

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**GILMÁRIO FERNANDES DRAGO
LUCIANA SILVEIRA NINA DE AZEVEDO**

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS EM MÃES DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS NASCIDOS NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ NO PERÍODO DE JULHO A SETEMBRO DE 2007.**

**BELÉM
2008**

**GILMÁRIO FERNANDES DRAGO
LUCIANA SILVEIRA NINA DE AZEVEDO**

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS EM MÃES DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS NASCIDOS NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ NO PERÍODO DE JULHO A SETEMBRO DE 2007.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para a obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

**Orientadora: Prof^a. Maria de Fátima Lobato da
Cunha Saúma**

**Co-orientador: Prof^o. Paulo Sérgio Roffé de
Azevedo**

**BELÉM
2008**

**GILMÁRIO FERNANDES DRAGO
LUCIANA SILVEIRA NINA DE AZEVEDO**

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS EM MÃES DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS NASCIDOS NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ NO PERÍODO DE JULHO A SETEMBRO DE 2007.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

BELÉM

2008

Aos meus pais, irmãs, namorada, amigos e demais familiares que jamais deixaram de incentivar a minha carreira acadêmica. Em especial, à amiga Luciana, pela amizade e cumplicidade não só na realização do TCC, mas também nos vários momentos de estudo, diversão, dificuldades... Obrigado pelo apoio mesmo quando o desânimo se abatia sobre mim. A caminhada foi árdua, mas sem dúvidas, muito mais agradável pela sua companhia.

Gilmário Drago

À minha mãe, por iluminar os meus dias com seu amor e por fazer a minha vida mais bela não só pelas realizações, mas principalmente por me ensinar a ser uma pessoa melhor.

À minha avó Terezinha, meu exemplo de vida, por nunca me deixar sonhar sozinha, pelo sacrifício e alegria em ver minhas conquistas realizadas. A minha eterna gratidão pelo amor e dedicação em ajudar a alcançar essa vitória.

Ao meu pai que, apesar da distância que nos impediu em compartilhar tantos momentos, sempre se esforçou em se fazer presente e ajudar na realização deste sonho.

Ao amigo Carlito pelo carinho e ajuda essencial durante toda a faculdade.

Aos mestres Galeno Soares e Ana Bezerra, minhas inspirações na Medicina.

Com carinho especial ao meu amigo Gilmário, irmão que a vida me trouxe durante a faculdade e me permitiu compartilhar tantos momentos difíceis e igualmente felizes. A saudade e tristeza surgem ao lembrar que em breve essa parceria será desfeita, porém meu carinho e lembranças de nossos momentos jamais serão esquecidos.

Luciana

AGRADECIMENTOS

A Deus por nos dar forças para seguirmos nossa trajetória.

Aos nossos pais, irmãos e demais familiares por estarem sempre presentes e dispostos a confiar e investir em nós.

À Dra. Fátima Lobato, pela sua dedicação e valioso auxílio na orientação deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Azevedo por ter acreditado em nosso projeto e proporcionado a concretização do mesmo.

À Universidade Federal do Pará, representada pela FADESP, pela credibilidade e disposição em promover o avanço da pesquisa científica no estado do Pará.

Ao Dr. Claudio Galeno pela amizade e atenção dispensada nos momentos mais relevantes.

Ao Dr. Roger Levy pela orientação e sugestões sempre pertinentes.

Aos funcionários da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, em especial a enfermeira Vanda, pela sua competência e amizade.

Aos funcionários do Laboratório Paulo Azevedo, em especial a Dra. Leila Tembra pela orientação e análise laboratorial do material coletado.

À amiga Luana Relvas pela amizade e auxílio no tratamento estatístico dos dados obtidos.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

**“Nós somos melhores do que pensamos.
Quando descobrimos isto, nunca mais
nos contentamos com menos.”**

Kurt Hahn

RESUMO

Os anticorpos antifosfolípidos pertencem a uma família de auto-anticorpos com reatividade para fosfolípidos de carga negativa e são responsáveis pela Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos. A ocorrência desta desordem durante a gravidez está implicada em abortamentos recorrentes, crescimento intra-uterino restrito e parto pré-termo. Os autores pesquisaram a prevalência dos anticorpos antifosfolípidos em 80 mães de recém nascidos prematuros e 40 mães de neonatos a termo, obtendo além da análise laboratorial um perfil clínico e epidemiológico das mães e recém-nascidos selecionados. O anticorpo anticardiolipina/IgM foi observado em 3,75%. Ao restringir a análise apenas para os casos cujo nascimento ocorreu até a 34ª semana gestacional observou-se uma prevalência de 10,71%. Não foi possível estabelecer correlação entre os níveis de anticorpos e progressão da idade gestacional. Os anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipina/IgG não foram encontrados nas amostras analisadas. A média de idade das mães com parto a termo foi de 23,4 anos enquanto que entre os partos pré-termo foi de 22,4 anos. A média da idade gestacional entre os recém-nascidos pré-termo foi de 34 semanas e nos termo de 39 semanas. O relato de tabagismo esteve presente em 12,5% nos termo e 20% entre o grupo pré-termo. Etilismo foi observado em 15% das puérperas do grupo a termo e em 25% do pré-termo. Quanto ao uso de drogas houve relato de 2,5% em ambos os grupos. A ocorrência de pré-eclâmpsia foi encontrada em 1 (1,25%) paciente que pertencia ao grupo pré-termo. A doença hipertensiva específica da gravidez esteve presente em 21 (26%) pacientes do grupo pré-termo e em 9 (22,5%) do grupo termo. O relato de abortamento espontâneo ocorreu em 17,5% em ambos os grupos. Quanto ao sexo dos recém-nascidos pré-termo 60% eram do sexo feminino e 40% do sexo masculino; no grupo do parto a termo 65% dos neonatos eram do sexo feminino e 35% do sexo masculino. O crescimento intra-uterino restrito foi observado 27% recém-nascidos pré-termo contra 10% no grupo a termo, diferença estatisticamente significativa. Entre as mães dos neonatos PIG observou-se uma maior prevalência do aCL/IgM. Os recém-nascidos de mulheres que apresentaram positividade para o anticorpo anticardiolipina foram todos do sexo feminino, pequenos para idade gestacional e idade gestacional variando de 31 a 32 semanas. Os autores concluíram que a prevalência de anticorpos antifosfolípidos encontrada neste estudo está de acordo com os dados da literatura, no entanto sugere-se que novos estudos sejam desenvolvidos a fim de estabelecer correlação entre a presença destes anticorpos e prematuridade.

Palavras-chave: Anticorpos antifosfolípidos, Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos, Anticoagulante lúpico, Anticardiolipina; Prematuridade.

ABSTRACT

The Antiphospholipid antibodies are a family of antibodies responsible for the Antiphospholipid Antibody Syndrome. The occurrence of this disorder during pregnancy is related with recurrent pregnancy loss, intra-uterine growth restriction and preterm delivery. The authors studied the prevalence of antiphospholipid antibodies in 80 mothers of preterm newborns and 40 mothers of term newborns, to get the laboratory analysis as well as a clinical and epidemiological profile of the mothers and newborns selected. The anticardiolipin antibody/IgM was observed in 3.75%. When the analysis was restricted only for the cases where the birth occurred until the 34th week of pregnancy there was a prevalence of 10.71%. It was not possible to establish correlation between the levels of antibodies and the progression of the gestational age. The lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody/IgG were not found in the samples analyzed. The average age of mothers in the term group was 23.4 years old as long as among the preterms the average was 22.4 years old. The average gestational age of preterm newborns was 34 weeks and in the term group it was 39 weeks. Smoking was present in 12.5% in the term group and 20% among the preterms. Etilism was observed in 15% of the women in the term group and in 25% of the preterms. There was a report of use of drugs of 2.5% in both groups. The incidence of pre-eclampsia was found in 1 (1.25%) patient who belonged to the preterm group. The pregnancy-induced hypertensive disorder was present in 21 (26%) patients in the preterm group and 9 (22.5%) of the term group. The report of pregnancy loss occurred in 17.5% in both groups. Considering the gender of the newborns in the case group, 60% were female and 40% male. In the term group 65% of the newborns were female and 35% male. The intra-uterine growth restriction was observed in 27% of the newborns of the preterm group against 10% in the term group, a statistically significant difference. Among the mothers of small gestational age's newborns there was a higher prevalence of aCL/IgM. The newborn babies of women who were positive for the antibody antibodies were all female, small for gestational age and gestational age ranging from 31 to 32 weeks. The authors concluded that the prevalence of antiphospholipid antibodies found in this study accords to the literature's data, however it is suggested that further studies are developed to establish correlation between the presence of these antibodies and prematurity.

Key Words: Antiphospholipid Antibody Syndrome, Antiphospholipid antibodies, Lupus anticoagulant, Anticardiolipin antibodies, Prematurity.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAF** – Anticorpos antifosfolipídios
- aCL** – Anti-cardiolipina
- AIG** - Adequado para a idade gestacional
- AL** – Anticoagulante lúpico
- aPS/PT** - Anticorpos contra o complexo fosfatidil-protombina
- aPT-A** – Protrombina isolada
- C3** - Complemento 3
- dRVVT** - Tempo de veneno de víbora de Russell diluído
- ECO** – Ecocardiograma
- ELISA** – Enzyme linked immuno sorbent assay
- FSCMPA** – Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
- GIG** - Grande para a idade gestacional
- hCG** - Gonadotrofina coriônica humano
- IgA** – Imunoglobulina A
- IgG** – Imunoglobulina G
- IgM**- Imunoglobulina M
- KCT** – Kaolin clotting time
- LES** – Lupus eritematoso sistêmico
- NAAF** - Nefropatia associada aos anticorpos antifosfolipídios
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- PIG** - Pequeno para a idade gestacional
- PP** – Parto pré-termo
- RCIU** – Restrição do crescimento intra-uterino
- RNI** - Relação normatizada internacional
- SAAF** – Síndrome dos anticorpos antifosfolipídios
- SIDA** - Síndrome da imunodeficiência adquirida
- SNC** - Sistema nervoso central
- TTPa** – Tempo de tromboplastina parcial ativada
- VDRL** – Veneral disease research laboratory
- β₂-GPI** – β₂-glicoproteína I

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVO GERAL	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	15
2.2 PREMATURIDADE	15
2.3 ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS	16
2.3.1 Anticorpo anticoagulante lúpico	18
2.3.2 Anticorpo anticardiolipina/ anti-proteína ligadora de β_2-glicoproteína I	18
2.3.4 Anticorpo antitrombina	19
2.3.5 Outros anticorpos antifosfolipídios associados à falência reprodutiva	20
2.4 EPIDEMIOLOGIA	21
2.5 HISTÓRICO	23
2.6 FISILOGIA	25
2.7 FISIOPATOLOGIA	25
2.8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	27
2.8.1 Manifestações cardíacas	28
2.8.2 Manifestações cutâneas	29
2.8.3 Manifestações endócrinas	30
2.8.4 Manifestações renais	31
2.8.5 Manifestações neurológicas	32
2.9 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE CATASTRÓFICA	32
2.10 MANIFESTAÇÕES OBSTÉTRICAS E PERINATAIS	34
2.11 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	38
2.11.1 Critério clínico	39
2.11.2 Critério laboratorial	40
2.12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	40
2.13 TRATAMENTO	42
CASUÍSTICA E MÉTODO	47

3.1 TRIAGEM DAS MÃES	47
3.2 PESQUISA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS	49
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	51
3.4 ASPECTOS ÉTICOS	51
3. RESULTADOS	52
4. DISCUSSÃO	59
5. CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICES	75
ANEXOS	76

1. INTRODUÇÃO

Os anticorpos antifosfolípídios (AAF) constituem uma família heterogênea de imunoglobulinas direcionadas contra diferentes complexos de fosfolípídios e proteínas. Eles incluem o anticoagulante lúpico (AL), anti-cardiolipina (aCL) e β 2-glicoproteína I (β 2-GPI). São responsáveis pela Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípídios (SAAF) (FINAZZI, 1997, p. 101).

Os fosfolípídios são os principais componentes da membrana celular. Anticorpos podem ser produzidos diretamente contra os fosfolípídios da membrana e/ou suas proteínas ligantes no plasma durante processos infecciosos e auto-ímmunes, ou até mesmo sem qualquer fator desencadeante. Eles atacam as células nos tecidos ou ligam-se as células sanguíneas na circulação (VIALS, 2001, p. 144).

A SAAF é caracterizada por trombose arterial e venosa, trombocitopenia e/ou perda fetal recorrente, associada com testes persistentemente positivos para AL, aCL e β 2-GPI. É uma das causas mais comuns de hipercoagulabilidade na população em geral e ocorre duas a cinco vezes mais freqüentemente em mulheres do que em homens, sendo bastante relevante durante a gravidez (ibid.).

Estes anticorpos podem estar presentes em até 5% da população considerada saudável, não sendo relacionados ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos (DERKSEN, 2004, p. 1028).

A ocorrência desta síndrome na presença de uma co-morbidade de origem auto-ímmune, infecciosa e neoplásica é denominada secundária e a ausência de qualquer fator subjacente que justifique a síndrome conduz ao diagnóstico de SAAF primária (GALLI, 2003, p. 212).

O diagnóstico de SAAF requer a presença tanto de critérios clínicos quanto laboratoriais. A síndrome está presente quando pelo menos um critério clínico é encontrado associado a um critério laboratorial (MIYAKIS, 2006, p. 295).

Os fosfolipídios são críticos em vários pontos da cascata de coagulação tanto da via intrínseca quanto da via extrínseca. Na via final comum da coagulação, a protrombina é convertida em trombina quando ligada a um fosfolipídio. A trombomodulina ao ser ligada à trombina, ativa a proteína C e seu co-fator, a proteína S, gerando um potente anticoagulante. Este se liga aos fatores V e VII ativados promovendo a inativação dos mesmos, evitando o excesso de coagulação (NAHASS, 1997, p. 150).

Os AAF neutralizam essas proteínas, impedindo a ativação tanto da trombomodulina quanto da proteína C e seu co-fator a proteína S, interferindo com a função normal da coagulação e acarretando um estado de hipercoagulabilidade (SALLAH, 1997, p. 3).

As trombose podem ocorrer em veias ou artérias de qualquer tamanho, o que inclui trombose venosa profunda hepática, renal, em veia cava inferior ou veias sagitais no cérebro. Esses trombos podem ocluir a circulação arterial resultando em infarto do miocárdio, retinopatia isquêmica, acidente vascular encefálico, úlcera de perna e gangrena de extremidades, entre outras complicações. A manifestação pode ocorrer de forma crônica como uma história de cefaléia, perda de memória e astenia que perduram por anos. (HUGHES, 1996, p. 34).

A ocorrência de SAAF durante a gravidez está implicada em agravos tanto ao feto quanto a gestante. Abortamentos recorrentes, crescimento intra-uterino restrito, tromboembolismo e trabalho de parto pré-termo estão entre as complicações mais comumente encontradas (GALLI, 2003, p. 215).

O nascimento prematuro resulta principalmente de pré-eclampsia severa ou insuficiência placentária devido à hipercoagulabilidade, causando uma deficiência na circulação útero-placentária e conseqüentemente, diminuição do fluxo sanguíneo interviloso (BRANCH, 2003, p. 1334).

A prematuridade determina agravos à saúde do recém-nascido, aumento das taxas de infecções neonatais, complicações respiratórias e representa a principal causa de morte no

período neonatal, além de ser responsável por grandes gastos com terapia intensiva (WHO, 2006, p. 16).

As alterações sistêmicas são responsáveis por complicações imediatas e em longo prazo com prejuízo do desenvolvimento da criança, levando a maior ocorrência de perda visual, retardo do crescimento, displasia broncopulmonar e deficiência do desenvolvimento neuromotor (PENALVA, 2006, p. 33).

Diferentes alternativas de tratamento têm sido empregadas nas complicações causadas pela SAAF. Taxas de 70% ou mais de gestações bem-sucedidas podem ser obtidas com tratamento adequado (BRANCH, 2003, p. 1333).

A varfarina é o medicamento preconizado, devendo ser usado por um período mínimo de seis meses. No entanto, devido aos seus efeitos teratogênicos e alta concentração no leite materno não tem sido prescrita durante a gravidez, situação em que a heparina passa a ser o anti-coagulante de escolha (KUTTEH, 1996, p. 1586).

No Brasil são poucos os estudos a respeito da prevalência dos AAF e sua implicância na prematuridade. Na região Norte não há trabalhos que investiguem a presença destes anticorpos em gestantes, o que impossibilita o conhecimento desta realidade e impede a implementação do diagnóstico precoce e prevenção de suas complicações.

A partir da realização deste estudo, será conhecida a prevalência de AAF na população estudada e conseqüentemente, a provável influência destes na incidência de trabalho de parto pré-termo, assim como, alertar os profissionais de saúde no sentido de triar as mães e tratá-las precocemente, proporcionando assim, melhor qualidade de vida e redução da morbimortalidade materno-infantil.

