

# Lupus e SAF

Dr. Marcelo Guimarães Rodrigues

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Hospital do Trabalhador

**Trombofilia é toda alteração hereditária ou adquirida do sistema hemostático que aumenta o risco de trombose.**

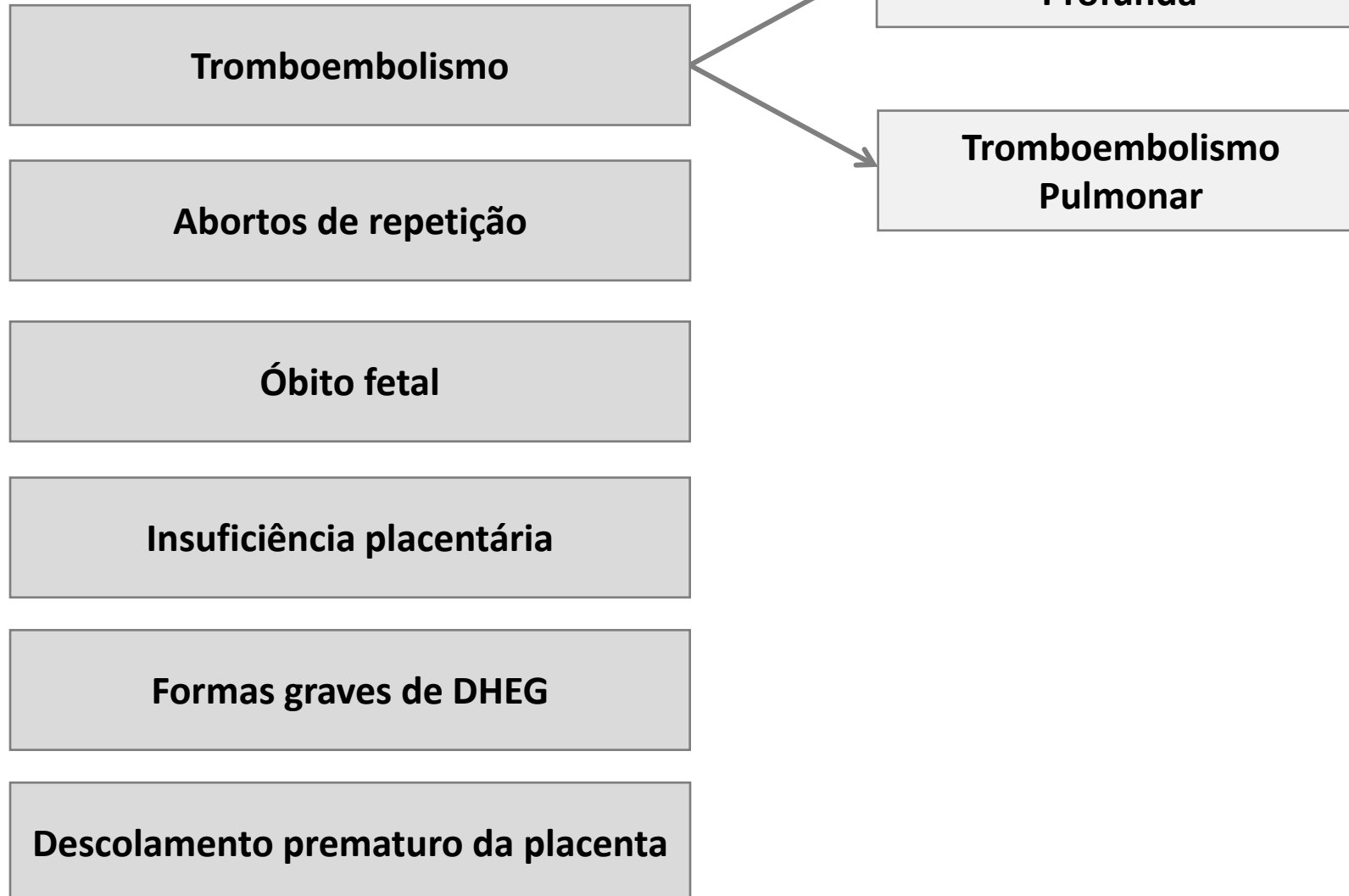
### **Trombofilias hereditárias**

- Mutação do fator V (Leiden)
- Mutação da Protrombina
- Deficiência da Proteína S
- Deficiência da Proteína C
- Deficiência da antitrombina
- Hiperhomocisteinemia

### **Trombofilias adquiridas**

- Síndrome Antifosfolípide (SAF)
- Hiperhomocisteinemia

## **CONSEQUÊNCIAS:**



## Pesquisa de trombofilias:

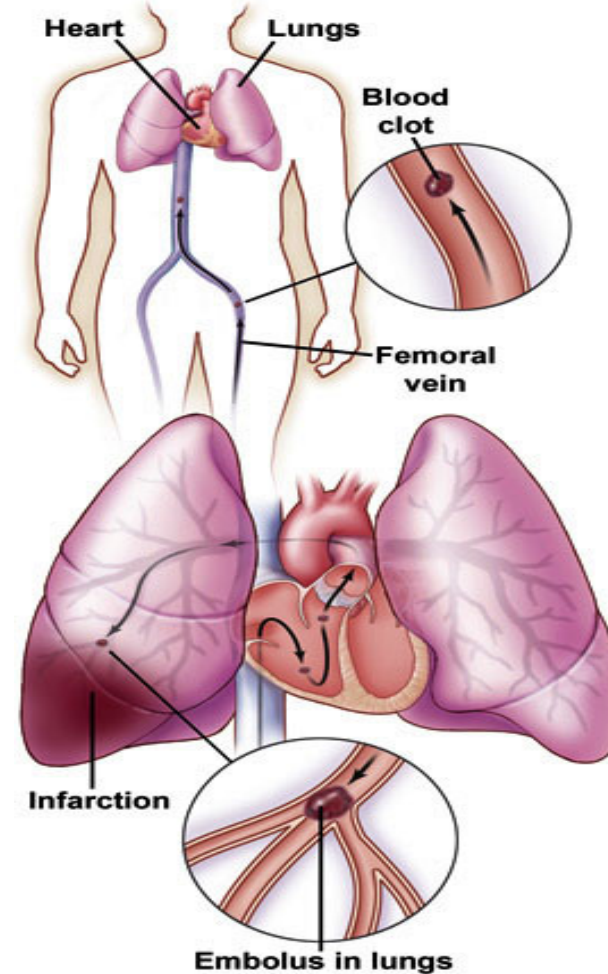
- ✓ Não se recomenda o rastreamento universal
- ✓ A terapia anticoagulante pode implicar em complicações maternas e fetais

**Importante !!!**

**A pesquisa laboratorial somente é indicada a partir de critérios clínicos bem estabelecidos.**

## Quando pesquisar:

- ✓ **Antecedente pessoal de TE**
- ✓ **Antecedente familiar de TE**
  - parentes de primeiro grau e
  - evento antes dos 50 anos



# Quando pesquisar:

## Antecedente de:

- ✓ **Descolamento Prematuro de Placenta**
- ✓ **Insuficiência Placentária Grave**
  - Oligoâmnio
  - Crescimento fetal restrito grave
  - Diástole zero/reversa na artéria umbilical
  - Histologia placentária com lesões vasculotrombóticas
- ✓ **DHEG grave e precoce**
- ✓ **Natimorto sem causa aparente**
- ✓ **Abortos de repetição: TRÊS OU MAIS CONSECUTIVOS!**



# Diagnóstico da Síndrome Antifosfolípide

## **Critérios clínicos\***

\*pelo menos um

- **Trombose vascular**
- **Morbiletalidade obstétrica**



## **Critérios laboratoriais\***

\*pelo menos um

- **Anticoagulante lúpico**
- **Acs. anticardiolipina**
- **Acs. anti  $\beta$ 2 Glicoproteína I**

## Diagnóstico da Síndrome Antifosfolípide - MORBILETALIDADE OBSTÉTRICA

- Uma ou mais mortes inexplicadas de fetos morfologicamente normais, acima de 10 semanas

**OU**

-Um ou mais partos prematuros de neonatos morfologicamente normais, anteriores à 34ª semana, devidos à:

- eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave
- insuficiência placentária

**OU**

-Três ou mais abortos espontâneos precoces (< 10 semanas), consecutivos e inexplicados, excluídas as causas maternas anatômicas e hormonais, bem como as cromossômicas do casal.

## Diagnóstico da Síndrome Antifosfolípide - CRITÉRIOS LABORATORIAIS

- **Anticoagulante lúpico** - presente no plasma \*

**OU**

- **Anticorpos anticardiolipina** - IgG ou IgM - presentes no soro ou plasma, em médio ou alto título ( >40 GPL ou MPL)\*

**OU**

- **Anticorpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I** - IgG ou IgM - presentes no soro ou plasma, em títulos acima do percentil 99\*

**\*em duas ou mais ocasiões, com intervalo superior a 12 semanas**

# Diagnóstico das demais trombofilias

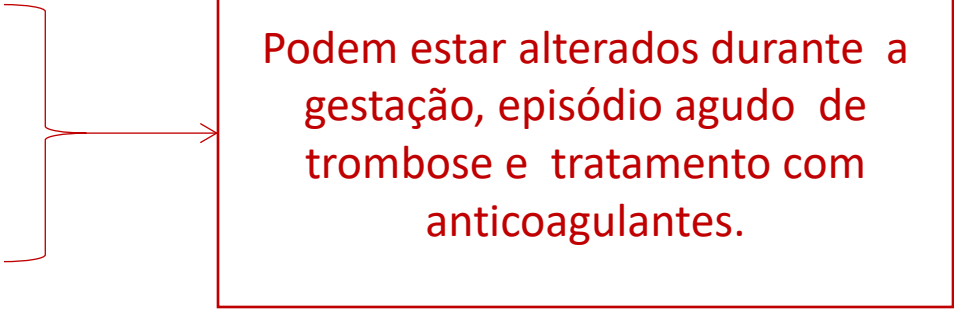
## EXAMES LABORATORIAIS:

- ✓ Mutação do fator V (Leiden)
- ✓ Mutação da Protrombina
- ✓ Dosagem da Proteína S
- ✓ Atividade da Proteína C
- ✓ Dosagem de Antitrombina
- ✓ Dosagem de Homocisteína

# Diagnóstico das demais trombofilias

## EXAMES LABORATORIAIS:

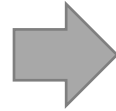
- ✓ Mutação do fator V (Leiden)
- ✓ Mutação da Protrombina
- ✓ Dosagem da Proteína S
- ✓ Atividade da Proteína C
- ✓ Dosagem de Antitrombina
- ✓ Dosagem de Homocisteína



Podem estar alterados durante a gestação, episódio agudo de trombose e tratamento com anticoagulantes.

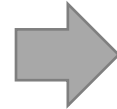
# Classificação quanto ao risco de trombose

