



REVISÃO

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE E *DIABETES MELLITUS* NA GESTAÇÃO

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND DIABETES MELLITUS IN PREGNANCY

Patricia 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 antifosfolípida.

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 sanguíneos 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 macrossomia 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 fosfolípidos 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 livedo 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, Pirttiaho 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. Boddì 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 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.