1.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a prevalência de AAF (AL e aCL – IgM e IgG) em mães de recém-nascidos pré-termo nascidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) sem etiologia definida para prematuridade.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar os AAF nas amostras de sangue de mães que tiveram trabalho de parto pré-termo e a termo;
- Comparar a prevalência de AAF entre mulheres que tiveram trabalho de parto pré-termo e a termo;
- Estabelecer correlação entre a presença de AAF e a ocorrência de complicações obstétricas;
- Obter um perfil clínico e epidemiológico das mães e recém-nascidos selecionados.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Considerações Gerais

Os AAF são imunoglobulinas que reagem contra fosfolipídios de membrana celular carregados negativamente e/ou ao complexo fosfolipídio-proteína. Esses anticorpos podem se ligar a células do sangue ou ser direcionados as células dos tecidos. Os AAF causam a SAAF (CECATTI, 2000, p. 102).

A SAAF é uma desordem caracterizada por aspectos clínicos e sorológicos, podendo ou não ser secundária a uma doença auto-imune. Os critérios clínicos incluem fenômenos tromboembólicos arteriais e venosos recorrentes, abortamentos de repetição e trombocitopenia. Os aspectos sorológicos compreendem a positividade para AL e aCL dos tipos IgM e IgG (BREWSTER, 1999, p. 183).

A presença de AAF no soro materno é associada com o aumento nas taxas de pré-eclampsia, insuficiência placentária e trabalho de parto pré-termo (BRANCH, 2003, p. 1333).

2.2 Prematuridade

O parto pré-termo (PP) é conceituado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aquele que ocorre antes da 37^a semana ou 259 dias de gestação e pode comprometer a vida da gestante e do recém-nascido (TUCKER e McGUIRE, 2004, p. 133).

O PP pode atualmente ser estratificado em três categorias: leve (entre 32 e 36 semanas de gestação), moderado (28 a 31 semanas) e severo (abaixo de 28 semanas) (MOUTQUIN, 2003, p. 31).

A prematuridade é a principal causa de morbimortalidade perinatal, tanto nos países industrializados quanto nos países em desenvolvimento, e responsável por 70% da morbimortalidade perinatal nestes últimos. Sua ocorrência é inversamente proporcional à

idade gestacional no parto e o peso ao nascer e permanece ainda como um dos problemas mais importantes da obstetrícia moderna (SUBTIL, 2002, p. 45; MOUTQUIN, 2003, p. 32; KERON, 2003, p. 204).

Por esse motivo, existe uma grande preocupação com as crianças que nascem prematuramente, pois elas apresentam um risco aumentado de complicações durante toda a vida, incluindo dificuldades de aprendizagem, surdez, cegueira, paralisia cerebral e atraso no desenvolvimento intelectual, sendo responsável por 50% de todo dano neurológico infantil (MERCER e LEWIS, 1997, p. 179; MORRISSON e RENNIE, 1997, p. 1341).

A incidência do parto pré-termo varia de acordo com a população estudada e essa heterogeneidade deve-se às diferenças étnicas, culturais e sócio-demográficas. No Reino Unido, a incidência é de 7%, na França é de 5,9% e nos Estados Unidos é de 10% (MINKOFF, 1983, p. 137; SUBTIL et al., 2002, p. 43; FLYNN et al., 1999, p. 885).

No Brasil, a incidência média de prematuridade é de 9,3% mas esse índice é maior nas regiões mais pobres, agravado pelos sub-registros acentuados dessas regiões (DESMOULINS, 2002, p. 01).

A etiologia do parto pré-termo é multifatorial, incluindo fatores constitucionais, nutritivos, sócio-econômicos e complicações intercorrentes da gestação que envolvem patologias clínicas e infecções do trato urogenital (MERCER e LEWIS, 1997, p. 179).

A literatura evidencia o tabagismo, história de abortamento, história de parto pré-termo, idade materna, número de gestações, história de recém-nato de baixo peso em gestações prévias, número de parceiros sexuais, vaginose bacteriana e o fator auto-imune, incluindo a positividade para AAF, como os fatores de risco que possuem forte associação com o trabalho de parto pré-termo espontâneo (MOUTQUIN, 2003, p. 33; BRANCH, 2003, p. 1334).

2.2. Anticorpos Antifosfolípidios

Os AAF são um grupo heterogêneo de imunoglobulinas que exibem uma vasta gama de especificidades e afinidades, reconhecendo várias combinações de fosfolipídios como cardiolipina, proteína ligadora de β 2-glicoproteína I, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, protrombina e proteína Z (SHOENFELD, 2004, p. 643).

Estas imunoglobulinas são detectadas no soro de pacientes com uma variedade de condições, incluindo doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistêmico - LES), infecções (sífilis, Síndrome da imunodeficiência adquirida - SIDA) e desordens linfoproliferativas (paraproteinemia, mieloma, leucemias linfocíticas). Menos frequentemente, podem ser induzidas por drogas. A associação de anticorpos não auto-imune com complicações clínicas ainda permanece controversa (CELLI, 1998, p. 723).

Os AAF podem ser divididos em dois grupos: o grupo A, que inibe as reações de coagulação por aumentar a ligação da β 2-GPI com a superfície fosfolipídica dos pró-coagulantes; e o tipo B, que são desprovidos de propriedades anticoagulantes. Esses dois tipos de anticorpos podem ser diferenciados por testes laboratoriais simples e podem ser associados com diferentes prevalências de complicações trombóticas (FINAZZI, 1997, p. 101).

As complicações clínicas estão fortemente associadas com os anticorpos do tipo IgG. Entretanto, na ausência de AAF IgG, os anticorpos IgA e IgM também aparecem associados com complicações clínicas (CELLI, 1998, p. 726).

O subtipo IgG de AAF pode refletir a patogenicidade e natureza do antígeno. Entre os AAF de origem auto-imune, o IgG2 é predominante, enquanto IgG1 e IgG3 são os subtipos mais comuns de anti-DNA, anticorpos de proteínas anti-nucleares, e outros auto-anticorpos (ibid.).

A avidéz entre AAF e fosfolipídios, quando comparado com outros anticorpos e proteínas antigênicas é geralmente baixa. Entretanto, AAF aparentam possuir maior avidéz para fosfolipídios carregados negativamente do que antifosfolipídios sífilíticos quando utiliza-se o método ELISA como base (ibid.).

Em relação à presença de um co-fator, os AAF IgG e IgM de origem autoimune e induzidos por drogas necessitam da β 2-GPI para acoplar-se com os fosfolipídios. Em contraste, a ligação de fosfolipídios e AAF associados à sífilis, HIV ou induzidos por outras infecções é inibida pela β 2-GPI. Esta divergência de acoplamento entre AAF de origem autoimune e infecciosa reafirma a proposta de uma origem diferente para estes grupos de anticorpos (ibid., p. 727).

Embora o teste de ELISA seja amplamente utilizado para a investigação das propriedades de acoplamento entre os fosfolipídios e os AAF, a forma adotada pelos fosfolipídios nos poços é desconhecida. Micropartículas solúveis e fragmentos celulares são os mais prováveis epítomos para os anticorpos *in vivo* (ibid.).

2.3.1 Anticoagulante lúpico

O AL se correlaciona melhor com trombose e morbidade gestacional do que o anticorpo aCL. No entanto, há pouca concordância entre laboratórios em virtude do grande número de kits de AL disponíveis no mercado (MIYAKIS, 2006, p. 300).

Nenhuma recomendação específica pode ser dada a respeito do ensaio de escolha para a análise do anticorpo AL. Tanto os ensaios baseados no tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa) quanto no tempo de veneno de víbora de Russell diluído (dRVVT) são eficazes para a detecção do AL. Uma amostra com resultado positivo é suficiente para determinar a presença de AL (ibid.).

2.3.2 Anti-cardiolipina / Anti-Proteína ligadora de β ₂-glicoproteína I

Entre os AAF esta subpopulação é a mais estudada. Estes estão associados a deficiências de reprodução em pacientes portadores da SAAF, pacientes lúpicos, morte intra-uterina, insuficiência útero-placentária por afetar o potencial de invasão e a secreção do hormônio gonadocoriônico humano (hCG) pelo trofoblasto (SHOENFELD, 2004, p. 644).

Os anticorpos aCL são aqueles dirigidos contra o componente da membrana celular chamado cardiolipina, podendo pertencer aos subtipos IgA, IgM e IgG (MIYAKIS, 2006, p. 300).

O anticorpo aCL do tipo IgA é usualmente detectado juntamente com os isótipos IgM e/ou IgG em pacientes com SAAF, porém consenso entre pacientes agrupados, de acordo com os títulos de aCL IgA, parece menor que para os demais isótipos (ERKAN, 2004, p. 671).

O Comitê Internacional de Classificação dos Critérios definitivos para a SAAF considerou que apenas dosagem de anticorpos aCL dos subtipos IgM e/ou IgG devem ser considerados como critério laboratorial de classificação da SAAF, excluindo a dosagem de aCL de categoria IgA (MIYAKIS, 2006, p. 301).

A β_2 -GPI também é conhecida como apolipoproteína H e corresponde a uma cadeia glicoprotéica única com 326 aminoácidos e massa molecular de 50kd. Liga-se a superfícies e moléculas carregadas negativamente. Sua concentração no soro equivale a aproximadamente $4\mu\text{M}$. Esta proteína exibe propriedades anticoagulantes. Além disso, inibe a agregação plaquetária induzida por ADP, a via intrínseca de coagulação e a atividade da enzima protrombinase sob as plaquetas (CELLI, 1998, p. 728; IEKO, 1999, p. 167).

A associação recente encontrada entre o anticorpo anti- β_2 GPI com pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia em grávidas que não apresentaram o anticorpo aCL implicou na inclusão do anti- β_2 GPI como critério laboratorial de classificação da SAAF. A dosagem deste anticorpo pode ser útil no diagnóstico da SAAF, particularmente quando os testes de aCL e AL são negativos e a SAAF é fortemente suspeitada baseada no contexto das manifestações clínicas (MIYAKIS, 2006, p. 301).

2.3.3 Anticorpo antiprotrombina

Os anticorpos antitrombina detectados pelo método de ELISA são uma população heterogênea incluindo anticorpos contra a protrombina isolada (aPT-A) e anticorpos contra o complexo fosfatidil-protombina (aPS/PT). Dados a respeito da associação clínica e a presença

dos anticorpos aPT-A são contraditórios, e implicam baixa especificidade destes anticorpos e o diagnóstico da SAAF (MIYAKIS, 2006, p. 301).

Tanto a sensibilidade quanto a especificidade dos aPS/PT são maiores se comparadas com o aPT-A, onde 95% dos pacientes aPS/PT também são positivos para o anticorpo AL, sugerindo que a dosagem de aPS/PT pode funcionar como um ensaio confirmatório para AL (ATSUMI, 2000, p. 1983).

Ainda são necessários estudos prospectivos examinando a associação do aPT-A e/ou aPS/PT com as características clínicas da SAAF. Portanto, o Comitê Internacional de Classificação dos Critérios definitivos para a SAAF considerou prematura a inclusão dos anticorpos antiprotombina como critério de classificação da SAAF (MIYAKIS, 2006, p. 302).

2.3.4 Outros anticorpos antifosfolípidios associados à falência reprodutiva

Existem outros AAF associados com deficiência reprodutiva, interferindo na diferenciação placentária ou do saco amniótico, invasão, endocitose, sinalização e promoção de processos tromboembólicos. Estes incluem os anticorpos anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidiletanolamina, anticorpos anti-anexina V e anti-proteína Z (SHOENFELD, 2004, p. 644).

O mecanismo de ação destes anticorpos não difere dos demais supracitados, agindo diretamente contra fosfolípidios das camadas interna e externa das membranas celulares e/ou moléculas intermediárias da via de coagulação (ibid., p. 646).

Devido, a carência de estudos consistentes, o Comitê Internacional de Classificação dos Critérios definitivos para a SAAF, apoiado pela Associação Americana relacionada a Doenças Auto-imunes ainda não reconheceu estes anticorpos como critério de classificação da SAAF (MIYAKIS, 2006, p. 302).

Novos estudos utilizando tanto modelos animais experimentais quanto associados a técnicas moleculares rebuscadas se fazem necessários para facilitar o entendimento do papel destes anticorpos no processo da reprodução (SHOENFELD, 2004, p. 646).

2.3. Epidemiologia

Os AAF são extremamente comuns e a sua prevalência difere nas populações estudadas em decorrência de uma série de fatores, dentre eles destacam-se a associação com doenças do tecido conjuntivo, infecciosas e o fator racial, sendo mais prevalente em mulatos do que entre brancos e negros. Além disso, pesquisas apontam que esses anticorpos aumentam com a idade, mas isto ainda não está totalmente comprovado (COSTA et al., 2005, p. 119; VIALS, 2001, p. 143).

A prevalência mundial destes anticorpos varia de acordo com a localidade, atingindo valores crescentes de 1 a 5% da população considerada saudável (VIALS, 2001, p. 144). Petri (2000, p. 146) mostrou que em jovens saudáveis a frequência de AL foi de 1,2 a 3,8%, a de aCL IgG de 1 a 4,2% e de IgM de 1 a 5%. Em pacientes portadores de LES a prevalência aumenta para 30% (CELLI, 1998, p. 723).

Aproximadamente 15 a 20% das mulheres com AAF têm complicações obstétricas e mais de 50 a 75% de suas gestações culminam em perda gestacional (GALLI & BARBUI, 2003, p. 211). Desta forma, em mulheres com história de óbito fetal, a prevalência é ainda maior, variando entre taxas de 10 a 48% (CECATTI, 2000, p. 105).

Em estudo realizado na República Tcheca, 12,4% das mulheres estudadas apresentaram positividade para estes anticorpos. Nos Estados Unidos da América, detectou-se 27,4% em mulheres com perdas fetais (CECATTI, 2000, p. 103; FIALOVÁ, 2000, p. 302). Brewster (1999, p. 183) demonstrou uma incidência de 40% na população com abortamentos recorrentes.

No Brasil, um estudo em uma população de baixa renda, com pelo menos um óbito fetal, a prevalência de aCL está em torno de 18% (CECATTI, 2000, p. 105). Costa et al. (2005, p. 119) em estudo do tipo prospectivo com 250 mulheres grávidas e não grávidas

atendidas no Estado da Bahia, observou-se frequência de AAF de 17% em mulheres com gestações bem sucedidas e de 28% naquelas com insucesso reprodutivo.

Em relação à incidência de intercorrências no segundo e/ou terceiro trimestre de gravidez, Branch (2003, p. 1340) encontrou taxas médias de morte fetal e pré-eclampsia de 4,5% (variando de 0-15%) e 10,5% (variando de 0-15%), respectivamente. Em estudo realizado na cidade italiana de Brescia por Tincani et al. (2002, p. 646) registrou-se índice de 11% para pré-eclampsia, 4,3% para ruptura prematura de membrana e 5,6% de recém-nascidos pequenos para idade gestacional abaixo do percentil 10 na curva de crescimento.

Ao ser considerada apenas a prematuridade, Boffa (2004, p. 713) encontrou índice de 10,6% de AAF em estudo prospectivo multicêntrico avaliando pacientes européias. Este dado está de acordo com os resultados obtidos nos Estados Unidos da América, onde a taxa média de PP foi 10,5% (variando de 5-40%) (BRANCH, 2003, p. 1340). Já Tincani (2002, p. 649) observou 13% de PP abaixo de 34 semanas gestacionais e 19% se considerarmos aqueles abaixo de 37 semanas de gravidez.

Santiago (2006, p. 13) confirmou a presença de AAF em pacientes com diagnóstico de diferentes doenças infecciosas sem características de SAAF. A positividade para AAF do tipo IgG encontrada foi 19% dos pacientes com sífilis, 27% com leptospirose e 6% daqueles com calazar.

A literatura mostra que a história de trombose vascular está presente em aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com AAF. Além disso, os AAF são reconhecidos como um importante fator etiológico e podem estar presentes em 7% de todos os pacientes que tiverem sofrido infarto agudo do miocárdio. Eles devem ser suspeitados especialmente em pacientes jovens onde podem contribuir para mais de 18% dos casos (FINAZZI, 1997, p. 102; KHAMASHTA, 1995, p. 03).

A Síndrome Antifosfolípide Catastrófica é encontrada em menos de 1% dos pacientes com SAAF. Embora o diagnóstico desta síndrome seja raro, seu desfecho potencialmente fatal

em mais de 50% dos casos, enfatiza sua importância na medicina clínica atual (BORBA, 2005, p. 374).

2.4. Histórico

Em 1906, Wassermann descreveu o primeiro AAF como um marcador sorológico para sífilis (CELLI, 1998, p. 725).

Em 1941, Pangborn isolou e identificou o componente antigênico do extrato de coração bovino como cardiolipina. A partir de então, a cardiolipina juntamente com a lecitina e o colesterol passaram a ser usados como antígenos no teste de flocculação sorodiagnóstica para sífilis chamado de VDRL – Venereal Disease Research Laboratory (WEINSTEIN, 1987, p. 597).

Na Segunda Guerra Mundial, foi mostrado existir correlação entre doenças auto-imunes e anticorpos ‘incomuns’ encontrados em militares que apresentavam teste falso-positivo para sífilis (STACY & DEVINE, 1999, p. 01).

A realização de testes específicos para anticorpos anti-treponema, como o teste de imobilização do *Treponema pallidum*, demonstrou que nem todos os indivíduos com reação positiva de Wassermann ou VDRL tinham sífilis (NELSON, 1949, p. 369).

Em 1952, Conley e Hartmann descreveram a presença de um anticorpo em pacientes com LES e chamaram a atenção para a relação deste anticorpo e eventos tromboembólicos (BOWIE, 1963, p. 416).

Em 1972, Feinstein e Rapaport sugeriram para esse anticoagulante circulante o nome de "anticoagulante lúpico" (FEINSTEIN, 1972, p. 75).

Em 1975, o AL foi associado com abortamentos espontâneos recorrentes (NILSSON, 1975, p. 147).

Em 1983, Harris *et al.* (1983, p. 1212) desenvolveu um radioimunoensaio muito sensível conhecido atualmente como ELISA, usando a cardiolipina como um antígeno de fase sólida.

Ainda neste ano, Hughes foi pioneiro em caracterizar a síndrome composta por trombose recorrente, perda fetal e manifestações neurológicas associadas com anticorpos aCL e AL (HUGHES, 2003, p. 81).

Em 1987, o termo “Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípídios” foi descrito por Harris e formalizou a associação dos anticorpos e esses aspectos clínicos (BREWSTER, 1999, p. 183).

Nos anos 90, descobriu-se que os anticorpos aCL requeriam a presença da proteína ligadora de fosfolípídios do plasma (β_2 -glicoproteína I) para acoplar com a cardiolipina. Em contraste, anticorpos aCL de pacientes com sífilis ou outras infecções são β_2 -GPI independentes, ligando-se diretamente com a cardiolipina. (BRANCH, 2003, p. 1333).

In 1992, a Síndrome Antifosfolípide Catastrófica foi definida com uma variante potencialmente fatal da SAAF, que é caracterizada por trombose generalizada e falência de múltiplos órgãos (CERVERA, 2005, p. 501).

Em 1998, critérios preliminares de classificação para definir a SAAF foram formulados durante uma conferência realizada após o 8º. Simpósio Internacional de Anticorpos Antifosfolípídios (WILSON, 1999, p. 1309).

Em 1999, desenvolveu-se o Consenso Internacional de Classificação da Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípídios (BRANCH, 2003, p. 1333).

Em 2005, foi realizada uma conferência precedendo o 11º. Congresso Internacional de Anticorpos Antifosfolípídios, considerando revisões nos critérios de classificação da síndrome. Inclui-se a β_2 -GPI como novo critério laboratorial para SAAF (MIYAKIS, 2006, p. 301).

2.5. Fisiologia

Os fosfolipídios são importantes em vários pontos da cascata de coagulação, atuando tanto na via de coagulação intrínseca quanto na extrínseca. Na coagulação extrínseca, eles são necessários para ativação dos fatores IX e X enquanto que na coagulação intrínseca estão envolvidos na ativação do fator X (VIALS, 2001, p. 144).

Na via final comum da cascata de coagulação, a protrombina é convertida em trombina quando ligada aos fosfolipídios. Quando a proteína trombomodulina é adicionada a trombina forma-se um complexo que ativa a proteína C e seu co-fator chamado proteína S formando-se um potente anticoagulante. Este liga-se aos fatores V e VIII, inativando os mesmos e prevenindo a coagulação excessiva (NAHASSS, 1997, p. 149).

Na gravidez, os fosfolipídios atuam como uma cola, agregando células mitóticas e são necessários para o crescimento de tecidos, assim como, para a implantação e crescimento placentário, sendo responsáveis pelas ligações celulares do citotrofoblasto e sinsiotrofoblasto. Eles também fazem parte de um filtro entre as circulações materna e fetal (VIALS, 2001, p. 144; CECATTI, 2000, p. 102).

2.6. Fisiopatologia

Embora se admita a patogenicidade dos AAF, seus mecanismos de ação múltiplos e complexos, ainda são largamente debatidos (STAUB, 1995, p. 286).

Anticorpos antifosfolipídios são um grupo heterogêneo de anticorpos circulantes direcionados contra complexos de fosfolipídios carregados negativamente e seus co-fatores protéicos do plasma. Eles não se ligam diretamente aos fosfolipídios, mas às proteínas dos fosfolipídios ou a uma combinação dos fosfolipídios ligados a estas proteínas (CHAMLEY, 1997, p. 124).

Desta forma, estes anticorpos podem interferir na função normal dos fosfolipídios *in vivo* ou nas proteínas ligadas aos fosfolipídios que são cruciais para a regulação da coagulação. Moléculas ou fatores que podem ser adversamente afetadas incluem β_2 -GPI (que tem propriedades anticoagulantes), prostaciclina, protrombina, proteína C, fator V e fator tecidual (BRANCH, 2003, p. 1334).

Os anticorpos desenvolvidos podem não gerar sintomas ou causar trombose arterial ou venosa (SALLAH, 1997, p. 02). Eles podem também interferir com a função normal dos vasos sanguíneos causando estreitamento ou irregularidades – vasculopatias (PETRI, 1996, p. 377).

O alvo dos AAF *in vivo* permanece desconhecido. Células normais não expressam fosfolipídios ligados a AAF em sua superfície. Esses anticorpos, entretanto, ligam-se a fosfolipídios expressos em células danificadas, como as células apoptóticas (BRANCH, 2003, p. 1334).

Níveis baixos de proteínas fibrinolíticas, como proteína C, proteína S e trombomodulina têm sido eventualmente reportadas em pacientes com SAAF. O significado patogênico desses achados ainda é discutido (STAUB, 1995, p. 286).

Em 1987, experimentos sugeriram interação direta dos AAF com a superfície fosfolipídica plaquetária, provável sítio de ativação da protrombina. Dessa forma, os AAF poderiam induzir agregação plaquetária e hipercoagulabilidade. Este achado eventualmente, explicaria um dos paradoxos na ação destes anticorpos, isto é, o aumento dos tempos de coagulação *in vitro* e diátese trombótica *in vivo* (KHAMASHTA, 1988, p. 849; STAUB, 1995, p. 283).

Anticorpos antifosfolipídios podem ativar células endoteliais como indicado pelo aumento da expressão de moléculas de adesão, secreção de citocinas, e produção de metabólitos de ácido aracdônico. Outra evidência sugere que AAF reagem contra lipoproteínas oxidadas de baixa densidade e ligam-se somente a cardiolipina oxidada,

implicando que esses anticorpos podem participar de danos oxidativos do endotélio vascular (BRANCH, 2003, p. 1334).

Trabalhos recentes apontam para o sistema de complemento como responsável por um papel fundamental na SAAF – relacionados à perda gestacional, mostrando que a ativação o Completo 3 (C3) é necessária para a perda fetal em modelos experimentais em ratos (ibid.).

2.7. Manifestações Clínicas

Embora tradicionalmente descrita como uma síndrome composta por perda fetal recorrente, trombose vascular e presença de AAF, a SAAF é agora cada vez mais reconhecida como uma doença multissistêmica (SANTAMARIA, 2005, p. 228).

Seu espectro de manifestações clínicas inclui alterações cardíacas, neurológicas, renais, gastrointestinais, hematológicas, cutâneas, entre outras. Essas manifestações são decorrentes de microangiopatia trombótica ou isquemia secundária a eventos tromboembólicos em territórios vasculares infreqüentemente afetados por outros estados pró-trombóticos (ibid., p. 229).

De acordo com o atual Consenso sobre SAAF não é apropriado o uso do termo síndrome primária e secundária, devido à impossibilidade em encontrar diferenças nas conseqüências clínicas dos AAF entre pacientes dessas duas categorias (MIYAKIS, 2006, p. 295).

A maioria dos pacientes com a chamada forma secundária da doença, na verdade são portadores de LES. Não se sabe ao certo se a SAAF e o LES são duas doenças acometendo o mesmo indivíduo; se o LES subjacente oferece um meio apropriado para o desenvolvimento de SAAF ou se SAAF e LES representam dois elementos do mesmo processo patológico (LEVINE, 2002, p. 753).

Ao invés de distinguir entre pacientes com SAAF primária e secundária, é mais vantajoso para classificação documentar a coexistência de LES ou outra doença concomitante (MIYAKIS, 2006, p. 296).

2.8.1 Manifestações Cardíacas

Lesões cardíacas valvares (vegetações, espessamento e disfunção valvar) são as manifestações cardíacas mais descritas em pacientes com SAAF. Até 70% destes pacientes apresentam pelo menos uma anormalidade no ecocardiograma (ECO). Embora muitas dessas alterações tenham pouca expressão clínica, 4 a 6% de todos os pacientes com SAAF desenvolverão grave regurgitação aórtica ou mitral, do qual metade precisará de cirurgia de reposição valvar (KRAUSE, 2005, p. 1492).

A presença destas disfunções valvares não constitui critério diagnóstico da síndrome, pois as diferentes técnicas de ECO e descrição das lesões encontradas, associações inconsistentes com AAF e população heterogênea, que inclui obesos, hipertensos e idosos, confundem a associação da doença cardíaca valvar com outras possíveis etiologias. A conduta atual é considerar a doença valvar como parte de SAAF quando presente dentro de critérios rígidos que limitem a confusão dessas associações (CERVERA, 2004, p. 504).

A definição de doença valvar associada à AAF é a co-existência de critério laboratorial para SAAF juntamente com a detecção por ECO de pelo menos uma das seguintes alterações: lesão valvar, regurgitação, estenose aórtica ou mitral (TENEDIOS, 2006, p. 495.).

O exame da valva pode ser feito com ECO transtorácico e/ou ECO transesofágico. A lesão valvar inclui: espessamento valvar acima de 3 mm localizado no folheto proximal ou porção medial; nódulos irregulares na superfície atrial da valva mitral e/ou face vascular da valva aórtica. A confirmação de doença valvar deve ser validada por achados histopatológicos de Libman-Sack de endocardite em pacientes que tenham LES concomitantemente. Em todos os casos de doença valvar, a presença ou história de febre reumática deve ser excluída. (HOJNIK, 1996, p. 1579).

Embora a doença coronariana preencha o critério clínico para SAAF, não é recomendada a dosagem de AAF nestes pacientes a menos que ocorra em adultos jovens ou na falta de outros fatores de risco identificáveis, sugerindo uma etiologia rara para o quadro (MIYAKIS, 2006, p. 298).

A presença de micro trombos ou trombos intracardíacos, disfunção ventricular, mixomas e hipertensão pulmonar podem também ser manifestadas em pacientes com SAAF (TENEDIOS, 2006, p. 491).

2.8.2 Manifestações Cutâneas

O livedo reticular e as úlceras cutâneas são as lesões dermatológicas mais frequentes. O primeiro caracterizado por lesões vasculares purpúricas e mosqueadas, com localização, extensão, infiltração e regularidade de padrões diferentes, podendo ser fisiológico ou associado a várias condições, tais como LES e outras condições imunológicas, doenças infecciosas e embolização de colesterol. A associação entre SAAF e livedo reticular moderado a grave é significativa, e usualmente as lesões são disseminadas, infiltradas e com padrão irregular (GIBSON, 1992, p. 973).

As úlceras cutâneas normalmente aparecem nas extremidades, embora possam ocorrer em outras áreas, e deixam cicatrizes atróficas. Distinguem-se quatro tipos de úlceras: 1. pequenas úlceras dolorosas na perna (vasculite livedóide); 2. úlceras grandes semelhantes ao pioderma gangrenoso; 3. úlceras do tipo de Degos; 4. úlceras periungueais (GANTCHEVA, 1998, p.174).

Necrose cutânea superficial disseminada ocorre em 3% dos pacientes, sendo caracterizada por lesões purpúricas dolorosas, de início agudo, nos membros, cabeça e nádegas (CUADRADO, 2001, p. 509).

Outras manifestações cutâneas da SAAF incluem gangrena digital, anetoderma, tromboflebitas, hemorragias subungueais em estilhaço e uma variedade de lesões lembrando

vasculite, incluindo púrpuras, equimoses, nódulos dolorosos e máculas eritematosas (SANTAMARIA, 2005, p. 230).

No entanto, todas essas manifestações cutâneas não são comuns, além de aparecerem em outras doenças. De acordo com o consenso atual, nenhuma delas é tida como critério diagnóstico (MIYAKIS, 2006, p. 299).

2.8.3 Manifestações Endócrinas

A insuficiência adrenal é a manifestação endócrina mais comum e pode inclusive ser o primeiro sintoma da SAAF. Os sintomas de insuficiência adrenal associados com SAAF são clássicos: dor abdominal, hipotensão, febre, náusea, vômito, astenia, letargia ou alteração do estado mental (PRESOTTO, 2005, p. 508).

A estrutura anatômica desta glândula com um rico suprimento arterial, porém com limitada drenagem venosa, feita por uma única veia, possivelmente predispõe a trombozes seguidas de infartos hemorrágicos (ESPINOSA, 2003, p. 570).

A SAAF deve ser suspeitada em pacientes que desenvolvem falência adrenal, mesmo na ausência de história prévia de complicações tromboembólicas. Da mesma forma, o diagnóstico de insuficiência adrenal deve ser considerado em todo paciente com SAAF que apresenta dor abdominal aguda (PRESOTTO, 2005, p. 510.).

A presença de AAF em doenças auto-imunes da tireóide parece ocorrer secundariamente ao estímulo exagerado de células B e não há correlação destes anticorpos com o desenvolvimento de manifestações clínicas. Este fenômeno ocorre também em pacientes com hiperprolactinemia e síndrome de Sjögren primária (UTHMAN, 2006, p. 486).

Pacientes diabéticos freqüentemente têm títulos baixos de aCL e a tendência atual é creditar a este anticorpo as complicações macrovasculares encontradas no Diabetes (ibid., p. 488).

Outras complicações relatadas são hipopituitarismo, incluindo casos de síndrome de Sheehan, infartos ovariano e testicular (ibid., p. 489).

2.8.4 Manifestações Renais

Todas as estruturas vasculares do rim podem ser afetadas, levando as várias conseqüências clínicas incluindo hipertensão severa, proteinúria, hematúria, síndrome nefrótica e falência renal. Em alguns casos insuficiência renal terminal pode ocorrer e estes pacientes possuem um risco elevado para transplante renal após trombose (AMIGO, 2006, p. 509).

Os AAF estão relacionados à vasculopatia de pequenas artérias renais e isquemia renal crônica. A nefropatia pela SAAF é caracterizada por hiperplasia fibrosante da íntima, microangiopatia trombótica e atrofia cortical focal. O termo nefropatia associada aos anticorpos antifosfolipídios (NAAF) é usado para caracterizar esta condição (TEKTONIDOU, 2004, p. 2569).

As lesões renais são idênticas em pacientes portadores de LES e têm sido associadas com trombose vascular extra-renal e complicações na gravidez em pacientes lúpicas. Essas lesões são independentes da nefrite lúpica e não se correlacionam com a taxa de perda da função renal ou doença renal terminal. À parte da microangiopatia, que representa um evento agudo, outras lesões de NAAF refletem lesão vascular crônica e são mais freqüentes e não-específicas (DAUGAS, 2002, p. 43).

Não há no momento critérios histopatológicos validados para NAAF e a realização de biopsia renal em pacientes com SAAF não é recomendada (MIYAKIS, 2006, p. 299).

Pacientes com comprovação histopatológica de NAAF satisfazem o critério clínico para trombose na SAAF, desde que sejam excluídas outras causas que justifiquem a lesão (AMIGO, 2006, p. 519).

2.8.5 Manifestações Neurológicas

O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) é uma das manifestações clínicas mais importantes na SAAF e inclui eventos trombóticos, manifestações psiquiátricas e uma variedade de síndromes neurológicas não-trombóticas (HILKER, 2000, p. 311).

As manifestações neuropsiquiátricas incluem atrofia óptica, cefaléia crônica, demência, disfunção cognitiva, psicose, depressão, mielopatia transversa, esclerose múltipla-símile, coréia e convulsões (SANNA, 2003, p. 200).

Episódios de isquemia cerebral, principalmente focal, podem ser transitórias ou permanentes. Episódios recorrentes frequentemente levam a déficits multifocais, enquanto ataques isquêmicos transitórios são responsáveis por amaurose fugaz, fraqueza muscular, vertigem, parestesia e isquemia global transitórias. Ambos os quadros preenchem critério clínico para SAAF dentro do espectro de trombose (ibid., p. 201).

Um quadro crônico multifocal pode produzir demência, que geralmente está associada com perda de funções cognitivas e habilidades, concentração, distúrbio de memória e linguagem. O diagnóstico diferencial com doença de Alzheimer, demência senil ou outras condições pode ser extremamente difícil (HUGHES, 2003, p. 81).

Estudos atuais não corroboram a associação entre enxaqueca, disfunção cognitiva, cefaléia, esclerose múltipla, mielopatia transversa e epilepsia nos critérios de classificação da SAAF (MIYAKIS, 2006, p. 298).

2.9 Síndrome antifosfolípide catastrófica

O termo síndrome dos antifosfolípidios catastrófica (síndrome de Asherson) é usado para definir uma forma agressiva de SAAF que resulta em falência de múltiplos órgãos em curto período (ASHERSON, 2006, p. 65).

Esta é uma variante de SAAF que pode ocorrer em pacientes sem este diagnóstico ou durante o curso da síndrome primária e/ou secundária, mesmo com terapêutica anticoagulante. Apesar de rara, o diagnóstico desta síndrome é de extrema importância uma vez que a evolução ao óbito ocorre em mais de 50% dos casos, mesmo com tratamento adequado. (ASHERSON, 2001, p. 358).

O seu diagnóstico requer: evidência de envolvimento de três ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos; aparecimento simultâneo destas manifestações ou com menos de uma semana; evidência histopatológica de oclusão de pequenos vasos em pelo menos um órgão ou tecido; presença de AAF usualmente em títulos elevados (ASHERSON, 2003, p. 533).