## ALTO RISCO



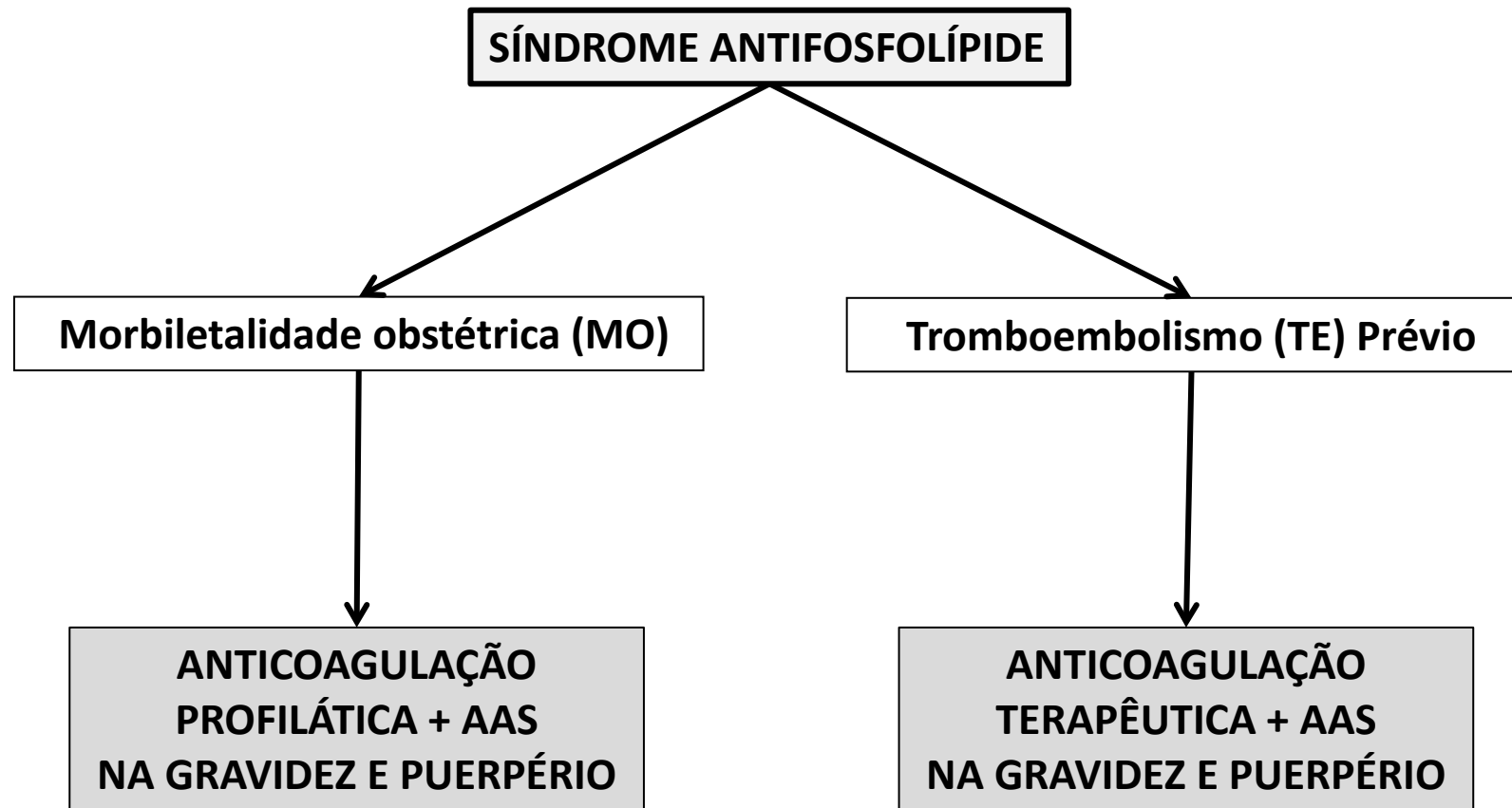
- ✓ Mutação do fator V (Leiden) ou da protrombina em homozigose
- ✓ Deficiência de antitrombina
- ✓ SAF com tromboembolismo prévio
- ✓ Associação de trombofilias

## BAIXO RISCO



- ✓ Mutação do fator V (Leiden) ou da protrombina em heterozigose
- ✓ Deficiência de proteína S
- ✓ Deficiência de proteína C

# Conduta assistencial



# Anticoagulação profilática

- ✓ Enoxaparina: 40 mg (sc) 1 vez ao dia  
(para pacientes entre 50 e 90 kg)
- ✓ Dalteparina : 5.000 UI (sc) 1 vez ao dia
- ✓ Heparina Não Fracionada: 5.000 UI 12/12 hs (sc)

**\* Não é necessário fazer controle laboratorial**



# Anticoagulação terapêutica

- ✓ Enoxaparina: 2 mg/Kg/dia (sc) – em duas doses
- ✓ Dalteparina : 200 UI/ Kg/ dia (sc) - em duas doses
- ✓ Heparina Não Fracionada: 10.000 UI (sc) 8/8 hs

**\* Controle laboratorial – atividade anti Xa (HBPM) ou TTPA (HNF)**

# Manejo da anticoagulação no pré-natal

- ✓ Quando em uso de anticoagulação oral (trombose prévia):
  - substituir por HBPM a partir do  $\beta$ hCG  $\oplus$
- ✓ Quando não há uso de anticoagulante oral:
  - iniciar HBPM a partir do  $\beta$ hCG  $\oplus$
- ✓ SAF – iniciar AAS (100mg/d) a partir do  $\beta$ hCG  $\oplus$

# Manejo da anticoagulação no pré-natal

## ANTICOAGULAÇÃO TERAPÊUTICA - MONITORAÇÃO LABORATORIAL

- ✓ HBPM - Vigilância pela atividade anti-Xa
  - ✓ determinação em cada trimestre
  - ✓ manter entre 0,6 e 1,0 UI/ml
  - ✓ colher 4 horas após a injeção
- ✓ HNF (heparina não fracionada) - Vigilância pelo coagulograma (TTPA)
  - ✓ manter entre 1,5 e 2,5 o valor normal

# Manejo da anticoagulação no período periparto

- ✓ Suspende AAS uma semana antes do parto
- ✓ Suspende HBPM 24 horas antes do parto (HNF 12 horas antes)
  - possibilita anestesia loco-regional
- ✓ Reintroduzir anticoagulação 8 a 12 horas pós-parto
- ✓ Manter profilaxia antitrombótica até final do puerpério
- ✓ Pacientes com dois ou mais episódios de trombose ou SAF com trombose anterior – anticoagulação perene

# BOAS PRÁTICAS NAS PESQUISAS DE TROMBOFILIAS

Quando pesquisar?

- Hx de TEV PRÉVIO OU ATUAL.
- HX FAMILIAR DE TEV PARENTE 1º GRAU ANTES 50 ANOS.
- FAMILIARES PORTADORES DE TROMBOFILIAS BEM DOCUMENTADAS.
- NÃO SOLICITAR MUTAÇÃO DA MTHFR.
- MORBILETALIDADE OBSTÉTRICA:
  - AER: 3 ou mais perdas repetidas ou inexplicadas, <10sem., excluídas causas hormonais, anatômicas e cromossomopatias maternas e paternas.
  - OFIU de causa inexplicada.
  - 1 ou + Partos prematuros com neonato mfnormal <34sem., consequente a PE/E/IP/DPP.

# MÁS PRÁTICAS NAS PESQUISAS DE TROMBOFILIAS

- Rastreamento universal pré CHO/INJ.
- Rastreamento no PN.
- Usar anticoagulante após 1 ou 2 abortos.
- Rastreamento imediatamente após evento clínico.
- Uso HBPM em MTHFR.
- Uso de ILP e/ou imunoglobulinas em AER.
- ANVISA: proibição de crossmatch, ILP e Ig no AER.
- Solicitar exames indiscriminadamente.
- Painel EXTENSO TF qdo a hx clinica é relevante, além do habitual.
- Uso sem critério dx.

# Lupus

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos
- Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões.
- De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos.

# Na Gravidez

- Gravidez em mulheres com LES carrega um maior risco materno e fetal em comparação com a gravidez em mulheres saudáveis.
- O prognóstico para mãe e filho é melhor quando o LES estiver em repouso por pelo menos seis meses antes da gravidez.
- Uma abordagem multidisciplinar com acompanhamento médico, obstétrico e neonatal próximo é necessária para otimizar os resultados maternos e fetais.



Format: Abstract ▼

Am J Obstet Gynecol. 2008 Aug;199(2):127.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5.

## A national study of the complications of lupus in pregnancy.

Clowse ME<sup>1</sup>, Jamison M, Myers E, James AH.

 Author information

### Abstract

**OBJECTIVE:** This study was undertaken to determine the risk of rare complications during pregnancy for women with systemic lupus erythematosus.

# Resultados

- Dos mais de 16,7 milhões de internações por parto durante os 4 anos, **13.555 foram para mulheres com LES. A mortalidade materna foi 20 vezes maior entre as mulheres com LES.**
- Os riscos de **trombose, infecção, trombocitopenia e transfusão foram três a sete vezes maiores em mulheres com LES.** Pacientes com lúpus também apresentaram maior risco de **cesárea (OR 1,7), trabalho de parto prematuro (OR 2,4) e pré-eclâmpsia (OR 3,0) do que outras mulheres.**
- As mulheres com LES eram **mais propensas a ter outras condições médicas, incluindo diabetes, hipertensão e trombofilia, que estão associadas a resultados adversos da gravidez.**

# Medicações

- Uso seletivo durante a gestação - medicamentos têm um perfil de segurança razoável durante a gravidez, mas certas limitações se aplicam ao seu uso.
  - Antiinflamatórios não-hormonais – conflito no 1 trimestre e uso limitado até 32 semana de gestação
  - Glicocorticóides - Sugerimos o controle da doença com a menor dose possível de prednisona, idealmente menos de 10 mg / dia.
  - Azatioprina - A azatioprina é considerada relativamente segura durante a gravidez, mas as doses não devem exceder 2 mg / kg / dia.
  - Ciclosporina - Observações limitadas sugerem que crianças expostas in utero à ciclosporina têm função renal e pressão arterial normais. O

# Medicamentos

- Medicamentos anti-hipertensivos - Metildopa, labetalol, nifedipina e hidralazina são os anti-hipertensivos mais usados na gravidez.
- Em comparação, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são contraindicados durante a gravidez.
- Diuréticos devem ser usados com cautela.
- O nitroprussiato é o agente de último recurso para o controle urgente da hipertensão grave refratária; seu uso deve ser limitado a um curto período de tempo em uma situação de emergência

# Medicação

- Uso seletivo com cautela na gravidez
- Medicamentos biológicos - Os dados sobre o uso de medicamentos biológicos durante a gravidez são limitados.
- Houve relatos de casos de linfocitopenia de células B com duração de até seis meses em crianças expostas ao rituximabe.
- Assim, desencorajamos o uso desses agentes durante a gravidez.

# Medicações

- Contra-indicado na gravidez
- Ciclofosfamida No entanto, em situações clínicas com risco de vida, este medicamento tem sido usado no final da gravidez.
- Micofenolato de mofetil – mal formações
- Azatioprina ou tacrolimus podem ser substituídos pelos glicocorticóides podem ser usados na menor dose que controla a atividade da doença. Idealmente, esta transição na medicação deve ocorrer seis meses antes da concepção.
- Metotrexato - O metotrexato é teratogênico e não deve ser usado durante a gravidez.
- Leflunomida - A gravidez deve ser adiada por dois anos após a descontinuação da leflunomida

# Seguimento

- Multidisciplinar e associado as alterações que o Lupus acomete
  - Exame físico, incluindo pressão arterial
  - Função renal (creatinina, urinálise, relação proteína / creatinina na urina)
  - Hemograma completo (CBC)
  - testes de função hepática
  - Anticorpos anti-Ro / SSA e anti-La / SSB
  - Anticoagulante lúpico (LA) e anticorpo anticardiolipina (aCL)
  - Anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (dsDNA)
  - complemento (CH50, ou C3 e C4)
  - Ácido úrico sérico

# LUPUS X SAF

- Presença de anticorpos antifosfolípidos - os anticorpos estão presentes **em cerca de um quarto a metade dos pacientes com LES; entretanto, poucos pacientes desenvolvem complicações trombóticas ou obstétricas relacionadas à SAF.**
- Mulheres grávidas com LES com história obstétrica sugestiva de SAF (morte fetal após 10 semanas ou três ou mais abortamentos consecutivos, ou prematuridade <34 semanas devido a pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária) ou evento trombótico venoso ou arterial inexplicado, devem ser testadas para a presença de anticorpos antifosfolípidos
- Não está claro se as mulheres com LES sem um diagnóstico de SAF estão em risco aumentado de perda de gravidez.





Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Nov; 5(11): 2060–2068.

doi: [10.2215/CJN.00240110](https://doi.org/10.2215/CJN.00240110)

Original Articles

PMCID: PMC3001786

PMID: [20688887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688887/)

## A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis

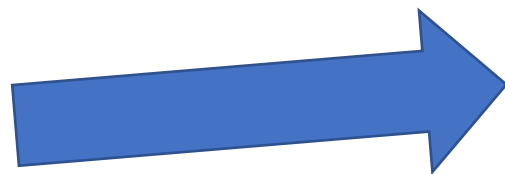
[Andrew Smyth](#),<sup>\*</sup> [Guilherme H.M. Oliveira](#),<sup>†</sup> [Brian D. Lahr](#),<sup>‡</sup> [Kent R. Bailey](#),<sup>‡</sup> [Suzanne M. Norby](#),<sup>§||</sup> and [Vesna D. Garovic](#)  
✉<sup>§||</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

# LUPUS X SAF

- Um alto título de anticorpos anti-cardiolipina tem mostrado ser preditivo do resultado clínico da síndrome antifosfolípide em pacientes com LES .
- Um estudo grego mostrou que até 50% dos pacientes com LES podem ser positivos para anticorpos anti-cardiolipina .
- Da mesma forma, **a presença de um anticoagulante lúpico também está associada a desfechos fetais adversos**, com uma taxa de nascidos vivos em geral de 73% e uma taxa de prematuridade de 37%, apesar do uso de várias modalidades de tratamento .
- Até o momento, poucos trabalhos examinaram as associações entre nefrite lúpica, e desfechos da gravidez de maneira sistemática.
- Associações positivas entre SAF e hipertensão na gravidez, parto prematuro e aborto induzido.
- É concebível que um aumento do risco de hipertensão nesses pacientes possa levar a um risco maior de pré-eclâmpsia, uma complicação bem reconhecida na gravidez entre pacientes com síndrome antifosfolípide.

# Reflexão



ação



Obrigado

---