teste mais específico para o anticoagulante lúpico do que o TTPA, já que não é afetada por deficiência ou inibidores direcionados contra os fatores da via intrínseca. A técnica utilizada foi a automatizada.

Análise de Resultados

- O resultado foi expresso com índice (R), dividindo o valor em tempo obtido com a amostra teste e com o valor em tempo obtido com o pool recentrifugado.
- A faixa de normalidade do índice (R) é de 0,80 a 1,20.
- Se o tempo de coagulação da amostra (R) com o reagente estivesse dentro da faixa da normalidade, seria liberado o resultado.
- Se o tempo de coagulação da amostra (R) com o reagente estivesse acima da faixa de normalidade, um estudo de mistura 50% (paciente + pool) seria realizado.
- Se o tempo de coagulação da mistura 50% (R) com reagente estivesse acima da faixa de normalidade, o teste com reagente confirmatório seria realizado.
- O resultado final é expresso com índice (R) dividindo o valor em tempo obtido com o reagente e o valor em tempo obtido com o reagente Confirmatório:
 - Se R menor que 1,10 o resultado é Negativo
 - Se R maior que 1,30 o resultado é Positivo.
- No caso de resultado Duvidoso, fazer um estudo de mistura 50% (paciente + pool) com reagente Confirmatório e proceder como o seguinte: