

ERNESTO ANTONIO FIGUEIRÓ-FILHO¹

VANESSA MARCON DE OLIVEIRA²

LÍLIAN REZENDE COELHO³

ILI BRENDA³

Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípides em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave

Serum markers of inherited thrombophilia and antiphospholipid antibodies in pregnant women with previous history of severe pre-eclampsia

Artigo Original

Palavras-chave

Trombofilia/genética
Síndrome antifosfolípídica
Pré-eclâmpsia
Marcadores biológicos
Fatores de risco

Keywords

Thrombophilia/genetics
Antiphospholipid syndrome
Pre-eclampsia
Biological markers
Risk factors

Resumo

OBJETIVO: Verificar a frequência e a associação de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e adquiridas em gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior. **MÉTODOS:** Estudo tipo caso-controle composto por 81 gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior (grupo de estudo) e 32 gestantes sem antecedente de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior (grupo controle). Foi rastreada a presença de anticorpos antifosfolípides e trombofilias hereditárias em ambos os grupos. Foi utilizado o teste χ^2 com correção de Yates para verificar as associações e calcular os riscos relativos. **RESULTADOS:** Verificou-se a presença de trombofilias em 60,0% das pacientes com histórico de pré-eclâmpsia e em 6,0% das pacientes do grupo controle. Encontrou-se significativa associação entre pré-eclâmpsia grave em gestação anterior e presença de marcadores para trombofilias hereditárias/anticorpos antifosfolípides ($p < 0,05$). Identificou-se risco relativo para desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave de 1,57 (1,34 < RR < 1,84) para gestantes com presença de anticorpos antifosfolípides, 1,53 (1,26 < RR < 1,86) em mulheres com marcadores de trombofilias hereditárias e de 1,86 (1,45 < RR < 2,38), considerando a presença de trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides. **CONCLUSÃO:** Mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias ou adquiridas demonstraram risco relativo elevado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave.

Abstract

PURPOSE: To determine the frequency and the association of serum markers for inherited and acquired thrombophilias in pregnant women with a history of severe pre-eclampsia in previous pregnancies. **METHODS:** Case-control study consisting of 81 pregnant women with a history of severe pre-eclampsia in previous pregnancies (study group) and 32 women with no history of severe pre-eclampsia in previous pregnancies (control group). The presence of inherited thrombophilia and antiphospholipid antibodies was screened in both groups. We used the chi-square test with Yates correction to assess associations and calculate the relative risks. **RESULTS:** The presence of thrombophilia was detected in 60.0% of patients with a previous history of pre-eclampsia and in 6.0% of the control patients. A significant association was found between pre-eclampsia in a previous pregnancy and the presence of markers for hereditary thrombophilia/antiphospholipid antibodies ($p < 0.05$). The relative risk to develop pre-eclampsia was found to be 1.57 (1.34 < RR < 1.84) for pregnant women with antiphospholipid antibodies, 1.53 (1.26 < RR < 1.86) for women with hereditary thrombophilia markers and 1.86 (1.45 < RR < 2.38) considering the presence of hereditary thrombophilia and/or antiphospholipid antibodies. **CONCLUSION:** Women with serum markers for inherited or acquired thrombophilia showed a high relative risk to develop pre-eclampsia.

Correspondência:

Ernesto Antonio Figueiró-Filho
Núcleo do Hospital Universitário – Divisão de Apoio Acadêmico e Científico – NHU-DIAC
Rua Senador Filinto Müller 355 – Cidade Universitária – Vila Ipiranga
CEP: 79080-190
Campo Grande (MS), Brasil

Recebido

23/08/2011

Aceito com modificações

05/12/2011

Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

³ Curso Acadêmico de Medicina; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Pré-eclâmpsia é desordem multissistêmica exclusiva do período gestacional caracterizada pela hipertensão arterial e proteinúria, com desenvolvimento a partir da 20ª semana de gestação¹⁻³. Acomete 2–10% de todas as gestações, sendo importante causa de morbidade e mortalidade materna e perinatal¹⁻⁵. A doença afeta todos os órgãos, em especial, fígado, rins e cérebro⁶. Os fatores de risco associados incluem primiparidade, gestação múltipla, história familiar ou pessoal de pré-eclâmpsia, alto índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, hipertensão crônica, diabetes e trombofilias^{4,7,8}.

Atualmente, são descritas associações entre trombofilias e diversas complicações obstétricas, entre elas, tromboembolismo venoso durante a gestação e fatores relacionados à disfunção placentária, a exemplo de pré-eclâmpsia, abortamentos de repetição e óbitos fetais^{6,9,10}. Além dessas, podem ainda ocorrer restrição de crescimento fetal (RCF) e partos pré-termo^{6,11}. Os primeiros relatos sobre maior incidência de fatores de risco de trombose em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia e/ou síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas) foram publicados em 1996, e, desde então, a associação entre trombofilias com pré-eclâmpsia é sugerida^{7,12,13}.

Trombofilias são desordens hemostáticas com tendência à elevação de processos tromboembólicos, classificadas em hereditárias e adquiridas. Afeta, aproximadamente, 15% da população caucasiana predisposta a processos trombóticos^{14,15}. Dentre as trombofilias hereditárias, citam-se as deficiências de fatores anticoagulantes, incluindo anti-trombina, proteína C e proteína S, anormalidades dos fatores pró-coagulantes, as mutações genéticas do Fator V Leiden e gene G20210A da protombina, além da mutação do gene C677T, variante termolábil da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR)^{7,12,15,16}. As trombofilias adquiridas ocorrem em consequência da presença de anticorpos antifosfolípidos, principalmente os anticorpos anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e anticorpo anti- α 2-glicoproteína I (β 2GPI)^{12,15,17}. A hiper-homocisteinemia e a resistência à proteína C ativada são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos^{15,17}.

Durante a gestação normal, é sabido que ocorrem mudanças no sistema de coagulação e fibrinólise, onde há aumento acentuado na maioria dos fatores de coagulação: II, VII, VIII, IX, X e XII, além do fibrinogênio e fator Von Willebrand, e simultânea redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise^{15,18,19}. Essas modificações fisiológicas são importantes para minimizar o risco de perdas sanguíneas no momento do parto, elevando a ocorrência de fenômenos tromboembólicos,

principalmente quando associadas a fatores genéticos¹⁴. As deficiências de proteínas anticoagulantes são identificadas na gravidez quando os exames realizados durante o pré-natal demonstram níveis inferiores aos valores de referência, como a diminuição da proteína S, cujos valores são reduzidos para 40–60% a partir do primeiro trimestre, sendo esta redução ainda mais abrupta nos três meses pós-parto^{15,20}.

A homocisteína é reconhecida como fator de risco independente para doenças arteriocoronarianas, doenças vasculares periféricas, trombose venosa profunda e perdas fetais^{21,22}. A hiper-homocisteinemia é causada predominantemente por deficiência dietética de alguns cofatores necessários para o metabolismo da homocisteína (ácido fólico, vitamina B6 ou vitamina B12)^{22,23}, sendo associada à pré-eclâmpsia e risco elevado para doenças cardiovasculares²⁴.

Em meta-análise, o *odds ratio* (OR) foi calculado para cada tipo de trombofilia, e os resultados revelam que, exceto homozigose para mutação do MTHFR, todas as trombofilias foram significativamente associadas ao aumento da ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) na gestação²⁵. As trombofilias hereditárias foram elencadas como fator de risco para ocorrência de eventos adversos na gestação [aborto precoce e tardio, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta (DPP) e retardo do crescimento fetal (RCF)], em especial a deficiência de proteína S²⁵.

O objetivo do presente estudo foi verificar a frequência e a associação de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e adquiridas (anticorpos antifosfolípidos) em gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior em comparação a gestantes normais, sem histórico de pré-eclâmpsia anterior e outras comorbidades.

Métodos

Estudo prospectivo, tipo caso-controle, não pareado, com desenho orientado pelos critérios STROBE de estudos clínicos²⁶, realizado com 113 gestantes atendidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – HU-FAMED-UFMS, selecionadas no período de agosto de 2007 a julho de 2010, alocadas em dois grupos, de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

O grupo de estudo (GE) incluiu gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação(ões) anterior(es), com critério diagnóstico de duas ou mais aferições de pressão arterial superiores a 160x100 mmHg, registradas nos prontuários médicos ou nos cartões de pré-natal e proteinúria maciça de 1 g/L. Todas as gestantes, a partir da 20ª semana de gestação, receberam suplementação com ácido fólico 5 mg/dia, conforme orientação do Ministério

da Saúde²⁷. Nas gestantes do grupo de estudo, as dosagens foram realizadas na primeira consulta de pré-natal da gestação atual, anteriores a 20ª semana de gestação, não sendo repetidas no período puerperal. Nas gestantes do grupo controle, as amostras foram colhidas no pós-parto imediato (até seis horas pós-parto), desde que cumpridos os critérios de inclusão.

A ocorrência de miscigenação racial na população estudada, fato que ocorre com frequência no Brasil, poderia explicar essa não concordância com outros autores, considerando que nos países onde pesquisas semelhantes foram conduzidas, essa miscigenação não ocorre^{7,28}.

Neste estudo, encontrou-se a presença de anticorpos anticardiolipina IgG em 1,2% das gestantes do grupo de estudo, resultado inferior às taxas descritas, que variam de 1,8–7,0%²⁹. O risco relativo (RR) elevado de pacientes portadoras de anticorpos antifosfolípide que desenvolveram pré-eclâmpsia durante a gestação está bem estabelecido em gestantes com identificação de anticorpos anticardiolipina e em portadoras de anticoagulante lúpico^{7,10,17,28,30}.

Além desses critérios, para serem incluídas nesse grupo, as gestantes deveriam possuir pelo menos uma das seguintes ocorrências, associadas à pré-eclâmpsia grave, comprovadas nos prontuários médicos ou anotadas nos cartões de pré-natal: internação em decorrência da pré-eclâmpsia com idade gestacional inferior a 32 semanas, iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, alterações sistêmicas comprovadas com exames laboratoriais (hemoconcentração, hipoalbuminemia, função hepática ou provas da coagulação alteradas e níveis elevados de ácido úrico maior e igual a 6 mg/dL)^{2,31}, nascimento pré-termo inferior a 34 semanas, admissão de recém-nato em UTI neonatal, perda fetal, restrição de crescimento fetal, oligodramnia e alterações dopplervelocimétricas materno-fetais (elevação dos índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas e umbilical)³². Pacientes com hipertensão prévia à gestação, portadoras de lúpus eritematoso sistêmico e sabidamente portadoras de marcadores para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas (com rastreamento laboratorial prévio), foram excluídas desse grupo.

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

A seleção das pacientes foi realizada de forma aleatória, prospectivamente, conforme a ordem de entrada dos casos, nos Ambulatórios de Gestação de Alto Risco GE e baixo risco GC, durante o período do estudo, cumpridos os critérios de inclusão, até se atingir o número mínimo de gestantes para o GE.

O cálculo da amostragem aleatória simples mínima de gestantes com histórico prévio de pré-eclâmpsia grave a serem incluídas no GE levou em consideração a população total de atendimentos no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da FAMED-UFMS (1.000 gestantes/ano), a prevalência de trombofilias em gestantes com pré-eclâmpsia de, aproximadamente, 20%^{10,18,19}, a prevalência de trombofilias na população geral de, aproximadamente, 5%^{10,29}, poder do teste de 80%, com erro amostral de 5% e avaliação bicaudal. Com esses parâmetros, o número mínimo de gestantes para o GE seria de 75 pacientes. Para o GC, considerando os mesmos parâmetros e prevalência de pré-eclâmpsia grave de 2%^{1,5,8}, a amostragem mínima seria de trinta pacientes.

Foi considerada como hipótese de nulidade (H0) não haver associação entre histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior e a presença de marcadores séricos de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas.

Nas pacientes dos dois grupos, rastreou-se a presença de anticorpos antifosfolípides com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpo anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI). A presença de trombofilias hereditárias foi identificada por meio das dosagens de proteína C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden).

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi processada pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA), seguindo a metodologia sugerida internacional de padronização. Considerou-se os resultados reagentes para IgM e IgG valores superiores a 40 UMPL e 40 UGPL³³.

A presença do anticoagulante lúpico foi conduzida em três etapas. Na primeira foi realizado o teste de triagem com as técnicas de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo do veneno de víbora Russel diluído (dRWV). Quando se obteve valores superiores a 1,26 e/ou 1,14 para os testes de TTPa e dRWV, respectivamente, realizou-se a segunda etapa, onde se procedeu o teste de TTPa, utilizando uma mistura de 50% de plasma do paciente e 50% de plasma normal. Não havendo correção, procedeu-se a terceira etapa, que consistiu na realização do teste dRWV confirmatório, cujo resultado positivo para anticoagulante lúpico é superior a 1,21²⁹.

A pesquisa de anticorpos anti- β_2 GPI foi realizada por ELISA, onde considerou-se reagente valores superiores a 15 U/mL¹⁷.

Realizou-se dosagem de proteína C pelo método cromogênico^{29,34}, cujo valor de referência é de 70–140% de atividade. Valores inferiores a 70% de atividade são considerados como deficiência de proteína C³⁴.

A dosagem de proteína S foi conduzida pelo método ELISA³⁵, com valores de referência entre 30–100% de

atividade, considerando como deficiência de proteína S valores inferiores a 30%³⁴.

Para dosagem de antitrombina, o método escolhido foi o cromogênico^{15,35}, cujo valor de referência se encontra entre 80–120%, sendo considerada deficiência de antitrombina valores inferiores a 80%³⁴.

Para a dosagem de homocisteína, realizou-se cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com eluição isocrática de detecção fluorimétrica³⁶, cujo valor de referência é de 4–12 µmol/L, sendo considerada a presença de hiper-homocisteinemia resultados superiores a 12 µmol/L³⁴.

A pesquisa de mutação no gene Q506 do fator V (mutação Fator V Leiden) foi conduzida por reação de polimerase em cadeia (PCR), sendo considerado positivo a presença de mutação (homozigoto ou heterozigoto)^{21,34}.

Foram consideradas portadoras de marcadores séricos para trombofilias hereditárias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no Fator V Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado)³⁴. Foram consideradas portadoras de marcadores séricos para trombofilias adquiridas todas as pacientes que obtiveram resultados reagentes para anticardiolipina IgM/IgG, anticoagulante lúpico e/ou anti-β₂GPI, segundo a metodologia exposta^{28,33}.

As variáveis paramétricas (idade e paridade) foram expressas com média ± um desvio padrão e comparadas com o teste *t* de Student. As variáveis não paramétricas (presença/ausência de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípides) foram avaliadas em tabelas de contingência de dupla entrada, utilizando o teste χ² com correção de Yates, considerando-se significativas as associações cujo valor de *p*<0,05 para rejeição da hipótese de nulidade. Riscos relativos foram calculados após as associações estudadas, com intervalo de confiança (IC) a 95%²⁶.

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

Resultados

Das 113 gestantes estudadas, 81 (72%) foram incluídas no GE e 32 (28%) foram incluídas no GC. No GE, a média de idade das gestantes foi de 29,7±5,4 anos, com número médio de gestações de 3,0±1,2. No GC, a média de idade das pacientes foi de 28,2±5,2 anos, com número médio de gestações 2,19±0,4. Não houve diferença entre a idade materna e paridade entre os grupos.

A pesquisa de trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes do GE demonstrou resultado positivo em 60,0% (49/81) da amostra. Nas pacientes do GC, a presença de trombofilias e/ou anticorpos antifosfolípides foi identificada em 6,0% (2/32) da amostra. (Tabela 1).

A pesquisa da presença de anticorpos antifosfolípides em gestantes com histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior demonstrou resultado positivo em 25 gestantes (31%), enquanto nas gestantes do GC a presença desses anticorpos não foi detectada (Tabela 1).

Houve associação (*p*<0,05) entre a presença de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípides com a ocorrência de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior (Tabela 1). O risco relativo para desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave encontrado em gestantes com identificação de anticorpos antifosfolípides foi de 1,57 (1,34<RR<1,84). Nas gestantes com marcadores séricos para trombofilias hereditárias o risco relativo encontrado foi de 1,53 (1,26<RR<1,86). Considerando a presença de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e/ou presença de

Tabela 1. Associação entre marcadores séricos de trombofilias hereditárias e/ou marcadores séricos de anticorpos antifosfolípides em gestantes com e sem histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior

	Marcadores séricos de Anticorpos Antifosfolípides/Trombofilias Hereditárias*			Marcadores séricos de Anticorpos Antifosfolípides**			Marcadores séricos de Trombofilias Hereditárias***		
	Presentes n (%)	Ausentes n (%)	Total n (%)	Presentes n (%)	Ausentes n (%)	Total n (%)	Presentes n (%)	Ausentes n (%)	Total n (%)
Grupo Estudo (Histórico de PE grave em Gestações anteriores)	49 (60)	32 (40)	81 (100)	25 (31)	56 (69)	81 (100)	33 (41)	48 (59)	81 (100)
Grupo Controle (Gestantes Normais, sem histórico de Pré-Eclâmpsia grave em Gestações anteriores)	2 (6)	30 (94)	32 (100)	0 (0)	32 (100)	32 (100)	2 (6)	30 (94)	32 (100)
Total	51 (45)	62 (55)	113 (100)	25 (22)	88 (78)	113 (100)	35 (31)	78 (69)	113 (100)

Teste χ² com correção de Yates; **p*<0,01; RR (IC95%): 1,86 (1,45–2,38); ***p*<0,01; RR (IC95%): 1,57 (1,34–1,84); ****p*<0,01; RR (IC95%): 1,53 (1,26–1,86).

anticorpos antifosfolípidos, o risco relativo para desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave se eleva para 1,86 ($1,45 < RR < 2,38$).

Trombofilias hereditárias de forma isolada foram descritas em 21,0% das gestantes do grupo pré-eclâmpsia (17/81) e em 6,2% (2/32) das gestantes do GC (Tabela 2). Nas gestantes do GE, as trombofilias hereditárias mais encontradas de forma isolada foram: deficiência de proteína S (11,1%), deficiência de antitrombina (2,5%) e hiper-homocisteinemia (7,4%). No rastreamento da presença de anticorpos antifosfolípidos, a presença de anticoagulante lúpico foi demonstrada em 16,1% da amostra desse grupo (13/81) (Tabela 2). Encontrou-se resultado positivo de duas ou mais trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípidos em conjunto em 19,7% (16/81) das pacientes do GE (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo encontrou risco relativo elevado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestantes portadoras de trombofilias hereditárias e/ou com a presença de anticorpos antifosfolípidos. Outros estudos, entretanto, não encontraram associação entre pré-eclâmpsia e a presença de anticorpos antifosfolípidos^{7,28}.

Em estudo multicêntrico considerando 5.337 gestantes, foram identificadas 113 mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia e selecionadas 443 gestantes para o GC. Os resultados sugerem não haver associação entre trombofilias e maior risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave⁴. Esses resultados foram semelhantes à pesquisa conduzida com 180 mulheres com pré-eclâmpsia e 360 gestantes controle, onde ambos os grupos apresentaram proporção semelhante de gestantes com presença de anticorpos anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico²⁸. Outro alvo antigênico nos complexos reconhecidos pelos anticorpos antifosfolípidos, a β_2 -glicoproteína I, é descrito em 3,9% das pacientes com casos severos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia durante a gestação³⁰. Na presente casuística, encontrou-se 1,2% de casos positivos para anti- β_2 GPI entre as gestantes do GE.

Recentes meta-análises demonstram haver associação entre anticorpos antifosfolípidos e disfunção placentária, incluindo o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Por um lado, todavia, apesar de essas associações serem descritas, não existem recomendações para o rastreio desses anticorpos na prática clínica^{10,25}. Por outro, casuística clínica também atual demonstra que gestantes com histórico prévio de insuficiência placentária, caracterizadas pelo desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave, se beneficiam com uso de terapia antitrombótica profilática com AAS e enoxaparina sódica³⁷. Esses dados extraídos de estudos com evidência científica relevante, demonstram conclusões díspares, o

Tabela 2. Frequência de trombofilias hereditárias e presença de anticorpos antifosfolípidos identificadas de forma isolada e em conjunto em gestantes com e sem histórico de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior

Trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípidos	Grupo PE ¹ (n/total do grupo)	Grupo Controle ² (n/total do grupo)
Anticorpos antifosfolípidos isolados	19,7% (16/81)	
Anticorpo anticardiolipina IgM	1,2% (1/81)	
Anticorpo anticardiolipina IgG	1,2% (1/81)	
Anticoagulante lúpico	16,1% (13/81)	
Anticorpo anti- β_2 GPI	1,2% (1/81)	
Trombofilias hereditárias isoladas	21,0% (17/81)	6,2% (2/32)
Deficiência de proteína C	- (0/81)	
Deficiência de proteína S	11,1% (9/81)	3,1% (1/32)
Deficiência de antitrombina	2,5% (2/81)	3,1% (1/32)
Hiper-homocisteinemia	7,4% (6/81)	
Mutação no fator V (Leiden)	- (0/81)	
Trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípidos identificadas em conjunto	19,7% (16/81)	
Anticorpo anti- β_2 GPI + Hiper-homocisteinemia	1,2% (1/81)	
Anticoagulante lúpico + Hiper-homocisteinemia	1,2% (1/81)	
Anticoagulante lúpico + Deficiência de proteína S	2,5% (2/81)	
Anticoagulante lúpico + Deficiência de antitrombina	1,2% (1/81)	
Deficiência de proteína S + Deficiência de antitrombina	3,7% (3/81)	
Deficiência de proteína C + Deficiência de proteína S	2,5% (2/81)	
Anticardiolipina IgM + Deficiência de antitrombina	1,2% (1/81)	
Anticardiolipina IgM + Hiper-homocisteinemia	1,2% (1/81)	
Anticardiolipina IgG + Deficiência de proteína S	1,2% (1/81)	
Deficiência de proteína C + Deficiência de antitrombina	1,2% (1/81)	
Anticardiolipina IgG + Deficiência de proteína S	1,2% (1/81)	
Deficiência de proteína C + Deficiência de Antitrombina + Hiper-homocisteinemia	1,2% (1/81)	

¹(0/32); ²Grupo PE: gestantes com pré-eclâmpsia grave em gestações anteriores; ³Grupo Controle: pacientes com gestação a termo, sem intercorrências em gestação atual e anterior(es).

que reforça a importância de investigações nessa linha de pesquisa, a exemplo da presente casuística.

A presença da mutação do Fator V Leiden e sua associação com pré-eclâmpsia grave é discutida na literatura^{7,17}, entretanto, não foi observada a presença de caso positivo para a mutação do Fator V Leiden no GE. Em pesquisa conduzida no Brasil, nenhuma das 113 pacientes estudadas, sendo 83 pacientes normais e 30 pacientes com pré-eclâmpsia, apresentaram mutação no fator V¹⁶, fato concordante com o presente estudo. Todavia, pesquisa

realizada com 97 gestantes com histórico de complicações obstétricas após a 23ª semana de gestação, demonstrou que a mutação do Fator V Leiden foi a trombofilia mais frequente, presente em 41% (16/39) das gestantes de forma isolada e em 80% dos casos associados a outras trombofilias³⁸.

Nessa amostra, 7,4% (6/81) dos casos de hiperhomocisteinemia foram encontrados dentre as pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior, índice inferior aos valores descritos em outras pesquisas, os quais variam de 12,1–27%^{22,23}.

Em estudo para estimar a associação entre trombofilias hereditárias e resultados adversos na gestação, foram avaliadas 1.707 mulheres, as quais não apresentavam história prévia de complicações durante a gravidez ou história pessoal/familiar de tromboembolismo venoso. Os resultados demonstraram que a mutação do gene da protrombina confere risco elevado para o desenvolvimento de complicações na gravidez. A maioria das mulheres assintomáticas com trombofilia hereditária polimórfica apresentou resultado obstétrico satisfatório³⁹.

No estudo em questão, foram encontradas 11,1% de deficiência de proteína S (9/81), 2,5% de deficiência de antitrombina (2/81) e nenhum caso de deficiência de proteína C. Casuísticas com metodologias semelhantes são concordantes, sendo descrita incidência de 14% de deficiência de proteína S⁴⁰ e nenhum caso de deficiência de proteína C¹⁸ em pacientes com pré-eclâmpsia em gestação anterior.

Para avaliar como as variáveis clínicas e laboratoriais diferem entre início precoce de síndrome HELLP, 75 gestantes com pré-eclâmpsia com desenvolvimento de HELLP foram comparadas com 40 pacientes em início precoce de pré-eclâmpsia sem síndrome HELLP. Os autores concluíram que mulheres com síndrome HELLP tiveram menos sinais de anormalidades em relação à síndrome metabólica e à prevalência quatro vezes menor de trombofilias quando comparadas às mulheres com pré-eclâmpsia sem síndrome HELLP¹².

Em meta-análise recente, onde foram incluídos 28 estudos, foram descritas as chances de associação da pré-eclâmpsia grave e outras complicações durante a gestação, associadas aos anticorpos antifosfolípidos. Em dez estudos caso-controle, foram identificadas associação entre anticoagulante lúpico e ocorrência de pré-eclâmpsia. A presença de associação entre pré-eclâmpsia e anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG, esteve presente em dezenove estudos tipo caso-controle e não foram observados dados suficientes entre a presença de anticorpo anti-β2-GPI e ocorrência de pré-eclâmpsia¹⁰.

Revisão sistemática versando sobre desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave na gestação associada às trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos, incluiu 25 meta-análises com 11.183 gestantes. Os riscos relativos encontrados para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave na presença de anticorpos antifosfolípidos e/ou trombofilias hereditárias foram todos elevados¹⁷.

Os dados observados não diferem dos encontrados neste estudo, que identificou risco relativo de 1,57 (IC95% 1,34<RR<1,84) para gestantes com presença de anticorpos antifosfolípidos e 1,53 (IC95% 1,26<RR<1,86 em mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias. Considerando a presença de marcadores séricos para trombofilias hereditárias e/ou presença de anticorpos antifosfolípidos, o risco relativo de desenvolvimento de pré-eclâmpsia se eleva para 1,86 (IC95% 1,45<RR<2,38).

Apesar do pouco tempo de estudo e amostra limitada, mulheres com marcadores séricos reagentes para trombofilias hereditárias e/ou adquiridas apresentam risco relativo elevado para desenvolver pré-eclâmpsia grave. A realização de estudos para aprofundar o tema e obter resultados mais consistentes para orientar obstetras na prática clínica em relação às trombofilias na gestação se faz necessária. Os dados obtidos neste trabalho sugerem investigação de rotina para trombofilias hereditárias e pesquisa de anticorpos antifosfolípidos em pacientes com história de pré-eclâmpsia grave em gestações anteriores.

Referências

1. Ismail SK, Higgins JR. Hemostasis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(2):111-7.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
3. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
4. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):151.e1-9.
5. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118(Suppl 1):1-203.
6. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
7. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 3):S16-21.

8. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):66-74.
9. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD006780.
10. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2011;128(1):77-85.
11. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003580.
12. Sep S, Verbeek J, Koek G, Smits L, Spaanderman M, Peeters L. Clinical differences between early-onset HELLP syndrome and early-onset preeclampsia during pregnancy and at least 6 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):271.e1-5.
13. Furuhashi M, Oda H, Imai N. HELLP syndrome after the improvement of coagulation and fibrinolysis parameters in severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;52(3):279-80.
14. Figueiró-Filho EA, Oliveira VM. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em mulheres do Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(11):561-7.
15. Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(2):271-95, x.
16. Dusse LM, Carvalho MG, Bragança WF, Paiva SG, Godoi LC, Guimarães DA, et al. Inherited thrombophilias and pre-eclampsia in Brazilian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134(1):20-3.
17. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol*. 2000;96(1):45-9.
18. Spaanderman ME, Ekhardt TH, van Eyck J, Cheriex EC, de Leeuw PW, Peeters LL. Latent hemodynamic abnormalities in symptom-free women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):101-7.
19. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:106-17.
20. Fogerty AE, Connors JM. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(6):464-9.
21. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*. 1997;95(7):1777-82.
22. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1196-9.
23. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):519-24.
24. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):14-20.
25. Do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1433-43.
26. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-9.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual Técnico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005.
28. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):29-34.
29. Triplett DA, Stocker KF, Unger GA, Barna LK. The Textarin/Ecarin ratio: a confirmatory test for lupus anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1993;70(6):925-31.
30. Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojacono A, Tarantini M, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;73(1):37-42.
31. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
32. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):138-46.
33. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
34. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-31.
35. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
36. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr*. 1991;565(1-2):441-6.
37. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053-61.
38. Salim R, Czarnowicki T, Nachum Z, Shalev E. The impact of close surveillance on pregnancy outcome among women with a prior history of antepartum complications attributed to thrombosis: a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:55.
39. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5-13.
40. Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study. *Ann Saudi Med*. 2006;26(2):105-9.