

ANA CESARINA OLIVEIRA PONTE

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisa do anticoagulante circulante
anti-protrombinase, na doença em atividade.

Trabalho apresentado como
requisito final ao 7º Curso de
Especialização em Hematologia e
Hemoterapia - Convênio
UFC-MEC-BID III.

Universidade Federal do Ceará
Fortaleza - Ceará
1993

NOTA DE AGRADECIMENTO:

- Ao Dr. José Murilo Martins, pelo renascer do espírito academicista.
- À Dra Rosângela de Albuquerque Ribeiro, pela efetiva participação neste trabalho.
- Ao Dr. Francisco Dias de Paiva, por facilitar o acesso aos pacientes e pela orientação técnica ao trabalho.
- À equipe médica do serviço de reumatologia do HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO, pelo interesse em prestar apoio no decorrer deste ensaio.
- Ao Dr. Wálber Pinto e Dr. Alberto Lima de Sousa, pelo carinho especial e desejo de solidariedade ao desempenho do estudo em pauta.
- Aos professores, pela gama de conhecimentos e experiências transmitidos.
- Ao professor Roberto Cláudio Frota Bezerra, pela valorosa contribuição à análise estatística desta investigação.
- Aos amigos conquistados durante o curso, pela companhia tão saudável e valiosa...
- Aos funcionários do HEMOCE, HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO, HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN, CLÍNICA GÊNESIS, pela disponibilidade e cooperação para com a coleta de material e dados de arquivo.
- Ao Sr. Wilson Braga dos Santos, pelo seu sempre bom humor ao digitar os impressos desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

- Aos meus pais, meu preito de gratidão e respeito pelo que em mim investiram.

- Ao meu marido, Ribamar, meu sincero "muito obrigada" por dividir comigo o cansaço e os tantos "mil" metros de trabalhos lidos.

- Às minhas filhas, Lívia Mara e Sarah Rebecca, pela doce inspiração...

- Aos sôfregos pacientes, razão desta luta e voluntária paixão...

- ÍNDICE -

1.	RESUMO	Pág. 01
2.	INTRODUÇÃO	Pág. 02
3.	REVISÃO DA LITERATURA	
	3.1. Histórico	Pág. 03
	3.2. Etiologia	Pág. 04
	3.3. Anátomo-patologia	Pág. 08
	3.4. Quadro Clínico	Pág. 11
	3.5. Diagnóstico	Pág. 18
	3.6. O anticoagulante lúpico	Pág. 19
4.	MATERIAL E MÉTODOS	Pág. 29
5.	RESULTADOS	Pág. 34
6.	DISCUSSÃO	Pág. 56
7.	CONCLUSÃO	Pág. 61
8.	SUMMARY	Pág. 63
9.	ANEXOS - TABELAS	Pág. 39
10.	ANEXOS - GRÁFICOS	Pág. 50
11.	BIBLIOGRAFIA	Pág. 64

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO*

Pesquisa do anticoagulante circulante anti-protrombinase, na doença em atividade.**

Ana Cesarina Oliveira Ponte**

Como objetivo de investigar a existência de anticoagulante circulante anti-complexo protrombinase em pacientes lúpicos, procedemos a um estudo retrospectivo de 41 portadores da doença, bem como à análise prospectiva dos mesmos.

Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Reumatologia (ARA) revistos em 1982, para diagnóstico do "lúpus eritematoso sistêmico". Tiveram, ainda, o índice de atividade da doença (SLEDAI) determinado, permanecendo na pesquisa, só aqueles com doença em atividade, tratados ou não.

Realizou-se um estudo global da coagulação, mediante a contagem de plaquetas, tempo de sangria, pelo método de Ivy modificado, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativada e determinação do índice de anticoagulante circulante. Pesquisou-se, ainda, o VDRL de todos e o FTA-ABS dos positivos.

A análise demonstrou resultados compatíveis com aqueles publicados na literatura internacional: 02(4,8%) dos pacientes lúpicos apresentando o chamado anticoagulante do "lúpus": um com manifestações hemorrágicas somente, e outro, fenômenos vaso-oclusivos e hemorrágicos. Dos 41 casos estudados 03(7,3%) apresentaram VDRL falso-positivo comprovado pelo FTA-ABS.

* Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia - Convênio UFC-MEC-BID III.

** Médica do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HEMOCE.
Pag. 01

- INTRODUÇÃO -

Pelo fato de serem as doenças do colágeno processos auto-imunes em constante investigação científica quanto à etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas;

Por ser o lúpus, uma entidade clínica de longe estudada e com processo patogênético mais ou menos definido, graças ao grande avanço da biologia molecular e genética;

Por ser o lúpus, patologia que compromete vários órgãos e sistemas, entre eles o complexo sistema de coagulação;

Pela acessibilidade aos serviços de reumatologia e hematologia, imbricados no que se refere à abordagem e tratamento dos pacientes lúpicos, tornou-se esta pesquisa exequível do ponto de vista, também, de recursos técnicos e econômicos.

Assim, iniciamos, no laboratório de coagulopatias do HEMOCE, sob orientação da Dr^a Rosângela Ribeiro, a pesquisa do anticoagulante contra o complexo protrombinase, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em atividade.

Dentre os objetivos deste estudo, destacam-se o levantamento dos casos de lúpus com anticoagulante circulante, predominantemente acompanhados pelo serviço de reumatologia do HEMOCE e HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WÁLTER CANTÍDIO, além da correlação deste anticorpo com fenômenos trombo-embólicos, hemorrágicos e abortos de repetição; e, a partir daí, alertar para a necessidade de condutas profiláticas destas condições ameaçadoras à vida dos portadores de LES.

1. HISTÓRICO:

Antes de sua introdução na literatura médica, o termo "lúpus" (do latim = lobo) foi usado pelos "romanos"; inicialmente aplicado às doenças cutâneas durante o período medieval, não se sabendo ao certo, porquê a ele foi dada uma conotação médica^(5,45). É provável que a aplicação às doenças da pele tenha sido baseada na semelhança entre as lesões tegumentares e as verificadas em animais mordidos por lobos⁽⁵⁾. Trabalhos de revisão da história do "lúpus eritematoso" sugerem ter sido usada esta nomenclatura pela primeira vez, por Herbernus de Tours, em 916 depois de Cristo.

A primeira descrição clara do lúpus eritematoso(LE) foi feita por Bielt e relatada por seu discípulo "Cazenave", sob a expressão "eritema centrífugo" em 1833^(5,45).

A natureza sistêmica do LE foi observada pela primeira vez , em 1872, por Moritz Kaposi. Jonathan Hutchinson, em 1879, introduziu o aspecto em "asa de borboleta" do "rush malar" e aludiu à presença de fotossensibilidade. Em 1894, Payne, médico do hospital St. Thomas, em Londres, sugeriu que havia um "distúrbio vascular" levando à "hiperemia" e que era sensível à ação da "quinina". Na época, tratou pacientes com grandes doses de

"quinina", com algum sucesso. Em 1902, Sequeira e Balcan publicaram uma grande série de pacientes com LE discóide e sistêmico, fornecendo detalhes clínicos e patológicos de uma jovem falecida por "glomerulonefrite" (2).

2. ETIOLOGIA:

Qualquer consideração quanto à etiologia do "lúpus eritematoso sistêmico" (LES) deve abranger aspectos imunológicos. Evidências existem sobre "lesões vasculares" do (LES) mimetizando àquelas associadas à doença do soro e formação de complexos imunes com fixação do complemento. Os níveis do complemento sérico estão normalmente diminuídos no paciente em atividade da doença (3).

A possibilidade de antígenos ambientais participando da formação de complexos imunes permanece. Evidências de antígenos virais implicados na patogênese e etiologia, surgiram de modelos experimentais com camundongo e da "linfocoriomeningite crônica infecciosa", bem como de partículas "virus-like" em células endoteliais de portadores de LES.

O fato de se induzir o LES através do uso, em alguns indivíduos, de drogas como a hidralazina, anticonvulsivantes, procainamida e outras, ajudou na elucidação da patogênese da doença ocorrendo naturalmente (4).

Avanços na biologia molecular e engenharia genética levaram à descoberta de expressão aberrante do antígeno Ia,

classe II do HLA, por vários tipos de células, levando à auto-imunidade. Células teciduais com expressão anormal do antígeno Ia podem ser induzidas a fazê-lo, após exposição exógena ou resultante de infecção viral, ao interferon-gama. Tais células atuam como acessórias, apresentadoras de antígenos aos linfócitos CD₄-positivos(helper ou indutores), iniciando uma resposta imune contra antígenos próprios. A expressão aberrante de antígenos Ia pode facilitar a perpetuação da auto-imunidade como também tornar as células susceptíveis à ação citotóxica dos linfócitos CD₄-positivos ou efetores⁽²⁷⁾.

Adicionalmente à imunorregulação alterada no LES, há um decréscimo natural na regulação imune fisiológica, com conseqüente aumento na incidência de auto-anticorpos e reatividade auto-imune. É descrito no LES um envolvimento multi-sistêmico e aspectos imunes variados, inclusive uma hiperglobulinemia. Anticorpos monoclonais específicos para antígenos de células "T" podem melhorar ou reverter o LES em camundongo⁽²⁸⁾.

Estudos com anticorpos monoclonais anti-DNA de camundongo com doença auto-imune, revelaram ligação a certos antígenos de bactérias entéricas, sugerindo que estes podem induzir à síntese de anticorpos anti-DNA. Por outro lado, chegou-se à conclusão de que a infecção bacteriana pode servir como fator contributório para a auto-imunidade, se aliada a fatores outros predisponíveis, tanto no homem como no camundongo⁽²⁹⁾.

Um largo espectro de auto-anticorpos está presente no LES. Anticorpos contra várias células (eritrócitos, plaquetas, linfócitos, neurônios, hepatócitos) e contra constituintes citoplasmáticos (elementos do citoesqueleto, mitocôndria, microssomas) foram identificados no LES. O subtipo de autoanticorpos mais proeminente é o ~~ant~~antinuclear~~o~~, incluindo anti-Sm, anti-RNP, anti-cardiolipina, anti-RO/SSA, anti-La/SSB e anti-DNA/RNA⁴⁴.

Os anticorpos anti-Sm são um marcador "específico" para o LES, embora somente um terço (1/3) dos pacientes o apresentem. O antígeno Sm é um complexo consistindo de RNA nuclear "pequeno" e moléculas protéicas (chamado "snRNP"), isolado e purificado de extratos nucleares por cromatografia. Os determinantes antigênicos do Sm residem na porção protéica e são reconhecidos tanto por anticorpos anti-Sm murinos como humanos. O anti-RNP, muito relacionado, é dirigido contra um outro "snRNP", também freqüentemente encontrado no LES. Por outro lado, os títulos destes anticorpos não se correlacionam com os padrões de atividade da doença e é questionado o papel dos mesmos na patogênese do LES⁴⁴.

Os anticorpos anti-RO/SSA e anti-La/SSB compreendem uma outra família de anticorpos antinucleares. RO/SSA é também uma ribonucleoproteína, com antigenicidade devida à porção protéica, encontrada, freqüentemente, em pacientes com síndrome de Sjögren⁴⁵ e em um subtipo de paciente lúpico com doença predominantemente ~~cutânea~~. Está

implicado, fortemente, no desenvolvimento de "bloqueio" cardíaco congênito⁴ em crianças de mães portadoras deste anticorpo⁴⁴.

O anticorpo mais comum do LES é aquele contra o "DNA de dupla fita" ou "DNA-nativo"; sendo considerado um marcador para o lúpus, desde que "raramente" acontece em outras condições clínicas. Deposita-se na "pele" e "rins" dos lúpicos, com títulos aumentando ou diminuindo nas recaídas e remissões da doença, respectivamente⁴⁴.

Com o advento da tecnologia do hibridoma, em que linfócitos "B" do sangue periférico ou de tonsilas de indivíduos normais são usados para formar hibridomas de células "B" ou linhagens celulares "B" transformadas pelo vírus de Epstein-Barr (EBV), produtoras de anticorpos contra auto-antígenos nucleares, podem-se estudar melhor auto-anticorpos na doença e nos indivíduos sem doença auto-imune. Verificou-se, assim, que há auto-anticorpos "naturais" (sem doença auto-imune) formados contra determinantes anormais das regiões variável e hipervariável das cadeias leves das imunoglobulinas, constituindo a chamada "rede idiopática" que controla, no indivíduo normal, a formação de auto-anticorpos. Ressalte-se que os auto-anticorpos "naturais" são quase que exclusivamente do tipo IgM, enquanto que aqueles do LES, são primariamente IgG, de caráter mais monoespecífico que os naturais. Essa diferença leva a crer na hipótese de mutações somáticas nos gens que codificam a síntese de auto-anticorpos na doença. Finalmente, abre-se um leque de perspectivas, tendendo a

a amígdalas

melhorar o diagnóstico e manipulação do sistema imune, através da regulação dos idiotipos⁴⁴.

Tendo em vista as várias anormalidades imunológicas presentes nos pacientes lúpicos, o LES foi das primeiras doenças a serem estudadas em relação à distribuição anormal dos antígenos HLA. Notou-se um aumento do HLA-B₈ e HLA-B₁₂, bem como nas populações caucasóides, por ~~um~~ desequilíbrio de ligação do HLA-B₈, um aumento, em várias investigações, do HLA-DR₃⁴⁵.

3. ANATOMO-PATOLOGIA:

O LES apresenta espectro lesional muito variável a depender do tempo de evolução da doença, perfil imunológico, intercorrências e alterações induzidas pela própria terapêutica⁴⁶.