As manifestações clínicas da síndrome de Asherson dependem principalmente de dois fatores: órgãos afetados pelo evento trombótico decorrentes da extensão da trombose e manifestações da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que decorrem da intensa liberação de citocinas do tecido necrótico afetado (BORBA, 2005, p. 374).

As complicações trombóticas podem levar a infarto mesentérico, pancreáticos, adrenais, esplênicos, renais, intestinais, com frequência dor ou desconforto abdominal são os únicos sintomas encontrados. Em frequência as complicações abdominais são seguidas pelas pulmonares, principalmente a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), embolia e edema pulmonar, sendo que a dispnéia é o sintoma mais frequente. Outras complicações incluem livedo reticular, púrpura, infartos encefálicos, convulsões, infarto agudo do miocárdio, infarto testiculares e ovarianos dentre outros órgãos acometidos pelo evento trombótico (ASHERSON, 2006, p. 65 - 67).

Na maioria dos pacientes parece existir um fator desencadeante para o desenvolvimento desta forma catastrófica de SAAF, em geral infecções, traumas e neoplasias. Cerca de 6% dos casos de SAAF catastrófica são desenvolvidos durante a gravidez e o puerpério. Acredita-se que o estado de hipercoagulabilidade durante este período e um cenário propício ao desenvolvimento simultâneo de vários fatores desencadeadores como infecção, trauma durante a cirurgia obstétrica e a síndrome HELLP sejam os responsáveis pela alta susceptibilidade encontrada durante a gravidez (GÓMEZ-PUERTA, 2006, p. 87).

2.10 Manifestações obstétricas e perinatais

A associação entre AAF e complicações obstétricas foi primeiramente sugerida por relatos de casos há quase 30 anos. Desde então, trabalhos subseqüentes provaram o envolvimento destes anticorpos em morbidades desenvolvidas durante a gestação (DERKSEN, 2004, p.1028).

Em 1987, a perda fetal recorrente passou a constituir critério clínico da SAAF, uma vez que, foi comprovado que as co-morbidades envolvidas durante a gravidez representam as manifestações mais freqüentes desta síndrome (GEIS, 2001, p. 2; GALLI, 2003, p. 215).

Aproximadamente 15-20% das mulheres com SAAF têm complicações obstétricas e 50-75% de suas gestações têm um final mal-sucedido (ibid., p. 215).

A presença destes anticorpos está associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, perda fetal recorrente, crescimento intra-uterino restrito, PP e fenômenos tromboembólicos tanto na parturiente quanto no recém-nascido (VIALS, 2001, p. 147).

As complicações encontradas decorrem principalmente de trombose útero-placentária, infarto placentário e hipóxia fetal. Alterações fisiológicas durante a gravidez e no puerpério têm sido apontadas como possíveis preditores do desenvolvimento deste quadro (GÓMEZ-PUERTA, 2006, p. 87).

Estudos têm observado anormalidades nas artérias espiraladas da decídua como a causa imediata de perda fetal em grávidas com SAAF. Achados histopatológicos mostram estreitamento das arteríolas espiraladas, espessamento da íntima, aterosose aguda, infarto e necrose placentária (RAND, 1997, p. 156).

Na fisiopatologia da insuficiência ou infarto placentário é proposta a produção diminuída de prostaciclina ou resposta diminuída da liberação de prostaciclina pela trombina. A prostaciclina é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Portanto, a

diminuição de sua síntese predisporia à trombose via agregação plaquetária e vasoconstrição (CARUSO, 1999, p. 269).

A anexina V, um anticoagulante normalmente encontrado no espaço intervilo de pacientes sem morbidades obstétricas, encontra-se diminuída em placentas de pacientes com SAAF. A capacidade de inibição da síntese de anexina V *in vitro* pelos AAF tem sugerido o papel destes anticorpos na diminuição da expressão de anexina V e o desenvolvimento dos fenômenos tromboembólicos no leito útero-placentário de pacientes com SAAF (BRANCH, 2003, p. 1334).

Recentes estudos têm sugerido que os AAF diminuem a produção hormonal da placenta e a fusão e invasão trofoblástica, sugerindo que muitas dessas complicações obstétricas sejam devidas a disfunção no processo de fixação trofoblástica (CARUSO, 1999, p. 269).

A falta de achados histopatológicos específicos em órgãos de pacientes com SAAF representa ainda uma dificuldade em estabelecer o mecanismo responsável pelas variadas formas de apresentação da doença (BRANCH, 2003, p. 1335).

Não há correlação entre os níveis dos AAF e o desenvolvimento das morbidades obstétricas. O AL é o anticorpo que melhor se correlaciona com o desenvolvimento destas manifestações (MIYAKIS, 2006, p. 300).

A morte fetal é o critério obstétrico mais específico de SAAF enquanto o abortamento de repetição é o mais sensível. Estima-se que 16 a 20% das mulheres com perdas gestacionais tenham AAF. Em estudo realizado em São Paulo, estes anticorpos foram mais prevalentes nas mulheres com perdas gestacionais (28%) que na população obstétrica em geral (17%) (MIYAKIS, 2006, p. 296; COSTA, 2005, p. 120).

Sua prevalência na perda fetal recorrente pode variar de 10 a 48%, dependendo da população estudada e dos métodos laboratoriais utilizados. Atualmente é possível prever que mulheres com títulos moderados ou altos de AAF têm risco de 30% de abortamento em

uma primeira gestação e havendo história prévia de no mínimo dois abortamentos, a probabilidade de nova perda atinge 70% (CECATTI, 2000, p. 105).

A morte fetal ocorre principalmente a partir da 10ª semana de gestação ao contrário do observado na população obstétrica em geral e não há relação com o desenvolvimento de malformações, sendo os abortamentos decorrentes de disfunção placentária. Os fatores de risco mais associados a este quadro são a história progressiva de perdas gestacionais e a presença de LES (GALLI, 2003, p. 216).

A ocorrência de pré-eclâmpsia em pacientes com SAAF varia de 18% a 48% da população estudada. Inversamente, estudos em pacientes com pré-eclâmpsia identificaram níveis elevados de anticorpos aCL, observando-se taxas de 15,8% a 17% dos casos quando comparado com a população controle (YASUDA, 1995, p. 557; GEIS, 2001, p. 6).

A presença de pré-eclâmpsia e eclâmpsia determina sérios agravos conseqüentes à insuficiência placentária desenvolvida nesta condição. Restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e prematuridade estão entre as complicações mais comumente descritas (BREWSTER, 1999, p. 186).

Os AAF são altamente preditivos de RCIU em mulheres com pré-eclâmpsia, hipertensão crônica e mesmo em gestações sem nenhuma intercorrência. Prevalência de 15% a 30% de RCIU foi encontrada em recém-nascidos de mães portadoras de AAF (HEILMANN, 2003, p. 146). No entanto a recuperação do crescimento nos anos subseqüentes ocorre de maneira similar observada em outras situações (BREWSTER, 1999, p. 186).

O baixo peso ao nascer também têm sido relatado como conseqüência dos AAF, seja por sofrimento fetal crônico, prematuridade ou por um mecanismo desconhecido destes anticorpos. Em estudos realizados na Itália e Reino Unido 5% e 13%, respectivamente, dos filhos de pacientes com SAAF nasceram com menos de 2500g. No entanto não foi observada intercorrências clínicas associadas ao baixo peso nesta condição (TINCANI, 2000, p. 649; BREWSTER, 1999, p. 185).

Embora freqüente em gestantes e puérperas, tromboses raramente têm sido descritas em recém-nascidos de portadoras de SAAF. Os poucos relatos encontrados descrevem a ocorrência de trombose em aorta, artéria renal, artéria cerebral média e seio sagital superior (VIALS, 2001, p. 145).

O nascimento prematuro resulta principalmente de pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária devido à hipercoagulabilidade, causando uma deficiência na circulação útero-placentária e conseqüentemente diminuição do fluxo sanguíneo intervilo (BRANCH, 2003, p. 1337).

A incidência do trabalho de parto pré-termo em pacientes com SAAF varia de acordo com a idade gestacional estudada e AAF pesquisados. No Japão a incidência de parto pré-termo em mulheres com SAAF é 11.7%, nos EUA é de 12%, na Itália é de 13% e no Canadá chega a 24% dos casos encontrados (YASUDA, 1995, p. 557; CLARK, 2006, p. 994; KUTTEH, 1996, p. 1586). Atualmente credita-se a SAAF apenas os partos pré-termos ocorridos antes de 34 semanas de gestação devidos a insuficiência placentária e/ou eclampsia ou pré-eclâmpsia severa (MIYAKIS, 2006, p. 296).

Em estudo multicêntrico realizado na Europa, a prematuridade devido a SAAF foi acompanhada de morte fetal, RCIU, sepse, hipoglicemia, distúrbios respiratórios e hemorragia intraventricular (BOFFA, 2004, p. 715).