A multiplicidade de lesões do LES, dependente das várias aberrações imunológicas da doença e de seus estágios evolutivos, está intimamente ligada aos anticorpos antinucleares, particularmente o anti-DNA.

Há achados bem característicos ao nível da membrana basal glomerular, a chamada "lesão em alça de arame", representativa da deposição de imune-complexos responsáveis pela liberação de mediadores da resposta inflamatória local, determinando a "nefrite lúpica". Seguindo o mesmo raciocínio, temos os chamados "corpúsculos hematoxilínicos" formando depósitos de complexos imunes em outros setores como pele, sinóvia, coração e gânglios. Há também, as lesões

vinculadas a complexos circulantes como necrose , vasculite.

Ressaltem-se os órgãos-alvo importantes para o diagnóstico da enfermidade como sendo o coração, os rins, o baço, a pele e os gânglios. No coração, as lesões situadas ao nível do endocárdio, constituem a "endocardite verrucosa de Libman-Sacks", presente em 30% dos casos; embora estudos recentes sobre a terapêutica corticosteróide revelem queda para 15%, naqueles tratados com altas doses. No miocárdio, há áreas de degeneração fibrinóide paravasculares bem como proliferação fibroblástica intersticial e infiltração mononuclear, sendo infrequente a degeneração da fibra miocárdica. O pericárdio apresenta espessamento, edema e degeneração fibrinóide⁽³⁰⁾.

O envolvimento renal compromete cerca de 50 a 80% dos pacientes , sendo que 80 a 100% destes apresentam lesão renal e 40 a 50% falecem por insuficiência renal que se segue às infecções e comprometimento do SNC⁽³⁰⁾.

No tocante ao baço, as alterações mais características decorrem de uma fibrose periarteriolar em forma de "bulbo de cebola" ao nível de artérias peniciladas, ocorrendo em 83% dos casos⁽³⁰⁾.

O comprometimento da pele ocorre em mais de 50% dos pacientes lúpicos quando expostos à luz solar, sendo os brancos mais sensíveis que os negros(57% contra 11%, respectivamente). A exposição à luz solar pode induzir novas lesões, exacerbar lesões antigas, facilitar a disseminação para a pele não exposta e induzir um surto de doença sistêmica⁽⁴⁵⁾. Estas erupções poderão surgir após exposição

à luz ultravioleta dos tipos "B" e "A" (UVA e UVB) e não tipo "C", cujo comprimento de onda por ser inferior a 290 nanômetros não penetra na camada de ozônio da terra^{'45'}. Apresenta duas fases: Congestiva, com vacuolização das células basais, congestão capilar e linfática, com edema da derme superficial, além de aumento da metacromasia do colágeno e infiltração mononuclear perivascular. A fase escleratrófica se caracteriza por atrofia da epiderme, hiperqueratose, acúmulo de melanina, fibrose da derme e discreto infiltrado celular. A imunofluorescência vêem-se depósitos de imune-complexos na junção derme-epiderme^{'45-50'}. Com relação aos demais sítios de acometimento pela doença, temos as modificações que se seguem:

a) Nos gânglios, alterações vasculares do tipo degeneração fibrinóide, fibrose parietal, necrose focal e, ocasionalmente, corpúsculos hematoxilínicos. Destaque-se a hiperplasia linfoplasmocitária verificada;

b) Nos pulmões, uma pneumonia com atelectasia, às vezes associada à edema mucinoso basofílico das paredes alveolares e "lesão em alça de arame" dos capilares pulmonares;

c) Na sinóvia, há moderada hiperplasia linfoplasmocitária, com eventual degeneração fibrinóide e corpúsculos hematoxilínicos; fato que se repete a nível de tubo digestivo, sistema nervoso central e periférico, bem como pâncreas^{'50'}.

À histopatologia, o fígado no LES tem alterações

mínimas, às vezes com hiperplasia das células de Kúpffer, contrastando com a exuberância de achados da hepatite lúpóide. Esta última é uma forma de "hepatite crônica ativa", comum em mulheres jovens, com icterícia recorrente e importante hipergomaglobulinemia; frequentemente, associada à colite ulcerativa e, em menor escala, à febre reumática e esclerodermia. A biópsia hepática mostra lesões hepatocelulares ativas, inflamação e fibrose, que são proeminentes nas zonas periportais. É uma entidade com predileção por mulheres (90% dos casos) na faixa etária dos 10 aos 30 anos de idade, associada a distúrbios endócrinos (amenorréia, estrias e acne), artrite moderada não deformante, dermatoses comuns ao LES, úlceras de pernas, além de alterações pleuropulmonares e pericárdicas. Pode haver evolução para um quadro de nefropatia idêntica a do LES⁽⁵⁰⁾.

4. QUADRO CLÍNICO:

O LES acomete, via de regra, grupos etários entre 15 e 40 anos de idade, já tendo sido encontrado numa faixa etária mais ampla, compreendendo indivíduos nos primeiros dias de vida e aqueles aos 90 anos⁽⁵⁰⁾. Tem predileção pelo sexo feminino (até 95% dos casos, em algumas casuísticas), e maior morbimortalidade em mulheres "negras". Os homens tem evolução mais benígna, ao contrário das crianças que o fazem de forma tormentosa, com lesões renais mais precoces.

A doença é polimórfica, o que dificulta o diagnóstico

nos pacientes mono ou oligossintomáticos. Sintomas gerais como febre, perda de peso e astenia estão quase sempre presentes.

Quase 95% dos doentes têm sintomas que se referem às articulações, durante o curso da doença. As pequenas articulações são mais comumente envolvidas e podem exibir tanto dor como edema locais.

Deformidades articulares idênticas às da artrite reumatóide, com nódulos reumatóides e rigidez matinal constituindo uma "síndrome reumatóide", com positividade do fator reumatóide em 30% dos casos, tornam o diagnóstico mais difícil^(8,50).

Merecem destaque as queixas de artralgia com exame normal da articulação, além da poliartrite migratória, simétrica ou não, episódios repetidos de tenossinovite nos punhos, podo e quirodácilos. Necrose asséptica da cabeça do fêmur tem sido relatada em pacientes submetidos à corticoterapia a longo termo⁽⁸⁾.

A miosite, caracteristicamente "proximal", confirmada por biópsia muscular, eletromiografia e elevação da creatina-fosfoquinase pode ocorrer no LES, na maioria das vezes.

As anormalidades ligadas ao território vascular são basicamente, as lesões urticariformes, o livedo reticular, úlceras tórpidas de membros inferiores, flebites de repetição, púrpura, enfartes de vísceras e gangrena de extremidades. O fenômeno de Raynaud ocorre em 15 a 35% dos pacientes, "não" sendo responsável pela gangrena de

extremidades, que decorre, na realidade, de uma endarterite proliferativa⁽⁵⁰⁾.

As manifestações cutâneas são observadas em até 81% dos doentes⁽⁶⁾ e podem ser específicas ou inespecíficas do LES. As lesões específicas são constituídas pela "erupção malar papilonácea", observada em 30 a 61% dos doentes e até 10% dos casos, à apresentação clínica⁽⁴⁵⁾; pela "dermatite lúpica" fotossensível, erupção eritematosa e/ou violácea aguda mais disseminada já na fase aguda do LES, confundida com a erupção polimorfa à luz, vista em até 10% dos indivíduos sadios⁽⁴⁵⁾; pelo "lúpus bolhoso" com formação de lesões vesículo-bolhosas raras, só vistas em 0,4% da série de Tiffanelli, de pacientes com LES⁽⁴⁵⁾; pelo lúpus cutâneo subagudo, cuja incidência é de 10 a 15%, com 02 padrões morfológicos, o anular e o papuloescamoso, sem fibrose, o que o distingue do lúpus discóide; pelo lúpus discóide, cuja frequência é de 15%, com risco de evolução para a forma sistêmica, em 2 a 10% dos casos. A lesão discóide é constituída por placa eritematosa isolada, com escama espessa e aderente, dilatação folicular com tampão de queratina, hiperpigmentação periférica, hiperpigmentação central, atrofia e telangiectasia; podendo ser vista tanto em áreas da pele expostas ou recobertas.

As manifestações cutâneas inespecíficas podem ser:

- Vasculites - manifestas como petéquias, púrpura palpável, urticária, nódulos, bolhas, hemorragias nas dobras ungueais e sub-ungueais, ulceração e livedo reticular. Têm uma incidência calculada em 10 a 30% dos lúpicos⁽⁶⁾;

- Fenômeno de Raynaud - caracterizado por uma resposta trifásica ao frio, constituída por empalidecimento inicial dos dedos, cianose e eritema após reaquecimento. Visto com frequência nos que apresentam anticorpo tipo anti-RO, anti-La⁽⁴⁵⁾.

- Eritema Periungueal - com ou sem teleangiectasia periungueal associada, ocorrendo em 10% dos lúpicos;

- Teleangiectasias - que podem ser vistas em dobras periungueais posteriores, extremidades digitais, palmas e dedos; sem indícios à histopatologia, de vasculite e apenas com dilatação dos vasos.;

- Eriema lúpica - ou lúpus pérmio, consistindo em lesões violáceas ou papulares de dedos e artelhos de mulheres nos meses de inverno, resultantes de lesões microvasculares secundárias ao frio e umidade e, possivelmente, à hiperviscosidade por anomalias imunológicas.

- Gangrena digital - rara, resultante de vasoespasma prolongado durante o fenômeno de Raynaud, de vasculite de artérias de médio calibre ou trombose associada ao anticoagulante do lúpus⁽⁴⁶⁻²³⁾.

- Livedo reticular - produzido por arterite de vaso médio, levando ao espasmo nas arteríolas dérmicas ascendentes, estase no plexo venoso horizontal superficial e conseqüente mosqueamento cutâneo.

Convém destacar o relato de manifestações cutâneas associadas ao anticoagulante do lúpus, levando a

microtromboses devidas à inibição da prostaciclina sintetizada pelas células endoteliais e à fibrinólise prejudicada. Dentre estas manifestações foram citadas "úlceras maleolares" bem como lesões do tipo "máculas eritematosas de polpas digitais" em 2 pacientes visto por Grob(23), cujas biópsias exibiram trombose de capilares dérmicos "sem" vasculite, além da ocorrência de necrose cutânea extensa.

As lesões de mucosas são parte integrante do LES e se verificam em 7 a 40% dos pacientes⁽⁴²⁾. São mais comuns as da boca e lábios. Podem ser do tipo LE discóide ou erosiva inespecífica. Verificam-se em geral no palato duro, seguido pela mucosa bucal; sendo assintomáticas, na maioria das vezes, só detectadas ao exame físico. Estão relacionadas com aumento na atividade clínica da doença.

É notória a ocorrência de anomalias neurológicas e psiquiátricas, variando a incidência entre 20 até 75%^(43,44). As convulsões e distúrbios psiquiátricos como psicoses ou neuroses são as mais comuns, sendo mais raras manifestações do tipo tremor, hemiparesia ou neuropatia envolvendo pares cranianos ou nervos periféricos. Dorothy Estes, em uma análise prospectiva de 150 pacientes lúpicos, em 1971, do Columbia-Presbyterian Medical Center, encontrou envolvimento de nervo craniano em 7 (sete) pacientes, 6 (seis) dos quais com comprometimento do oculomotor, 3 (tres) com atrofia ótica e cegueira. Nesta mesma série, hemiparesia foi vista em 8 (oito) pacientes com doença renal crônica, hipertensão e/ou uremia⁽⁴⁵⁾. O líquido pode

apresentar aumento do teor de proteínas ou do número de células mononucleares. As angeítes predominam no SNC e a agressão ao tecido nervoso, nos nervos periféricos.

As convulsões podem ser do tipo "grande mal" ou mesmo pequeno "mal", surgindo em qualquer fase da doença. A epilepsia pode permanecer por anos, como um sintoma isolado, criando uma polêmica se a doença foi desencadeada pelo uso de anticonvulsivantes ou se a convulsão já era expressão da doença básica.

Alterações oculares tem sido descritas no LES, sendo os "corpos citóides" importantes para o diagnóstico do lúpus. Tratam-se de exsudatos algodinosos irregulares, significativos na ausência de diabetes mellitus e hipertensão. Estão presentes sintomas oculares de algum tipo na maioria dos pacientes lúpicos, sendo a cerato-conjuntivite sicca encontrada em 38,3% da série de Pércio Saltz Gulko⁽³⁹⁾.

A lesão renal ocorre em 50 a 87% dos casos⁽⁵⁰⁾; taxas estas que aumentam com a microscopia eletrônica, evidenciando que praticamente ~~"todos"~~ os lúpicos têm acometimento renal. É sugerido que o aumento das gamaglobulinas urinárias constitua sinal de nefrite lúpica ativa incipiente. O envolvimento glomerular no lúpus pode ser:

a) Mínimo - sem tradução clínica, apenas com leves alterações urinárias como hematúria, leucocitúria e albuminúria mínima;

b) Glomerulonefrite lúpica ativa - com alterações

glomerulares predominantes, além de lesões intersticiais e tubulares. Aqui se verificam hematúria, leucocitúria e cilindrúria pronunciadas bem como proteinúria mais acentuada. Associa-se à hipertensão arterial em 50% dos casos. Pode levar à deterioração franca da função renal e retenção azotada;

c) Glomerulonefrite membranosa - é a menos comum no LES e raramente associada à síndrome nefrótica com albuminúria relevante.

Quanto às anormalidades hematológicas, a mais comum é a anemia, de moderada a grave, resultante de vários fatores como a uremia, perda ^{de ferro} pelo tubo digestivo (efeito de medicação ou por vasculite), infecções intercorrentes ou depressão medular medicamentosa. De 5 a 15% tem anemia hemolítica adquirida, podendo chegar a cifras de até 27% dos casos^(8,50). O quadro clínico pode ser aberto por uma anemia hemolítica auto-imune, com teste de Coombs quase sempre positivo, mesmo sem sinais de hemólise⁽⁵⁰⁾. Nos pacientes politransfundidos é maior o risco de sensibilização contra antígenos dos sistema Kell e Rh, com elevada incidência de reações transfusionais. A leucopenia com menos de 4.000 leucócitos por mm³ de sangue é comum em até 66% dos pacientes, assim como a plaquetopenia a menos de 100.000 plaquetas por mm³ de sangue ocorre em 19% deles⁽⁸⁾.

Não poderíamos deixar de citar relato na literatura da associação do LES com enteropatia induzida pelo glúten, o chamado sprue celíaco⁽⁵¹⁾; fato relacionado com a frequência aumentada de antígenos do sistema HLA(B₂ e DR₃), comuns às

duas doenças.

5. DIAGNÓSTICO:

É baseado em critérios revistos pela ARA(Associação Americana de Reumatologia) em 1982, onde novos conhecimentos na área de imunologia permitiram a inclusão de dados laboratoriais mais específicos para o diagnóstico do LES, bem como a exclusão de achados clínicos que implicavam em diagnose falso-positiva para a referida entidade nosológica. Assim sendo, os critérios para a classificação do LES apresentam, atualmente, mediante análise estatística efetuada a partir de estudo multicêntrico nos Estados Unidos e Canadá em 1982, uma sensibilidade e especificidade de 96% cada.

Esta nova proposta de classificação é baseada em 11 critérios, de forma que serão rotulados portadores de lúpus eritematoso sistêmico os pacientes que apresentarem 4(quatro) ou mais dos 11(onze) estabelecidos, de forma seriada ou simultânea, durante qualquer intervalo de observação^(13,15). (Vide anexo 1)

Por apresentar quadro clínico bastante polimorfo, a avaliação da atividade e severidade da doença lúpica tornou necessária a elaboração de métodos mais reprodutíveis e válidos. Um dos métodos utilizados é o chamado índice de atividade de doença do lúpus eritematoso sistêmico(SLEDAI), que consiste na aplicação de questionário sobre manifestações clínicas e laboratoriais, às quais são

atribuídas pontuação de valores diferentes (escores). O escore final é uma soma dessas pontuações, sendo que um escore elevado indica maior atividade e gravidade da doença, permitindo a avaliação da resposta terapêutica através da detecção de índices mais baixos após tratamento⁽¹²⁾. (Vide anexo 1)

6. O ANTICOAGULANTE LÚPICO:

Inicialmente descrito em 1951 por Deutsch et al., ao se defrontarem com um paciente de 58 anos, do sexo masculino, com trombocitopenia severa de origem provavelmente imunológica, além de um tempo de coagulação e tempo de protrombina prolongados. Sugeriu-se, então, que esta anormalidade da coagulação era devida a um inibidor. Um ano após, observou-se a mesma anormalidade em 2 (dois) pacientes com diagnóstico firmado de LES. Esta associação levou, então, à denominação de ~~anticoagulante~~ do lúpus a este inibidor.

A incidência global deste anticoagulante é estimada em 5 a 10%, mas em grandes amostras é de apenas 0,4%; o fato se explica pela pesquisa dirigida do mesmo, uma vez que não está associado a sangramento anormal, na maioria das vezes. Deve-se enfatizar que também ocorre em uma variedade de outras condições como a artrite reumatóide, a síndrome de Gougerot-Sjögren, as infecções do trato respiratório superior, a tuberculose, a sífilis, o câncer e as síndromes linfoproliferativas^(34,28,33,38). Por outro lado, o LES é a

doença de base em 17 a 72% dos pacientes com anticoagulante lúpico, contra complexo protrombinase⁽²³⁾.

Trata-se de um inibidor contra uma sequência de reações, in vitro, interferindo com o complexo ativador da protrombina, constituído pelos fatores Xa(10^o ativado), V(cinco), Cálcio e fosfolipídio. É um anticorpo anti-fosfolipídio do tipo IgG, IgM ou misto(IgG e IgM) e impede a ligação dos fatores II(dois) e X(dez) ao fosfolipídio dos testes^(23,24,33,34,35). Não se sabe, entretanto, o exato substrato molecular contra o qual é dirigido⁽³³⁾. Estudo detalhado por Rivard, Schiffman e Rappaport mostrou que este substrato tem as seguintes características⁽³³⁾:

- É instável a 56°C por 30 minutos;
- Absorvido de forma reduzida pelo sulfato de bário ou hidróxido de alumínio;
- Tem peso molecular de 200.000 pela filtração em gel;
- Precipita a uma saturação do sulfato de amônia entre 50-75%.

O fato do ~~inibidor~~ do lúpus retardar a coagulação nas vias intrínseca e extrínseca sugere que tenha atuação em um sítio comum a ambos sistemas. Como o tempo de trombina é normal, reforça-se a idéia de que a inibição se verifique ao nível do complexo protrombinase, não tendo, todavia, efeito sobre a ativação do fator X a fator Xa⁽²⁴⁾.

A alta incidência de trombocitopenia e teste falso-positivo para sífilis nos pacientes com anticoagulante

lúpico, leva a crer que este anticorpo se forme contra estruturas contendo lipídio. Há evidências de normalização da contagem de plaquetas nestes pacientes, induzida por agentes ~~imunossupressores~~, sem, entretanto, influenciar a atividade do inibidor⁽²⁸⁾.

Difícil é afirmar se todos os inibidores lúpicos têm o mesmo sítio e modo de ação. Adicionalmente às diferenças relativas à natureza do cofator, à atividade normal ou reduzida da protrombina, há ainda a ser discutido o fato de inibidores espécie-específicos em contraposição a outros que não o são, além de terem comportamento diferente quando diluídos. Podem-se distinguir ~~4~~(quatro) tipos de inibidores pela cromatografia DEAE, filtração em gel ~~Sephadex~~ ou por métodos imunológicos⁽²⁸⁾. A caracterização pela DEAE-cromatografia mostrou um tipo de inibidor formando um pico na região da IgM naqueles pacientes com artrite sem evidência de doença reumatóide ou LES, diabetes, hipertensão e adenoma de pâncreas. Um segundo tipo se caracterizou por frações contendo IgM, mas também IgG, fato demonstrado pela precipitação da IgM; este foi encontrado em pacientes com LES, artrite e trombocitopenia, trombose venosa e infarto do miocárdio associado a anticorpos anti-nucleares fortemente positivos. Mostrou-se atividade de inibidor associada com IgG somente em um outro grupo de doentes com LES, periarterite nodosa e sem doença de base definida. Estes dados mostram um contraste entre os inibidores do fator VIII que são imunologicamente uniformes e aqueles do tipo lúpico, que são nas doenças do colágeno, preferencialmente mistos, do

tipo IgG e IgM⁽²⁸⁾.

A presença de um inibidor da ativação da protrombina deveria ser considerada sempre que o seguinte padrão de anormalidades da coagulação fosse encontrada:⁽²⁸⁾.

a) Tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado: este é o teste mais sensível para a detecção destes inibidores, sendo só levemente aumentado, mas, algumas vezes tão longo quanto nos hemofílicos;

b) Tempo de protrombina prolongado: isto a depender de três fatores - a potência do anticoagulante, a presença ou ausência da deficiência de protrombina e a potência da tromboplastina usada. É mais longo nos pacientes com potente anticoagulante e deficiência associada de protrombina. Se a atividade da protrombina é normal, a inibição do tempo de protrombina (TP) não é marcada e o inibidor só é demonstrado pelo uso de tromboplastina diluída.

Pode-se estabelecer a presença do inibidor, determinando-se o tempo parcial de tromboplastina ativada (TPTA) da mistura plasma normal+plasma do paciente em várias proporções. A potência do anticoagulante pode ser expressa quer pela relação TPTA do paciente - TPTA do plasma normal quer pela mais alta diluição do plasma do paciente que ainda prolonga o TPTA do plasma normal.

A detecção do anticoagulante do lúpus é altamente dependente das características dos reagentes empregados nos testes de triagem da coagulação. A tromboplastina oriunda de tecidos humanos "não" se mostrou mais sensível que o material animal⁽³⁰⁾. A sensibilidade variável dos diferentes

reagentes pode ser devida às diferenças no conteúdo total dos fosfolipídios, em especial, na concentração de "fosfatidil-serina". Independe do tempo de incubação a 37 °C; tempo de incubação de até 02(duas) horas, das misturas plasma normal - plasma do paciente não aumentou a inibição da tromboplastina em trabalho relatado por Mannucci^{'38'}.

A avaliação quantitativa e detecção da atividade do anticoagulante circulante no lúpus é de difícil realização, tendo-se em conta que varia com a atividade da doença e resposta ao tratamento, além do que a comparação entre as séries estudadas é preterida por sensibilidade diferente das técnicas usadas e pelo fato de que quase todos os estudos se referem só à diferença entre o TPTA da mistura plasma normal/plasma do paciente e o TPTA do plasma normal^{'11'}.

Na série de Esther Rosner^{'11'}, a presença do anticoagulante lúpico é definida pela combinação de dois parâmetros, o tempo de recalcificação ativado pelo caolin maior que 200(duzentos) segundos e pelo "índice de anticoagulante circulante" maior que 15. Pode também ser definido pela combinação índice de inibição da tromboplastina maior que 1,2 e índice de anticoagulante maior que 10^{'11.47'}.

O anticorpo anticoagulante lúpico se forma, como já foi frisado, contra fosfolipídios de carga negativa, tendo duas formas destacadas - o anticoagulante lúpico, mais específico para a maioria das características da síndrome, e o anticorpo anticardiolipina, mais sensível. Parece inibir a

resposta das prostaciclina, que tem como principal função impedir a agregação plaquetária, levando, assim, a trombooses repetidas^(4,10,17).

A prostaciclina é sintetizada pelo miométrio humano normal e pelos vasos maternos e fetais.

Está associado à morte fetal, infartos placentários e trombose difusa da placenta. Já foi evidenciada a deposição de imune-complexos com fixação controvertida da fração C₃ do complemento, na membrana basal trofoblástica⁽³⁴⁾. Este fato explica a insuficiência placentária e suas consequências, como abortamento de repetição (pelo menos 03 antes de 12 semanas ou 01 após 12 semanas de gestação)⁽¹⁸⁾, retardo de crescimento intra-uterino, prematuridade e natimortalidade. Há ainda, maior incidência de anticorpos anti-RO-SSA e anti-La-SSB associados a bloqueio cardíaco congênito, em fetos de mulheres HLA-B₈, além de lúpus neonatal. O enfoque sobre as influências do LES na gravidez deve ser dado a dois aspectos principais: a evolução da gestação e o comprometimento fetal. Acredita-se que o inibidor do complexo protrombinase atravesse a placenta e desencadeie hemorragia e morte do feto⁽²²⁾. O acometimento do concepto é atenuado quando este apresenta o fenótipo HLA-DR₂, que o protege da completa expressão clínica da doença, que, neste caso, tende a desaparecer até um ano de idade, com prognóstico excelente, na ausência de bloqueio cardíaco congênito. Uma vez que a supressão da atividade da doença e, conseqüentemente do anticoagulante lúpico é alcançada pelo tratamento com

prednisona na dose de 40-60mg/dia e aspirina-75mg/dia, é importante fazer o "screening" de todas as lúpicas, com episódios trombóticos, abortos de repetição ou VDRL falso-positivo, para o referido anticorpo^(4,17,31,32,34,35,37,38 e 39).

Um VDRL falso-positivo é usualmente causado por auto-anticorpos antifosfolipídios "policlonais" do tipo quer anticardiolipina, usada no teste do VDRL, como o anticoagulante contra complexo protrombinase. O anticorpo anticardiolipina pode ser detectado por radioimunoensaio mais específico e sensível ou por teste de imunossorbância ligado à enzima (ELISA)⁽⁴⁰⁾. Na mulher grávida, está relacionado à perda fetal aumentada nos dois primeiros trimestres da gestação, devendo, neste caso, ser realizados testes para autoanticorpos bem como especial vigilância pré-natal⁽²⁵⁾.

O tratamento com prednisona foi necessário por um período variável de 4-12 semanas, na série de W. F. Lubbe⁽⁴²⁾, até que níveis normais do TPTA fossem alcançados. As doses de 40mg/dia por 30 dias, foram então, reduzidas para 15mg/dia. Têm sido escolhidos aqueles corticosteróides que são inativados pelas enzimas placentárias, como a prednisolona, prednisona e hidrocortisona, para evitar a redução do número de linfócitos circulantes no recém-nascido bem como a redução do timo⁽⁴³⁾.

Há relato de que o tratamento com imunossuppressores como "azatioprina", mesmo prolongado (até meses) não altera a atividade do anticoagulante lúpico ou só

o faz levemente, não levando ao desaparecimento do mesmo⁽²⁸⁾.

O achado paradoxal de tromboembolismo em pacientes com anticoagulante circulante permanece inexplicado. Por outro lado há evidências, na literatura mundial, de alterações funcionais da antitrombina III, com níveis antigênicos elevados da mesma, em pacientes com anticoagulante do lúpus e episódios repetidos de trombose. Trata-se de uma alfa₂-globulina plasmática que age como principal inibidor da trombina, por ser cofator da heparina, facilitando a ação da mesma⁽⁴⁶⁾.

A ocorrência de trombose, particularmente, cerebral foi demonstrada em pacientes lúpicos com anticoagulante positivo, cerca de 30% dos casos de uma série estudada por Nagumi⁽⁴⁷⁾. Nesta série detectaram-se concentrações aumentadas de fibrinopeptídeo A e B₁₊₂, do tromboxane B₂ (metabólito do tromboxane A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstrição), além da diminuição da atividade da proteína "C" e anti-trombina III. Estes resultados mostram um valor preditivo de estado de hipercoagulabilidade nos pacientes com anticoagulante presente e podem alertar para a necessidade de tratamento antitrombótico em pacientes com altas concentrações de fibrinopeptídeo "A" e tromboxane "B₂"^(47,21).

Pacientes com isquemia cerebrovascular associada ao anticoagulante lúpico foram bem documentados na série de Steven Levine⁽⁴⁸⁾. Foram submetidos a tomografia computadorizada e angiografia cerebral que mostraram,

respectivamente, caráter normal ou região única ou múltipla com baixo coeficiente de atenuação consistente com infarto cerebral, e oclusão ou estenose de ramos da carótida interna ou artéria cerebral média. Todos se apresentavam com único ou múltiplos infartos cerebrais, ataques isquêmicos transitórios e enxaqueca clássica. À época da pesquisa, tinham idade variando entre 15 e 66 anos, predominando os indivíduos do sexo feminino (2,5M:1,0F). Cerca de 1/3 (um terço) (11 de 32) tinha diagnóstico firmado de LES e deles, 73% apresentavam AVC somente, 9% ataque isquêmico transitório e infarto cerebral e 18%, somente, ataque transitório. 40% dos pacientes lúpicos, nesta amostra, apresentavam eventos oculares ou "amaurose" somente (44,2%).

A apresentação clínica do LES como infarto do miocárdio é incomum, entretanto há registro de tal evento trombo-embólico no decurso da doença, mesmo em pacientes jovens, com anticoagulante do lúpus. Entretanto, o fato se relaciona, fundamentalmente, à síndrome primária antifosfolípido; o que é demonstrado por níveis elevados, nestes doentes, de anticorpo anti-cardiolipina com anticoagulante lúpico ausente, pelo tempo parcial de tromboplastina ativado. Talvez este achado se explique pela baixa sensibilidade dos testes usados para a pesquisa do anticoagulante lúpico. (42).

Tendência hemorrágica não tem sido notada pelo anticoagulante lúpico, a menos que haja associação com hipoprotrombinemia, trombocitopenia ou defeito qualitativo de plaquetas, mesmo em grandes cirurgias (24).

O tratamento das manifestações trombo-embólicas do anticoagulante lúpico pode ser feito com anticoagulante oral, tipo warfarin ou com heparina. A monitorização da heparinoterapia se torna difícil pelo TPTA, porém exequível pelo tempo de "Reptilase". Porém, quando usada continuamente, por via endovenosa, na dose de 1000UI/hora, forneceu anticoagulação adequada, sem complicações hemorrágicas ou recidiva de trombose⁽²⁴⁾.

A ciclofosfamida associada à prednisona é provavelmente a combinação mais potente para a supressão da produção de autoanticorpos. Seu mecanismo de ação é a supressão tanto numérica como funcional de linfócitos "B" mais que "T"; o que se repete com outros citostáticos como a azatioprina e o methotrexate. Este último se destaca por sua ação preferencial anti-inflamatória em detrimento da imunossupressão. Em resumo, as drogas citadas podem levar à redução ou mesmo desaparecimento do anticoagulante lúpico, em especial a ciclofosfamida⁽¹⁷⁾. Tem sido feita a ciclofosfamida na dose de 1-1,5g/m² endovenosa em pulsos mensais, numa fase de indução por 06 meses e daí, conforme resposta terapêutica de 02 em 02 ou de 03 em 03 meses. A azatioprina tem sido usada mais nos pacientes com nefrite lúpica, na dose de 02mg-4mg/kg/dia, associada ou não à prednisona, por um período mínimo de 06 (seis meses).

A pulsoterapia em 03 ciclos com altas doses de gamaglobulina (400mg/kg/dia) a intervalos de 12 semanas mostrou-se eficaz nos casos onde altas doses de corticosteróides e citostáticos foram mal sucedidas.

Mc Verry et al relataram um efeito inibitório, transitório, sobre o anticoagulante lúpico com infusão de altas doses de imunoglobulina⁽¹⁴⁾.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 41 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico(LES) com registro nas unidades de origem, no período de 1971 a 1993; 2 desses pacientes eram de clínicas particulares (1 da clínica Gênese e 1 de consultório privado), 5 do Hospital Geral de Fortaleza(HGF), 1 do Hospital Infantil Albert Sabin(HIABS), 1 do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Wálter Cantídio da Universidade Federal do Ceará(HUWC-UFC) e 32 do HUWC-UFC-Serviço de Reumatologia.

Fizemos uma revisão dos prontuários, tomando nota de dados relativos à identificação de cada paciente, início da doença, data da primeira consulta, queixas clínicas, dados de exame físico e laboratoriais ao diagnóstico, antecedentes pessoais e familiares, evolução e terapêutica instituída ao diagnóstico e atual, data da entrevista para preenchimento de ficha-protocolo da pesquisa.

A entrevista, esclarecemos aos pacientes ou responsáveis, no caso de menores, sobre os objetivos desta, obtendo permissão, voluntariamente, para a realização de exames de interesse. 8 pacientes se opuseram à realização do tempo de sangria pelo método de Ivy(modificado) e 1 paciente não teve o exame feito por apresentar petéquias,

ficando demonstrado distúrbio da via primária da coagulação.

Procedemos ao estudo retrospectivo de exames para o anticoagulante do lúpus, conforme dados constantes nos prontuários.

Uma análise prospectiva dos casos foi realizada mediante a avaliação das vias de coagulação (extrínseca, intrínseca e primária) através do tempo de protrombina, parcial de tromboplastina ativada, tempo de sangria pelo método de Ivy modificado e plaquetas, respectivamente. Foram feitos, ainda, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação(1ª hora), VDRL e a pesquisa do anticoagulante contra complexo protrombinase.

Com relação aos oligossintomáticos e com avaliação remota da atividade da doença, solicitamos pesquisa do fator anti-nuclear, de células *LE*(seriada), dosagem de Ca , C_4 e CH_{50} , sumários de urina. A pesquisa seriada de células LE nem sempre foi possível, graças às dificuldades econômicas dos pacientes.

O teste do VDRL foi feito em laboratório de sorologia de doadores do HEMOCE, pela aluna. Os soros foram conservados em freezer a $-20^{\circ}C$ e os exames feitos em janeiro de 93. O reagente utilizado foi do fabricante LABOCLIN(lotes 130 e 138), com validade até abril/1995. Os casos com VDRL positivo tiveram o soro testado quanto à presença do FTA-ABS, também realizado no referido laboratório.

O tempo de sangria pelo método de Ivy modificado foi o teste escolhido para avaliação da via primária da coagulação. Nele foi utilizada lâmina de bisturi descartável

para a incisão na pele da face anterior e externa do antebraço, sob manguito inflado a 40mmHg. A incisão foi em torno de 1cm de comprimento (no sentido transversal) por 1mm de profundidade (até o surgimento do tecido celular subcutâneo). Ao surgimento do filme de sangue, acionou-se o cronômetro, secando-se o sangue escoado com papel de filtro, a cada 15 segundos; com cuidado para não tocar a área lesada e desfazer o coágulo em formação. Parou-se o cronômetro ao cessar o sangramento. Considerou-se normal o tempo de sangria até 8 (oito) minutos.

Quanto ao índice de anticoagulante do lúpus, este foi pesquisado via testes biológicos. A coleta de sangue total foi feita com seringa de plástico e agulha de 25x8mm, retirada ao se desprezar o material para dentro do tubo plástico, contendo 300 microlitros de citrato de sódio a 3,8%, até completar um volume de 3 (tres) ml, e sob suave inversão do tubo para homogeneização.

Com este procedimento, objetivou-se a não ativação do fator contato e hemólise. O passo seguinte cuidou da centrifugação em tempo hábil, logo após a coleta, a 3000 rpm por, no mínimo, 15 minutos. Obteve-se, assim, plasma deficiente em plaquetas, logo usado para os testes ou, se impossível, conservando em freezer a -56°C, por até 5 (cinco) dias.

O plasma - teste só foi transferido para tubos de hemólise, por ocasião da realização dos exames.

O plasma - controle obtido nas mesmas condições do plasma-teste, e fornecido por doadores de sangue do HEMOCE

já aprovados pela triagem médica, de forma a se ter um "pool" de plasmas de pelo menos 05 (cinco) doadores, com, no mínimo, uma mulher entre os últimos. O controle foi obtido à cada realização de exames, portanto, diário, e teve determinados os tempos de protrombina, parcial de tromboplastina ativada, protrombina(1:100).

Na determinação do tempo parcial de tromboplastina ativada(TPTA) foi utilizada a "cefalina ativada" da "BIOLAB", que tem como ativador a "celite", e preparada a partir de cérebro de coelho, segundo o método de Bell-Alton., Utilizou-se o cloreto de cálcio diluído a 0,025 molar, incubado pelo menos 05 (cinco) minutos, antes de se efetuar o teste, a 37°C, em banho-maria. A incubação plasma-teste(100microlitros) e cefalina ativada(100microlitros) se fez por 03 minutos, exatamente; quando, então se adicionou, imediatamente, o cloreto de cálcio e foi acionado o cronômetro para observação e registro do tempo de coagulação. O TPTA foi expresso em segundos(tanto o do paciente como controle). Considerou-se normal, TPTA entre 30 e 40 segundos e anormal, quando superior, em 08 segundos, ao controle.

Para a determinação do tempo de protrombina(TP), utilizou-se a "tromboplastina cálcica anti-heparina" da "BIOLAB", preparada a partir de cérebro de coelho. Também realizado por técnica manual. Incubou-se o plasma-teste(100microlitros) por 02 minutos a 37°C; adicionou-se tromboplastina previamente incubada a 37°C(200microlitros), acionando-se, de imediato, o

cronômetro e tomando-se nota do tempo de coagulação.

Considerou-se como normal o TP expresso como relação

$$R = \frac{\text{tempo do paciente}}{\text{tempo do controle}} = 1,2.$$

No tocante à pesquisa do anticoagulante circulante, somaram-se às determinações supra-citadas, o tempo de protrombina com a tromboplastina diluída a 1:100 com solução fisiológica a 0,9%, além do tempo parcial de tromboplastina ativada da mistura 1:1, de plasma-controle(normal) e plasma-paciente; utilizando-se 100 microlitros de referida mistura para o TPTA. Considerou-se portador do anticoagulante lúpico o paciente que apresentou:

- índice de inibição da tromboplastina, determinado pelo tempo de protrombina com a tromboplastina diluída a 1:100 e calculado como:

$$I = \frac{\text{TP}(1:100) \text{ paciente} \times \text{TP controle}}{\text{TP paciente} \times \text{TP}(1:100) \text{ controle}} > 1,2$$

e

índice do anticoagulante circulante

$$I = \frac{\text{TPTA}(\text{Paciente} + \text{Normal}) - \text{TPTA}(\text{Normal})}{\text{TPTA}(\text{Paciente})} \times \frac{100}{10} > 10$$

Ressalte-se que os valores dos índices do anticoagulante pelo TP e TPTA, para diagnóstico de anticoagulante lúpico, variam segundo alguns autores. ESTER ROSNER et al. considerando anticoagulante positivo, se o índice pelo TP for maior que 1,25 e pelo TPTA, maior que 15⁽¹¹⁾, enquanto que GOUAULT et al. consideram anormais índices maiores que 1,2 e 10, respectivamente⁽³⁴⁾.

Não foi feito o tempo parcial de tromboplastina

Não foi feito o tempo parcial de tromboplastina ativada da mistura plasma-normal e plasma-teste dos pacientes com TP e TPTA iguais ou inferiores aos controles.

Rotulamos, então, os pacientes lúpicos, após avaliação de critérios diagnósticos revistos em 1982 e determinação do índice de atividade da doença (dado em escores), como portadores de anticoagulante lúpico segundo os critérios de GOUAULT⁽³⁴⁾. Analisamo-nos, ainda, quanto ao VDRL falso-positivo ao diagnóstico e na atualidade. Correlacionamos os achados aos aspectos clínicos de manifestação do anticorpo em estudo

- RESULTADOS -

Dos 41 casos de LES, 1(2,4%) era do sexo masculino e 40(97,6%) eram do sexo feminino (Tabela I), com idades variando entre 5(cinco) e 63(sessenta e tres) anos (Tabela II). 78%(32) dos casos tinham idade inferior a 45 anos, 12,2%(05) com faixa etária entre 5 e 15 anos e apenas 2,5%(01) deles, com idade acima de 55 anos, digo, com 63 anos. A idade média, à época da pesquisa, foi de 33 anos.

Com relação à cor da pele, 80,5%(33) eram "pardos e 19,5%(08) de cor branca.

A amostra foi constituída por pacientes que preencheram, em média, 7^o critérios ARA revistos em 1982; sendo que, 57,5%(23 do total) tiveram de 05 a 08 critérios definidos e somente 2,5%(01 paciente) perfizeram o total de 11 critérios.

Observou-se que 18 pacientes(44%) tinham relato de alopecia^A e 9,8%(04), fenômeno de Raynaud. 2,4%(01) apresentou adenomegalia volumosa(maior que 3cm de diâmetro), como queixa principal ao diagnóstico; e, 2,4%(01) tinha registro de eritema nodoso(Tabela VI).

Ao determinarmos o índice de atividade do LES(SLEDAI), encontramos um índice médio de "16", com 16 pacientes(39% do total) tendo o SLEDAI variando entre 14 e 20. Todos estavam em atividade da doença(Tabela IV).

Investigamos antecedentes familiares, encontrando-se 31,7%(13) dos casos com relato de colagenose(LES, artrite reumatóide ou doença reumática) ou linfoma/leucemia. 04 pacientes (9,7%) referiram casos de leucemia entre parentes em primeiro grau. 7,3%(03) apontaram casos de "câncer" na família(Tabela XII).

O VDRL falso-positivo, comprovado pelo FTA-ABS, foi detectado, à época da pesquisa, em 03(7,3%) dos pacientes, todos com anticoagulante lúpico "negativo"⁴. Entre os casos com VDRL falso-positivo, 02 tinham título 1:1 e 01, título 1:4. Os 03 casos tinham FTA-ABS "negativo"⁶(Tabela XI).

Ao estudarmos a relação VDRL falso-positivo em lúpicos e antecedentes sugestivos de insuficiência placentária(aborto de repetição, prematuridade, natimortalidade) ou morte peri-natal(súbita, por anticorpo levando a bloqueio cardíaco congênito), excluimos 06(seis) pacientes, um do sexo masculino e 05(cinco) crianças entre 05 e 13 anos, portanto, sem vida sexual ativa. O levantamento foi retrospectivo ao diagnóstico e encontrou :

18 pacientes (51,4%) onde não havia pesquisa do VDRL, entretanto, com 8,5% (03) tendo história de aborto de repetição, 2,9% (01), antecedente de parto prematuro e 2,9% (01), de natimortalidade. Entre as lúpicas registraram-se 02 casos de VDRL falso-"positivo", um com FTA-ABS positivo e outro, onde não foi pesquisado o FTA-ABS. O caso confirmado pelo FTA-ABS como "positivo" foi tratado para "lues" e, à época da segunda avaliação, durante esta pesquisa, encontrou-se um VDRL positivo (título 1:4) com FTA-ABS "negativo". Aqui, o índice de anticoagulante lúpico foi negativo.

Considerando-se as manifestações clínicas relacionadas ao anticoagulante do tipo anti-protrombinase, vimos que 24,2% (10) dos pacientes tinham manifestações hemorrágicas "somente" e destes, 2,4 (01) tinham o anticoagulante "positivo". 21,9% (09) tinham manifestações hemorrágicas e vaso-oclusivas, sendo um (2,4%) portador de anticoagulante lúpico. Em 19,5% (08) com fenômenos trombo-embólicos "somente", o anticoagulante foi "negativo". A ausência de manifestações de um ou outro tipo foi constatada em 34,2% (14) dos casos, todos com anticoagulante negativo.

Uma das pacientes com anticoagulante lúpico tinha 10 anos e apresentou no decorrer da doença, episódios de "epistaxe", gengivorragia e hematêmese, além de manifestações trombo-embólicas no hálux esquerdo, evoluindo para o óbito. Esta mesma paciente tinha anticorpo anticardiolipina negativo, plaquetas em $306.000/mm^3$ de

sangue e tempo de sangria acima de 11(onze) minutos. O segundo caso de anticoagulante lúpico tinha 20 anos, também do sexo feminino, com manifestações, ao diagnóstico, de epistaxe e petéquias em pele e escleróticas e com plaquetas em $2.000/mm^3$ de sangue.

Não houve associação significativa entre o tempo de sangria pelo método Ivy modificado e o número de plaquetas, com $p > 0,05$ e $\chi^2 = 0,30$ (teste do qui-quadrado). (Tabela XIII)

Os pacientes tiveram índice de inibição da tromboplastina que variou de 0,73 a 1,52. O índice de anticoagulante lúpico determinado pelo tempo parcial de tromboplastina ativada não foi calculado em 11(onze) doentes, uma vez que possuíam tempo de protrombina e TPTA menores ou iguais aos respectivos controles. Ressalte-se que o índice pelo TPTA variou, entre os demais pacientes, na faixa de -39,0 a 33,0. O anticoagulante lúpico foi considerado "positivo" em 02(duas) pacientes. Uma das pacientes teve índice pelo TP igual a 1,21 e pelo TPTA igual a 15,85; a outra com índice pelo TP igual a 1,26 e pelo TPTA igual a 22,6. Ambas tinham VDRL negativo, eram não-tratadas e representaram 4,8%, aproximadamente 5% do total estudado.

Observou-se ainda nesta série, que 46,3% dos pacientes se encontravam em tratamento com doses variadas de prednisona, 2,4% faziam uso de cloroquina e 14,7% usavam prednisona e cloroquina associadas. 2,4% faziam associação prednisona-ciclofosfamida, 2,4% prednisona-ciclofosfamida-azatioprina. 31,8% estavam livres de tratamento.

Não houve correlação estatisticamente significativa

entre o anticoagulante e a terapêutica, com $p > 0,05$, pelo teste de Fisher. (Tabela VIII)

Uide anexos

- ANTICOAGULANTE CIRCULANTE NO LES EM ATIVIDADE

Nº PROTOCOLO: _____ PRONTUÁRIO: _____
 DATA: OBSERVAÇÃO: _____ UNIDADE DE ATENDIMENTO: _____
 NOME: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____
 DATA/NASC.: _____ PROFISSÃO: _____
 ESTADO CIVIL: _____ NATURAL DE: _____
 PROCEDENTE DE: _____ TEMPO DE RESIDÊNCIA: _____
 RELIGIÃO: _____
 ENDEREÇO: _____
 FONE: _____

I- DADOS RELACIONADOS À DOENÇA:

I-1. INÍCIO: _____

I-2. CRITÉRIOS ARA REVISADOS EM 1982, PARA DIAG. LES:

- | | | |
|---|------|------|
| 1. Eritema facial | S() | N() |
| 2. Lupus discóide | S() | N() |
| 3. Fotossensibilidade | S() | N() |
| 4. Ulcerações orais | | |
| ou nasofaríngea | S() | N() |
| 5. Artrite não erosiva | S() | N() |
| 6. Serosite - Pleurite | S() | N() |
| - Pericardite | S() | N() |
| 7. <u>Alterações renais:</u> | | |
| Proteinúria >0,5g/24h | S() | N() |
| ou >3+ | S() | N() |
| <u>Cilindros:</u> | | |
| Hemáticos | S() | N() |
| Granulosos | S() | N() |
| Mistos | S() | N() |
| Hemoglobinúria: | S() | N() |
| 8. <u>Alterações neurológicas:</u> | | |
| Convulsões | S() | N() |
| Psicoses | S() | N() |
| 9. <u>Alterações hematológicas:</u> | | |
| Anemia hemolítica | | |
| c/reticulocitose | S() | N() |
| ou | | |
| Leucopenia (<4.000/mm ³) | S() | N() |
| ou | | |
| Linfopenia (<1.500/mm ³) | S() | N() |
| ou | | |
| Plaquetopenia (<100.000/mm ³) | | |
| (na ausência de drogas) | S() | N() |
| 10. <u>Alterações imunológicas:</u> | | |
| a. Cels. LE positivas | S() | N() |
| b. Ac. anti-DNA nativo (tít. anormal) | S() | N() |
| c. Ac. anti-Sm | S() | N() |
| d. VDRL falso- | S() | N() |
| - positivo (comprovado p/FTA-ABS) | | |

11. Anticorpo antinuclear

FAN positivo

S() N()

(Na ausência de droga indutora de síndrome lupus-like).

12. Total de critérios: -----

I-3. ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA:(SLEDAI)

SCORE			SCORE		
1	Sim	Não	8	Sim	Não
4	Sim	Não	4	Sim	Não
4	Sim	Não	4	Sim	Não
2	Sim	Não			
2	Sim	Não	4	Sim	Não
2	Sim	Não			
2	Sim	Não	4	Sim	Não
2	Sim	Não			
8	Sim	Não			
8	Sim	Não			
8	Sim	Não			
8	Sim	Não	2	Sim	Não
8	Sim	Não	1	Sim	Não
8	Sim	Não	1	Sim	Não
8	Sim	Não	2	Sim	Não

TOTAL DE SCORES = -----

II- DADOS RELACIONADOS AO ANTICOAGULANTE

1. <u>Aborto de repetição:</u>	S() N()
	N()
2. <u>Prematuros:</u>	S() N()
	N()
3. <u>Natimortos:</u>	S() N()
	N()
4. <u>Hemorragias:</u>	S() N()
	Tipo: (-----)
5. <u>Flebites:</u>	S() N()
6. <u>AVC:</u>	S() N()
7. <u>IAM:</u>	S() N()
8. <u>Convulsão:</u>	S() N()
9. <u>Outros fenômenos:</u>	S() N()
<u>vásculo-oclusivos:</u>	Tipo: (-----)

III- ANTECEDENTES PESSOAIS:

	Sim	Não
1. Exposição a inseticidas	()	()
2. Fumo	()	()
3. Ingestão rotineira de álcool	()	()

4. Uso de anti-hipertensivos (Hidroclorotiazida, metildopa)	()	()
5. Uso de contraceptivos orais	()	()
6. Sífilis	()	()

IV- <u>ANTECEDENTES FAMILIARES:</u>	Sim	Não
Leucemia	()	()
Linfoma	()	()
LES	()	()
Artrite reumatóide	()	()
Febre reumática	()	()
AVC	()	()
HAS	()	()
Doença renal	()	()
Anemia	()	()
IAM	()	()
Câncer	()	()

V- EXAMES COMPLEMENTARES AO DIAGNÓSTICO:

DATA	Hem	Ht	Hb	Leuc.	MB	PMC	MC	MMC	Bt	Seg	Eo	Bas	Linf.	Mo	Ret.
DATA	VHS	Plaquetas	IFAN	Anti-Sm	Anti-DNA	CH ₅₀	IC ₃	IC ₄	LE						
DATA	VDRL	Coombs direto	Eletrof. proteínas - Rel. A/G												
			Alb.	alfa ₁	alfa ₂	beta	gamma								
DATA	S. Urina														Cultura da Urina
	Cil.	He	Prot.	Piócitos	Bactérias										
DATA	Proteinúria/24h	Rx tórax	IUS abd.	Ecocárdio	ECG										
DATA	IFTA	Pesquisa de anti-coagulante circulante	P()	N()											
		TS	TP(Contr.)	TP(1/100)(Contr.)	TPTA(Contr.)	TPTA(P+N)	índice								
		(Ivy)					TP-								
							TPTA-								

VI- EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS:

DATA	Hem	Ht	Hb	Leuc.	MB	PMC	MC	MMC	Bt	Seg	Eo	Bas	Linf.	Mo	Ret.
DATA	UVHS	Plaquetas	FAN	Anti-Sm	Anti-DNA	CH ₅₀	IC ₃	IC ₄	ILE						
DATA	VDRL	Coombs direto	Eletrof. proteínas - Rel. A/G												
			Alb. alfa ₁ alfa ₂ beta	gamma											
DATA	S. Urina													Cultura da Urina	
	Cil.	He	Prot.	Piócitos	Bactérias										
DATA	Proteinúria/24h		IRx tórax		IUS abd.		Ecocárdio		ECG						
DATA	IFTA		Pesquisa de anti-coagulante circulante				P()		N()						
		ITS	TP(Contr.) TP(1/100)(Contr.) TPTA(Contr.) TPTA(P+N) índice												
		(Ivy)													

VII- TRATAMENTO ATUAL:

DROGA		Dose diária/Esquema
a. Prednisona		
b. Metilprednisolona		
c. Ciclofosfamida		
d. Azatioprina		
e. Cloroquina		
f. AAS		
g. Anti-inflamatório não esteróide		

TABELA - I

Distribuição dos pacientes com LES, de acordo com o sexo.

SEXO	FREQUÊNCIA	%
Masculino	01	2,4
Feminino	40	97,6
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - II

Distribuição dos pacientes com LES, de acordo com a idade.

(importante para a época de diagnóstico)
De acordo com
esta

IDADE(ANOS)	FREQUÊNCIA	%
5 ---- 15	05	12,2
15 ---- 25	08	19,5
25 ---- 35	08	19,5
35 ---- 45	11	26,8
45 ---- 55	08	19,5
55 ---- 65	01	2,5
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - III

Distribuição dos pacientes com LES, de acordo com a cor.

COR	FREQUÊNCIA	%
Branca	08	19,5
Parda	33	80,5
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

(anexo 2) Pág. 43

Negro?

TABELA - IV

Distribuição dos pacientes com LES, de acordo com o índice de atividade da doença (SLEDAI) dado em escores.

em que época? na evolução

TOTAL DE ESCORES	FREQUÊNCIA	%
2 ---- 8	08	19,5
8 ---- 14	06	14,6
14 ---- 20	16	39,0
20 ---- 26	06	14,6
26 ---- 32	03	7,3
32 ---- 38	02	5,0
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - V

Distribuição dos pacientes com LES, de acordo com o total de critérios "ARA" revistos em 1982, para diagnóstico de LES.

idem

TOTAL DE CRITÉRIOS	FREQUÊNCIA	%
2 ---- 5	08	20,0
5 ---- 8	23	57,5
8 ---- 11	08	20,0
11 ---- 14	01	2,5
TOTAL	40*	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

* Deixou de ser incluída uma paciente oriunda de clínica particular, cujos exames ao diagnóstico não estiveram disponíveis.

TABELA - VI

Distribuição dos pacientes com LES, apresentando outros dados clínicos, à época do diagnóstico, não incluídos nos critérios "ARA" revistos em 1982.

	FREQUÊNCIA	%
Alopécia	18	44,0
Fen. Raynaud	1 4	9,8
Adenomegalia volumosa (>03cm de diâmetro)	1 1	2,4
Eritema nodoso	0 1	2,4
Sem qualquer das alterações acima	17	41,4
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - VII

Antecedentes hemorrágicos nos pacientes lúpicos estudados.

	FREQUÊNCIA	%
Epistaxe	12	29,3
Gengivorragia	02	4,9
Petéquias	01	2,4
Equimoses (Espontâneas ou por traumas leves)	03	7,4
Hemorragia digestiva	02	4,9
Hemorragia transvaginal	05	12,2
Hemorragia pós-cirurgia ou pós-parto	01	2,4
Hemorragia do SNC	01	2,4
Hemoperitônio	01	2,4
Sem relato	13	31,7
TOTAL	41	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - VIII

Pacientes lúpicos, em atividade da doença, com anticoagulante contra complexo protrombinase X tratamento.

	Anticoagulante do lúpus Positivo	Negativo	Total %
Tratados	0(0%)	28(68,3%)	68,3
Não tratados	2(4,9%)	11(26,8%)	31,7
TOTAL	2(4,9%)	39(95,1%)	100,0

($p > 0,05$, teste exato de Fisher)

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - IX

VDRL falso-positivo em pacientes "lúpicas", ao diagnóstico.

X

Aborto de repetição, prematuridade, natimortalidade e/ou morte peri-natal.

	POS. %	NEG. %	NÃO PESQUISADO %
Aborto de repetição			03 8,5
Prematuro		03 8,5	01 2,9
Natimorto			01 2,9
Morte Peri-Natal		02 5,7	
Sem os antecedentes acima	02 5,7	10 28,7	13 37,1
TOTAL	02 5,7	15 42,9	18 51,4

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

NOTAS: a) Excluídos 06 pacientes, um do sexo masculino e 05 meninas, entre 05 e 13 anos, sem vida sexual ativa.

b) 01 paciente com VDRL positivo (título 1:2) e sem pesquisa do FTA-ABS.

c) 01 paciente com VDRL positivo (título 1:4) e FTA-ABS positivo.

TABELA - X

Incidência de pacientes lúpicos com VDRL falso-positivo comprovado pelo FTA-ABS e com anticoagulante lúpico positivo.

	V D R L	
Anticoagulante lúpico	Positivo(%)	Negativo(%)
Positivo	0 (0%)	2 (4,9%)
Negativo	3 (7,3%)	36 (87,8%)
TOTAL	3 (7,3%)	38 (92,7%)

($p > 0,05$, teste exato de Fisher)

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

Positividade do anticoagulante lúpico e percentual de pacientes com manifestações hemorrágicas e/ou fenômenos vâsculo-oclusivos.

	Anticoagulante do lúpico Positivo	Negativo	Total %
Somente manifestações hemorrágicas	1(2,4%)	9(22,0%)	24,4
Somente fenômenos vâsculo-oclusivos	0(0%)	8(19,5%)	19,5
Ambas manifestações	1(2,4%)	8(19,5%)	21,9
Sem manifestações	0(0%)	14(34,2%)	34,2
TOTAL	2(4,8%)	39(95,2%)	100,0

FONTE: HUWC-UFC; HGF; HIABS; CLÍNICAS PARTICULARES, 1992-1993.

TABELA - XII

Distribuição de frequência de pacientes com LES, segundo antecedentes familiares

ANTECEDENTE	FREQUÊNCIA	%	% ACUMULADO
Leucemia	04	9,77	9,77
Linfoma	01	2,44	12,21
LES	01	2,44	14,65
Artrite Reumatóide	05	12,19	26,84
Febre Reumática	02	4,89	31,73
AVC	03	7,31	39,04
HAS	06	14,63	53,67
Doença Renal	00	00,00	53,67
Anemia	00	00,00	53,67
IAM	00	00,00	53,67
Câncer	03	7,31	60,98
Sem Relato	16	39,02	100,00
TOTAL	41	100,00	

TABELA - XIII

Distribuição de frequência de 41 pacientes com LES, segundo o tempo de sangria e o número de plaquetas.

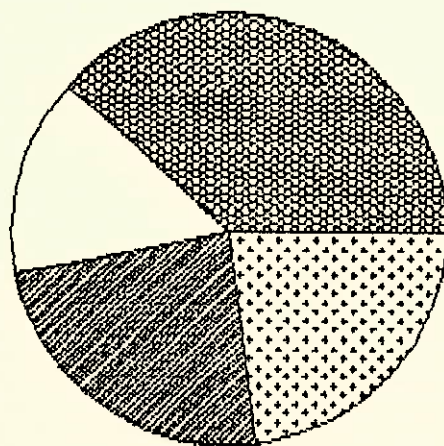
Plaquetas (X 10 ³ /mm ³)	Tempo de sangria (segundos)		Total
	< 292,5	> 292,5	
< 237,5	9	8	17
> 237,5	8	7	15
TOTAL	17	15	32

FONTE: HUWC-UFC, HGF, HIABS, CLÍNICA PARTICULAR, 1992-1993.

* 09 pacientes não aceitaram fazer o tempo de sangria.

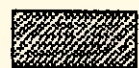
** $p > 0,05$ e $\chi^2 = 0,30$ (teste do qui-quadrado)

GRÁFICO - I

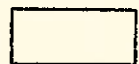


MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS E VÁSCULOS-OCCLUSIVAS
EM 41 PACIENTES COM LES EM ATIVIDADE.

LEGENDA



(24,4%)—MANIF. HEMORRÁGICAS SOMENTE.



(19,5%)—MANIF. VÁSCULO-OCCLUSIVAS SOMENTE.



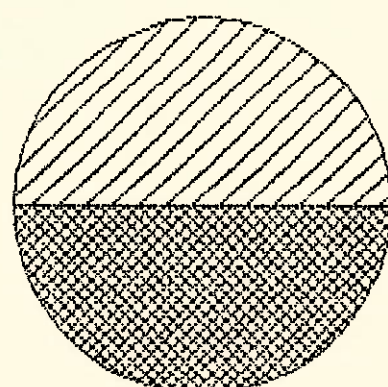
(21,9%)—MANIF. VÁSCULO-OCCLUSIVAS E HEMORRÁGICAS.



(34,2%)—SEM MANIFESTAÇÕES DE UM OU OUTRO TIPO.

GRÁFICO — II

LEGENDA



50%  MANIF. HEMORRÁGICAS SOMENTE

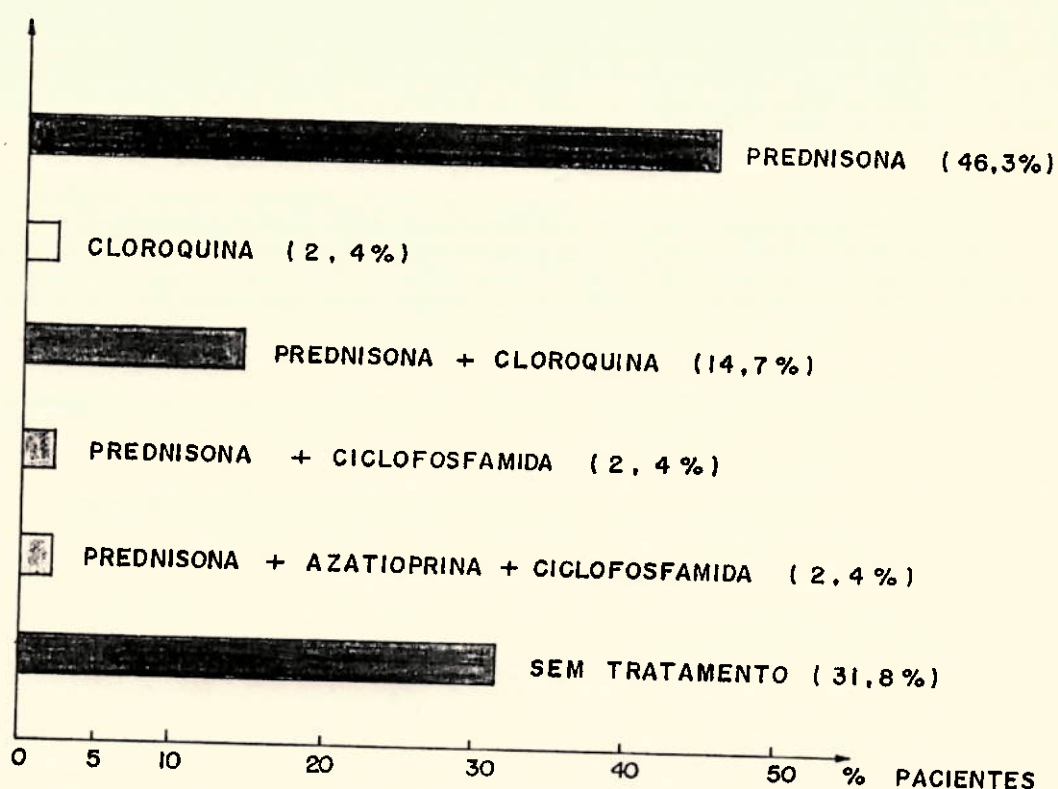
50%  MANIF. VÁSCULO-OCCLUSIVAS E
HEMORRÁGICAS

MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS E VÁSCULO-OCCLUSIVAS. UNIVERSO 02

PACIENTES COM LES E ANTICOAGULANTE DO TIPO ANTIPROTROMBINASE POSITIVO

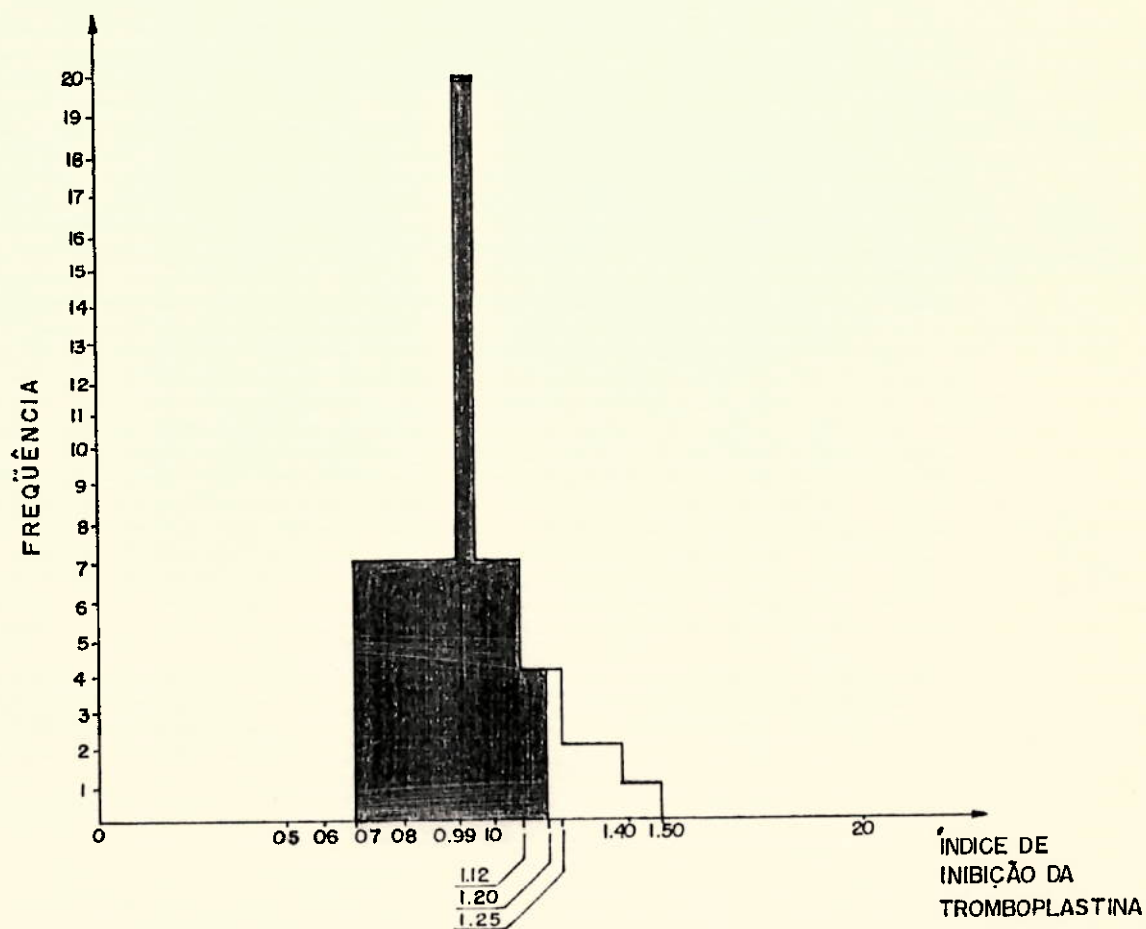
GRÁFICO III

TERAPÊUTICA.



PERCENTUAL DE PACIENTES COM LES EM ATIVIDADE SEGUNDO A TERAPÊUTICA INSTITUÍDA À ÉPOCA DO ESTUDO REALIZADO NOS HOSPITAIS: HUWC, HGF, HIABS E CLÍNICAS PARTICULARES NO PERÍODO DE 1992 - 1993.

GRÁFICO IV.



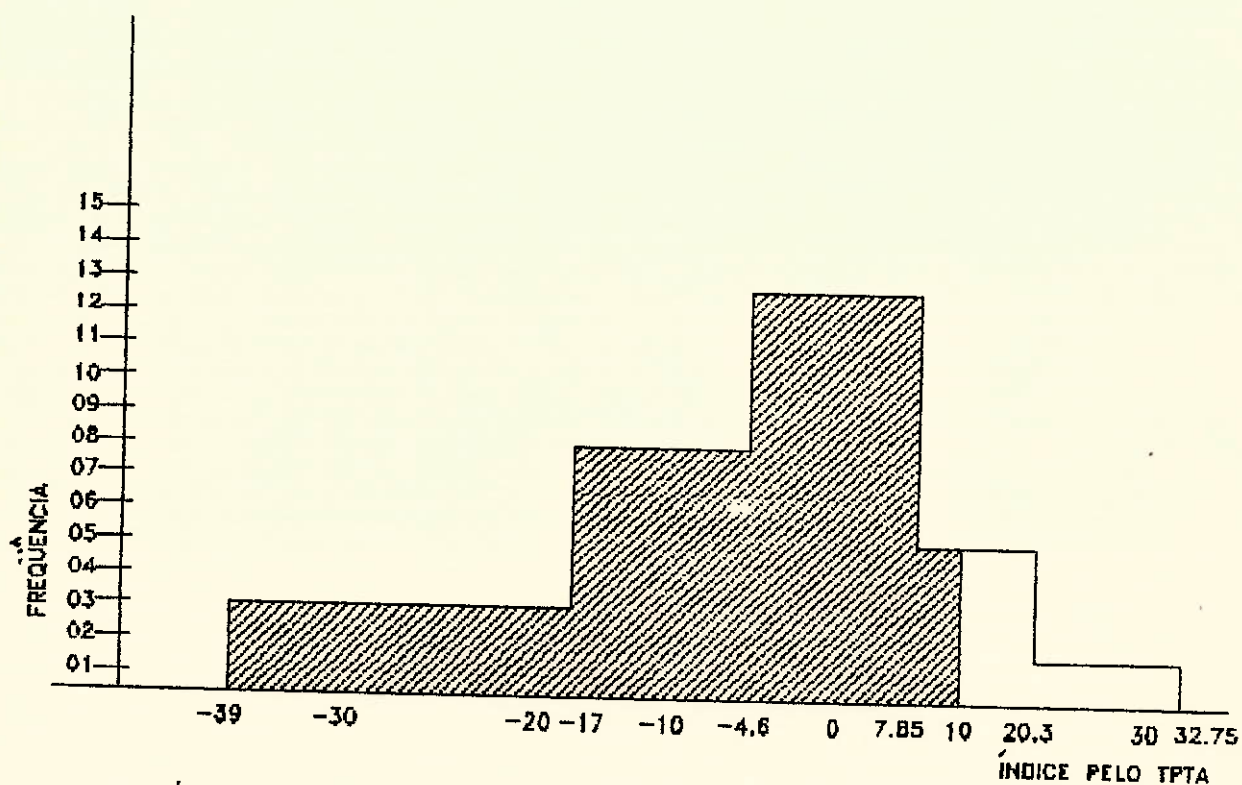
HISTOGRAMA DE FREQUÊNCIA DOS ÍNDICES DE INIBIÇÃO DA TROMBOPLASTINA DE 41 PACIENTES LÚPICOS ESTUDADOS NO PERÍODO DE 1992 - 1993, NO HUWC, UFC, HGF, HIABS E CLÍNICAS PARTICULARES.

LEGENDA

■ NORMAL

□ ANORMAL

GRÁFICO - V



HISTOGRAMA DE FREQUÊNCIA DOS ÍNDICES ANTICOAGULANTE CIRCULANTE LÚPICO, ATRAVÉS DO TEMPO PARCIAL DE TRAMBOPLASTINA ATIVADA (TPTA), DE 41 PACIENTES, COM LESÕES HOSPITAIS: HUWC, UFC, HGF, HIABS E CLÍNICAS PARTICULARES

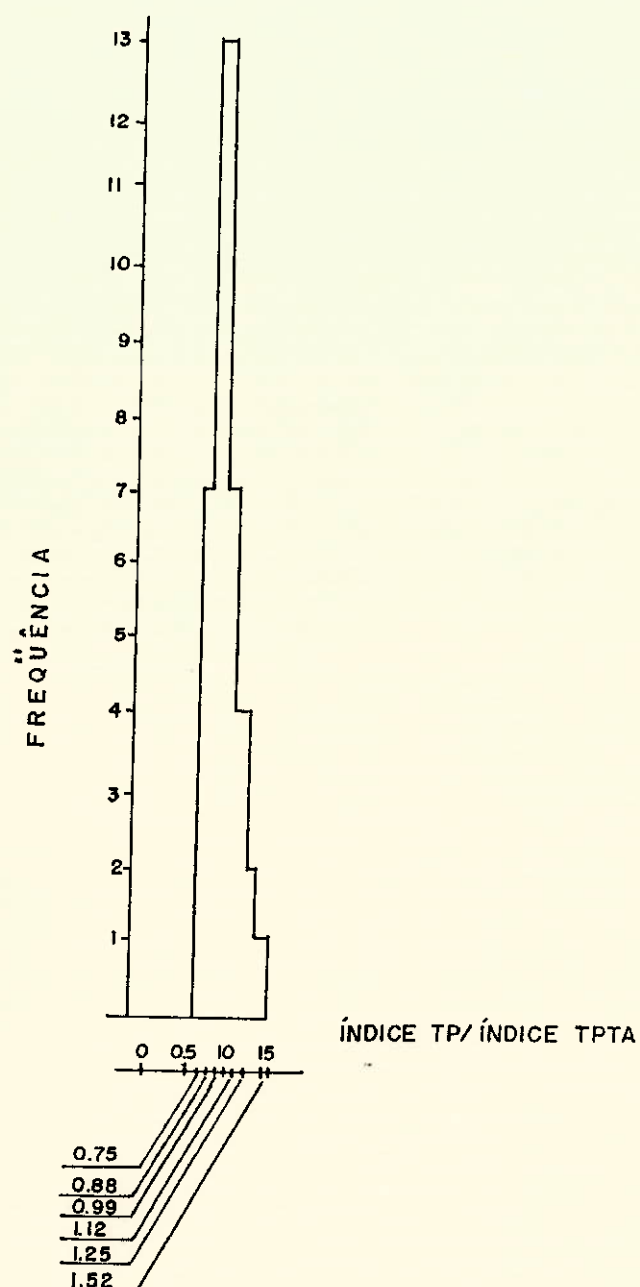
LEGENDA

 NORMAL  ANORMAL

* NÃO FOI DETERMINADO O ÍNDICE PELO TPTA DE 11 PACIENTES, CUJOS TP E TPTA FORAM MENORES OU IGUAIS AOS CONTROLES.

GRÁFICO VI

INTERSECÇÃO GRÁFICOS IV e V.



DISCUSSÃO

O anticoagulante lúpico é um inibidor adquirido da coagulação com reatividade contra fosfolipídio aniônico; prolonga a coagulação dependente de fosfolipídio ao agir na junção das vias intrínseca e extrínseca. Tem como substrato a porção fosfolipídica do complexo protrombinase. Portanto, não inibe a atividade de fatores específicos da coagulação. "In vivo", está associado com trombose e trombocitopenia mais do que hemorragia.^(33,37).

Testes de triagem com anticorpos antifosfolipídio têm sido mais hábeis, por apresentarem maior "sensibilidade", em detectar o anticoagulante lúpico nos grupos de risco. Por outro lado, o teste de inibição da tromboplastina é mais "específico" (98% de especificidade) em identificar pacientes com trombose, perda fetal ou trombocitopenia, devendo ser realizado quando fortemente suspeito o anticoagulante lúpico, mesmo com anticorpo anticardiolipina negativo^(19,37,43). Contudo, o anticorpo anticardiolipina pode estar presente na ausência de distúrbios da coagulação "in vitro" e, neste caso, tem menor significado clínico^(37,43).

Quanto ao tempo de "reptilase", independente de ambos sistemas, intrínseco e extrínseco, é menos afetado por anticorpos contra fatores VIII, IX ou XI responsáveis por resultados falso-positivos ao teste de inibição da

tromboplastina⁽³²⁾.

O anticorpo contra complexo protrombinase é encontrado em 5 a 10% dos pacientes com LES, mas, em séries maiores, em somente 0,4%; refletindo em alguns pacientes, mas não em todos, a atividade da doença de base⁽²⁸⁾. Tende a persistir no paciente não tratado e a terapia corticosteróide freqüentemente se associa à redução na concentração ou total desaparecimento deste anticorpo. Poderá desaparecer com ou sem remissão da doença, como também por ~~plasmaférese~~ e após pulsoterapia com imunossupressor para a doença de base⁽²⁹⁾. Chega a representar uma forma oligossintomática do lúpus, levando a manifestações adicionais no futuro^(2,33).

31% dos pacientes com LES e anticoagulante lúpico positivo têm antecedente de hemorragia clinicamente significativa e, na maioria dos casos atribuída a outros distúrbios da hemostasia, particularmente ~~trombocitopenia~~⁽³³⁾.

LECHNER observou que 47% de 64 pacientes com anticoagulante lúpico, tinham VDRL falso-positivo, o que se repetia em somente 10,9% de 520 pacientes com LES ~~sem~~ o anticoagulante anti-protrombinase⁽³³⁾.

A prevalência de doença vaso-oclusiva em pacientes com LES é de 0,5 a 2,0% dos casos, sendo freqüente a associação doença vaso-oclusiva ocular e cerebral⁽⁴¹⁾.

Os anticorpos antifosfolípides (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e os responsáveis por VDRL falso-positivo) têm sido associados com trombose arterial e

venosa em vários sítios^{'41-42'}. A tendência à trombose é independente da atividade da doença lúpica^{'29'}, sendo maior em mulheres com idade média igual a 39 anos apresentando ataques isquêmicos transitórios, desde amaurose fugaz até o infarto cerebral^{'44'}.

Na série de LEVINE, 22% dos casos com VDRL falso-positivo e 31% dos casos de trombose venosa não cerebral tinham o antígeno do LES positivo.

Aborto de repetição foi encontrado em 36,3% das lúpicas com antígeno positivo, na série de MAYUMI^{'47'}, enquanto na série de JAN OUT^{'18'}, 5% de 102 pacientes com aborto de repetição tinham o antígeno do lupus.

Mulheres com VDRL falso-positivo na gravidez têm risco aumentado de perda fetal nos dois primeiros trimestres^{'25'}; fato também relacionado à positividade do anticorpo anti-RO-SSA^{'17'}. Tem-se definido como período ideal à concepção, o da inatividade da doença, sendo uma remissão mínima de seis meses e falta de comprometimento renal, fatores prognósticos favoráveis^{'17'}.

Nossos achados foram próximos dos publicados na literatura internacional, com 4,8% dos pacientes estudados apresentando antígeno contra complexo protrombinase versus uma incidência, relatada por outros autores, de 5 a 10%.

Ao compararmos a incidência, neste estudo, de VDRL falso-positivo comprovado pelo FTA-ABS, verificamos um índice de 7,3% dos casos, todos com antígeno negativo, contra 10,9% publicados em outros trabalhos^{'33'}.

Observamos que os 02 pacientes com anticoagulante positivo tinham VDRL negativo e 01 deles tinha anticorpo anticardiolipina negativo. O fato divergiu da literatura, onde são descritos até 47% dos casos, com anticoagulante lúpico, em amostra contendo 109 pacientes, tendo VDRL falso-positivo³³. Há diferença estatisticamente significativa entre a literatura e o presente trabalho, resultante do grande percentual(51,4%) de pacientes que não tiveram determinado o VDRL à época do diagnóstico. Saliente-se, também, a pouca sensibilidade dos teste biológicos para pesquisa do anticoagulante lúpico, apesar da alta especificidade (98%), com um índice elevado de falso-negatividade para referido anticorpo.

Constatamos que 51,4% dos pacientes estudados, excluídos um indivíduo do sexo masculino e 05 meninas com idade entre 05 e 13 anos, sem vida sexual ativa, portanto, não tinham pesquisa do VDRL. Destes 51,4%, 8,5% tinham antecedentes de aborto de repetição, 2,9%, relato de prematuridade e 2,9%, de natimortalidade. Estes dados nos faz ver a importância da avaliação cuidadosa destas pacientes ~~no~~ diagnóstico, considerando-se os prejuízos para uma adequada análise estatística bem como o estabelecimento de fatores prognósticos favoráveis à insuficiência placentária e suas consequências, bem como aos fenômenos trombo-embólicos em outros sítios, neste grupo de risco.

Em nossa casuística, os 02 pacientes positivos para o anticoagulante lúpico tinham VDRL negativo; um era criança

de 10 anos e a outra, 20 anos, porém sem antecedentes obstétricos.

Quanto às manifestações hemorrágicas, foram encontradas em 100% do pequeno universo de 02 pacientes com anticoagulante lúpico; ambas revelavam alterações da via primária da coagulação, uma com petéquias e a outra com tempo de sangria acima de 11(onze) minutos. Somente uma lúpica apresentava acentuada plaquetopenia(2.000 plaquetas/mm³ de sangue). Estes achados superaram os da literatura que relata somente 31% dos lúpicos com anticoagulante apresentando hemorragia⁽³³⁾.

No tocante aos fenômenos trombo-embólicos, estes foram verificados em 19,5%(08) dos casos, todos com anticoagulante negativo e, quando associados a manifestações hemorrágicas, comprometeram 21,9% de nossos pacientes(08, representando 19,5% do total, com anticoagulante negativo e 01, representando 2,4% do total, com anticoagulante positivo). Assim, mesmo nos pacientes com anticoagulante negativo, a incidência de fenômenos trombo-embólicos, isolados ou associados à hemorragia, superou os achados da literatura, que informam uma taxa de 0,5 a 2,0% de fenômenos trombóticos em lúpicos.

- CONCLUSÃO -

Mediante este trabalho, fizemos uma análise retrospectiva e prospectiva de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico em atividade, considerando a presença do anticoagulante contra complexo protrombinase.

Desta forma constatamos que:

1. Não houve correlação estatística entre o VDRL falso-positivo e o anticoagulante, a partir da aplicação do teste exato de Fisher, com $p > 0,05$ (não significativo, do ponto de vista estatístico). (Tabela X).

2. Não existiu associação estatisticamente significativa entre o anticoagulante lúpico e a terapêutica ($p > 0,05$, teste exato de Fisher). (Tabela VIII).

3. Não houve associação entre tempo de sangria e número de plaquetas, a partir da aplicação do "qui-quadrado", onde $p > 0,05$ e $X^2 = 0,30$. (Tabela XIII).

Estes resultados são preliminares; entretanto a continuidade deste trabalho usando-se uma amostra maior, com pacientes virgens de tratamento, uma avaliação completa de dados relativos ao anticoagulante lúpico, desde o diagnóstico, bem como a utilização de mais de uma fonte de

fosfolipídio para os testes globais de coagulação poderão nos levar à detecção de maior número de casos de anticoagulante contra complexo protrombinase. Assim, serão beneficiados pacientes lúpicos, em especial gestantes, que poderão ser profilaticamente tratadas contra complicações trombo-embólicas e hemorrágicas tão temerosas.

- SUMMARY -

In order to investigate the existence of the lupus anticoagulant, anti-prothrombinase complex, in patients with systemic lupus erythematosus, we ^{have} made a retrospective study of forty-one(41) carriers of this disease, and we also realize a prospective analysis of them.

The patients were classificated in accordance with the criteria of the American Rheumatic Association(ARA) for SLE diagnosis, revised in 1982. It was determined the SLE activity index (SLEDAI) of all patients, staying in this investigation, only the patients with active illness.

We ^{have performed} realized the coagulation's global tests through the platelets counting, bleeding time through modiflicated Ivy's method, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and it was calculated the lupus anticoagulant index. Furthermore, it was researched the VDRL test of all patients and the FTA-ABS of the positive cases.

Analysis showed results consistent with the international literature: two(02)(4.8%) of the patients presenting the called "lupus anticoagulant", one of them with hemorrhage and the other thrombosis and hemorrhage. Three(03)(7.3%) of the forty-one(41) patients presented false-positive VDRL, corroborated by the FTA-ABS.

- BIBLIOGRAFIA -

- BIBLIOGRAFIA -

1. A. E. GHARAVI, E. N. HARRIS, M. D. LOCKSHIN et al. Ig G subclass and light chain distribution of anticardiolipin and anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 47, p. 286-290, 1988.
2. A. MANDHARAN, L. GIBSON et al. Recurrent venous thrombosis with a "Lupus" coagulation inhibitor in the absence of systemic lupus. Aust. N. Z. J. Med., v. 7, p. 422-426, 1977.
3. ANIL K. RUSTGI, M. D., MARK A. PEPPERCORN, MD Gluten-sensitive enteropathy and sistemic lupus erythematosus. Arch Intern. Med., v. 148, p. 1583-1584, 1988.
4. ANN L. PARKE, MBBS, FRCP. Antiphospholipid antibody syndromes. Rheumatic Disease Clinics Of North America, v. 15-2, p. 275-287, May 1989.
- ✓ 5. C. DOUGLAS SMITH, M. D., FRCP(C), and MARGARET CYR. The history of lupus erythematosus - from Hippocrates to Osler. Rheumatic Disease of Clinics Of North America, v. 14-1, p. 1-14, April 1988.
6. C. LOCKARD CONLEY, ROBERT C. HARTMANN. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. American Society For Clinical Investigation - Proceedings Of The Forty-fourth Annual Meeting, p. 621-622.

7. CRUSE J. M., LEWIS R. E., JR., Therapy of autoimmune diseases. Concepts In Immunopathology, Basel, Karger, v. 7, p. 20-78, 1989.
- ✓ 8. DOROTHY ESTES, CHARLES L. CHRISTIAN. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine, v. 50-2, p. 85-94, 1971.
9. DOUGLAS B. CINES, ALAN P. LYSS, MIRIAM REEBER et al. Presence of complement - fixing anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., v. 73, p. 611-625, March 1984.
- ✓ 10. E. ALBERT REECE, ROBERTO ROMERO et al. Lupus-like anticoagulant in pregnancy. The Lancet, v. 11, p. 344-345, February 1984.
- ✓ 11. ESTHER ROSNER, RACHEL PAULNER et al. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. Thrombosis And Haemostasis, v. 57.-2, p. 144-147, 1987.
- ✓ 12. E. I. SATO, M. B. FERRAZ, V. P. M. LOURENZI et al. Estudo de reprodutibilidade e validade do indice de atividade do lupus eritematoso sistêmico. Rev. Bras. Reumatol., v. 31-4, p. 133-136, Jul/Ago, 1991.
- ✓ 13. ENG. M TAN, ALAN S. COHEN, JAMES F. FRIES et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis And Rheumatism, v. 25-11, p. 1271-1277, Nov. 1992.

14. E. J. WALTER BOWIE, JOHN H. THOMPSON, JR. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. The Journal Of Laboratory And Clinical Medicine. v. 62-3, p. 417-430, September, 1963.
15. FRANCISCO DIAS DE PAIVA, JOSÉ MURILO MARTINS et al. Diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em uma área tropical. Rev. Bras. Reumatol., v. 25-5, p. 181-183, Set./Out., 1985.
16. G. STURFELT, F. MOUSA, H. JONSSON et al. Recurrent cerebral infarction and the antiphospholipid syndrome: effect of intravenous gammaglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 49, p. 939-941, 1990.
17. HAMID ALEXANDRE CELIN, PASCOAL BRUNO DNIVA, MARCUS CÉSAR SOUZA RIBEIRO et al. Intercorrências do lúpus eritematoso sistêmico com o ciclo grávido-puerperal. Rev. Bras. Reumatol., v. 32-2, p. 61-70. Mar/Abr. 1992.
18. HENK JAN OUT, HEIN W. BRUINSE et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 50, p. 553-557, 1991.
19. HENRIQUE LUIZ STAUB, E. NIGEL HARRIS et al. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 48, p. 166-169. 1989.

20. H. W. JONES, R. IRELAND, G. SENALDI et al. Anticardiolipin antibodies in patients from Malaysia with systemic lupus erythematosus. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 50, p. 173-175, 1991.
21. HOYU TAKAHASHI, WATARU TATEWAKI et al. Plasma protein "S" in disseminated intravascular coagulation, liver disease, collagen disease, diabetes mellitus and under oral anticoagulant therapy. Clinica Chimica Acta, v. 182, p. 195-208, 1989.
22. INGA MARIE NILSSON, BIRGER ASTEDT, ULLA HEDNER et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("anti-thromboplastin"). Acta Med. Scand., v. 197, p. 153-159, 1975.
23. JEAN-JACQUES GROB, M. D., JEAN-JACQUES BONERANDI, M. D. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. American Academy Of Dermatology, v. 15-2, p. 211-219, August 1986.
24. JOHN R. MUEH, M. D., KENNETH D. HERBST, M. D. et al. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Annals Of Internal Medicine, v. 92, p. 156-159, 1980.
25. J. G. THORNTON, G. A. FOOTE, C. E. PAGE et al. False positive results of tests for syphilis and outcome of pregnancy: a retrospective case-control study. British Medical Journal, v. 295, p. 355-356, August 1987.

- ✓ 26. JULIUS M. CRUSE, ROBERT E. LEWIS, JR.. Cellular interactions in autoimmunity. Concepts In Immunopathology, v. 6, p. 1-21; Karger, Basel, 1988.
- ✓ 27. JULIUS M. CRUSE, ROBERT E. LEWIS, JR.. The genetic basis of aberrant autoimmunoregulation. Concepts In Immunopathology, v. 5, p. 1-20; Karger, Basel, 1988.
- ✓ 28. K. LECHNER. Acquired inhibitors in non-hemophilic patients. Haemostasis, v. 3, p. 65-93, 1974.
- ✓ 29. M. L. BOEY, C. B. COLACO, A. E. GHARAVI et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. British Medical Journal, v. 287, p. 1021-1023, October, 1983.
30. MARGARITA DELEZÉ, CARMEN V. DRIA et al. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' Syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. J. Rheumatol., v. 15, p. 611-615, 1988.
- ✓ 31. MARK J. WALPORT. Pregnancy and antibodies to phospholipids. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 48, p. 795-797, 1989.
- ✓ 32. MICHAEL D. LOCKSHIN, M. D., MAURICE L. DRUZIN, M. B., STEPHANIE GOEI et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. The New England Journal Of Medicine, p. 152-156; July 18, 1985.

33. ✓ MICHAEL A. SCHLEIDER, RALPH L. NACHMAN, et al. A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood, v. 48-4, p. 499-509, October, 1976.
34. ✓ MITTEMAYER B. SANTIAGO, NELSON GABURO JR., et al. Complement activation by anticardiolipin antibodies. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 50, p. 249-250, 1991.
35. M. D. CREAGH, R. G. MALIA, et al. Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. J. Clin. Pathol., v. 44, p. 45-47, 1991.
36. ✓ M. GOUAULT-HEILMANN, L. INTRATOR et. al. Anticoagulant circulant type antiprothrombinase. Ann. Med. Interne, v. 138-4, p. 251-255, 1987.
37. ✓ N. J. McHUGH, D. A. H. MOYE, I. E. JAMES et al. Lupus anticoagulant: clinical significance in anticardiolipin positive patients with systemic lupus erythematosus. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 50, p. 548-552, 1991
38. ✓ P. M. MANNUCCI, M. T. CANCIANI et al. The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin time reagents in the demonstration of the lupus-like anticoagulant. Scand. J. Haematol., v. 22, p. 423-432, 1979.
39. ✓ PÉRCIO SALTZ GULKO, RICARDO MACHADO XAVIER, MARIA APARECIDA ANDREOTTI SPIZZIRRI. Alterações oculares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Rev. Bras. Reumatol., v. 31-4, p. 137-140, Jul/Ago, 1991.

40. PERUMAL THIAGARAJAN, SANDOR S. SHAFIRO et al. Monoclonal immunoglobulin M Coagulation Inhibitor with Phospholipid Specificity. J. Clin. Invest., v. 66, p. 397-405; September, 1980.
- ✓ 41. R. A. ASHERSON, P. PERRY, J. F. ACHESON. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the "primary" antiphospholipid syndrome. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 48, p. 358-361, 1989.
- ✓ 42. RONALD A. ASHERSON, M. B., NIGEL HARRIS, M. D. et al. Myocardial infarction in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. Arthritis And Rheumatism, v. 29, p. 1292-1293, October, 1984.
- ✓ 43. RONALD H. W. M. DERKSEN, PAULA HASSELAAR et al. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 147, p. 364-371, 1988.
- ✓ 44. R. SHEFNER, A. MANHEIMER-LORY, A. DAVIDSON et al. Idiotypes in systemic lupus erythematosus. Chemical Immunology, v. 48, p. 82-108; Basel, Karger, 1990.
- ✓ 45. ROSEMARIE WATSON, M. D.. Lesões cutâneas no lúpus eritematoso sistêmico. Clínicas Médicas Da América Do Norte - Doenças Vasculares Do Colágeno, v. 5, p. 1217-1237, Interlivro Edições Ltda., 1989.

- ✓ 46. STEVEN R. LEVINE, K. M. A. WELCH. Cerebro-vascular ischemia associated with lupus anticoagulant. Stroke - A Journal Of Cerebral Circulation, v. 18-Nº 1, p. 257-263, January-February-1987.
- ✓ 47. TAKCHITO MAYUMI, KHOEI NAGASAWA et al. Haemostatic factors associated with vascular thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and the lupus anticoagulant. Annals Of The Rheumatic Diseases, v. 50, p. 543-547, 1991.
- ✓ 48. THOMAS M. COSGRIFF and BARBARA A. MARTIN. Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. Arthritis And Rheumatism, v. 24-1, p. 94-95, January 1981.
- ✓ 49. VERZTMAN, LUIZ, & DE PAOLA, DOMINGOS. Lúpus eritematoso sistêmico. Colagenoses - Doenças Difusas Do Tecido Coniuntivo, 3ª ed., Rio de Janeiro, Epume, 1981, p. 27-35.
- ✓ 50. VERZTMAN LUIZ, & DE PAOLA DOMINGOS. Mecanismos imunológicos e histocompatibilidade genética nas doenças reumáticas. Colagenoses - Doenças Difusas Do Tecido Coniuntivo, 3ª ed., Rio de Janeiro, Epume, 1981, p. 139-182.
- ✓ 51. W. F. LUBBE, W. S. BUTLER, S. J. PALMER and G. C. LIGGINS. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. The Lancet, p. 1361.-1363, June 18, 1983.

52. W. F. LUBBE, W. S. BUTLER et al. Lupus anticoagulant in pregnancy.
✓ British Journal Of Obstetrics And Gynaecology, v. 91, p. 357-363,
April 1984.

COMENTÁRIOS

- 1) - Boa apresentação da Terna
Tendo sido o Terna discutido
profundamente
- 2) PARTE CIENTÍFICA - algumas tabelas
precisam ser revistas -
- 3) - PORTUGUÊS - Bom, porém emprega
aspas abusivamente e, com frequên-
cia, erroneamente - veja o Anexo
o emprego de aspas -
- 4) - CITACÕES - erros frequentes
1) - não citou vários trabalhos
feitos no país -

NOTA - 10 (dez)