Neste mesmo estudo o acompanhamento destas crianças por 5 anos após o nascimento mostrou crescimento e desenvolvimento normais. A falta de correlação entre a presença de AAF e o desenvolvimento de déficits clínicos levou a conclusão que as morbidades encontradas nestes recém-nascidos são devidas às complicações proporcionadas pela prematuridade e não pela ação dos AAF em si (BREWSTER, 1999, p. 184; BOFFA, 2004, p. 715).

A melhor maneira para monitorizar a vitalidade fetal em gestações de mulheres com SAAF ainda não foi estabelecida. Sugere-se que a avaliação Doppler fluxométrica das artérias uterinas para prever o risco de complicações obstétricas, bem como o acompanhamento

multidisciplinar seja a melhor forma de diminuir as morbidade e melhorar a assistência a essas gestantes (BRANCH, 2003, p. 1338).

A morte fetal recorrente, a insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e prematuridade são todas morbidades passíveis de intervenção quando do diagnóstico precoce e taxas de 70% de gestações bem-sucedidas são observadas quando aplicada a terapêutica apropriada (ibid., p. 1337).

2.11 Critérios Diagnósticos

Os atuais critérios diagnósticos usados para SAAF são provenientes do último consenso sobre esta síndrome realizado no ano 2006 (MIYAKIS, 2006, p. 296).

A SAAF não deve ser considerada se mais de 5 anos separam a manifestação clínica e a positividade do teste para os AAF, um intervalo de pelo menos 12 semanas entre o sintoma e a realização de um teste laboratorial irá auxiliar na avaliação da associação entre manifestação clínica e a presença destes anticorpos. Esse limite de tempo é válido independente de qual manifestação (clínica ou laboratorial) aparecer primeiro (ibid.).

O diagnóstico de SAAF requer a presença de um critério clínico acompanhado de um critério laboratorial. Os critérios elaborados neste Consenso são os que seguem abaixo (ibid., p. 297).

2.11.1 Critério Clínico

Trombose vascular

- Presença de um ou mais episódios de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão.

A trombose deve ser confirmada por critérios de validação (achados inequívocos de estudos de imagem apropriados ou histopatológico). Em caso de confirmação por estudo histopatológico, a trombose deve estar presente sem evidência de inflamação na parede do vaso.

Morbidade durante a gravidez

- Ocorrência de uma ou mais mortes inexplicadas de fetos morfologicamente normais nascidos a partir da décima semana de gestação, com comprovação da morfologia fetal normal por ultrassom ou exame direto do feto.
- Presença de um ou mais PP de recém-nascidos morfologicamente normais nascidos antes da 34ª semana de gestação devido à eclâmpsia ou pré-eclâmpsia severa ou características conhecidas de insuficiência placentária.

A insuficiência placentária é geralmente aceita quando ocorrem testes anormais ou não-responsivos de injúria fetal; fluxo anormal no exame de Doppler, sugerindo hipoxemia fetal; peso de nascimento abaixo do percentil 10 do esperado para idade gestacional.

A ocorrência de três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos inexplicados antes da 10ª semana de gestação. Após exclusão de anormalidades anatômicas e hormonais maternas e anormalidades cromossômicas tanto paternas quanto maternas.

2.11.2 Critério Laboratorial

O critério laboratorial inclui o achado de pelo menos um dos seguintes anticorpos em duas ou mais análises separadas entre si por pelo menos doze semanas:

- AL;
- aCL IgG e/ou IgM presente no soro ou no plasma e detectados por ELISA;
- Anti-β2GPI IgG e/ou IgM presente no soro ou plasma em títulos acima do percentil 99, medidos através de ELISA;

O Consenso Internacional de Critérios para a SAAF define os pacientes que apresentam valor maior ou igual a 40 unidades MPL/GPL de aCL no soro como portadores da SAAF. Aqueles com valores entre 15 e 40 unidades como portadores de moderados níveis e abaixo de 15 com baixos níveis de anticorpos (ibid.).

2.12 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de SAAF deve ser realizado com pacientes que apresentem distúrbios tromboembólicos, infecções, vasculite e TTPA alargado (SANTAMARIA, 2005, p. 231).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças e fatores predisponentes de risco para tromboembolismo como defeitos nos fatores de coagulação, na lise do coágulo, alterações plaquetárias, estase (imobilização, cirurgia), hiperviscosidade, uso de contraceptivos orais, terapia com estrógeno, gravidez, puerpério, neoplasia, diabetes, hipertensão, tabagismo, hiperlipidemia (LEVINE, 2004, p. 756).

A presença de níveis elevados de AAF pode também existir na presença de processo infeccioso. Esses anticorpos são freqüentemente vistos em pacientes com sífilis, doença de Lyme, HIV-1, infecções por *Mycoplasma*, malária, hepatite C, infecções por adenovírus, rubéola, varicela e caxumba. O diagnóstico será esclarecido com a realização de testes específicos para a infecção suspeita (GEZER, 2003, p. 698).

A vasculite pode ser simular quadros de púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, vasculite secundária ao LES outros quadros autoimunes. Na Púrpura trombocitopênica trombótica é comum encontrar anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos) associada à febre, alterações neurológicas e renais, mas com testes de coagulação normais. Já na Coagulação intravascular disseminada, o paciente costuma apresentar uma doença de base, que evolui com coagulopatia complexa e com a formação dos produtos de degradação da fibrina e TTPA alargado (SANTAMARIA, 2005, p. 232).

O TTPA alargado como único achado laboratorial pode ser encontrado nas deficiências adquiridas ou hereditárias dos fatores de coagulação VIII, IX, XI e XII. Também pode ocorrer pela presença de um fator inibidor, o qual pode ser fator específico (por exemplo, um anticorpo contra fator VIII) ou não específico (por exemplo, heparina ou AL). Para diferenciar a deficiência de um fator ou a presença de um inibidor, é necessária a utilização de plasma normal. Na SAAF, existe uma falha na correção do TTPA mesmo após a infusão de plasma normal. O achado de AAF ajuda a confirmar o diagnóstico (ibid.).

O livedo reticular também pode ser encontrado de maneira fisiológica (*cutis armorata*), idiopática, congênita e fazendo parte de doenças do colágeno (dermatomiosite, LES), infecções crônicas (sífilis, tuberculose), obstrução intravascular (embolia, trombocitemia, crioglobulinemia), doença da parede dos vasos (arteriosclerose), linfomas e por drogas como amantadina e quinina (ibid., p. 233).

Dentro das manifestações dermatológicas comuns da SAAF, as úlceras cutâneas devem ser diferenciadas das úlceras de etiologia vascular de origem neuropática (diabetes, hanseníase, *tabes dorsalis* e siringomielia), origem metabólica (gota, doença de Gaucher), hematológica (anemia falciforme, esferocitose, talassemia, leucemia), origem neoplásica (carcinomas basocelular e escamocelular, sarcomas, linfomas e metástase), infecciosas (bacterianas, fúngicas e por protozoários), paniculites e o pioderma gangrenoso (ibid., p. 232).

2.13 Tratamento

Uma das razões para o amplo interesse na SAAF têm sido os efeitos obtidos com o tratamento. Antes do reconhecimento da síndrome, muitas manifestações clínicas eram atribuídas a fenômenos inflamatórios, requerendo medidas antiinflamatórias como corticosteróide. Atualmente, sabe-se que características clínicas como abortamentos de repetição, doenças do endocárdio e hipertensão podem ser resultado de processos trombóticos (KHAMASHTA, 1995, p. 04).

Diferentes tipos de tratamento têm sido utilizados para os problemas causados pela SAAF. O tratamento atual preconiza o uso de anticoagulantes orais, cumarínicos, heparina e

antiagregantes plaquetários como as principais substâncias empregadas no controle e prevenção de novos quadros trombóticos (VIALS, 2001, p. 147; GODOY, 2001, p. 107).

Entretanto, ainda existem alguns questionamentos em relação ao tratamento. Não há consenso, por exemplo, se a associação destas drogas pode ocorrer e quais os níveis recomendados da relação normatizada internacional (RNI) durante a terapia de anticoagulação. Outro questionamento consiste no tempo de manutenção do tratamento, onde talvez uma abordagem individualizada para cada caso seja recomendada. Os riscos e benefícios da anticoagulação devem ser avaliados sempre que o paciente for exposto a novos eventos (ibid.).

A teoria prevalente estabelece que os AAF são um fator de risco que isoladamente não causam trombose e que um evento secundário ou outro fator de risco é necessário para o estímulo do episódio trombótico. Fatores de risco reversíveis bem estabelecidos como tabagismo, estado pós-operatório, imobilização, gravidez, período pós-parto, uso de contraceptivo oral ou terapia de reposição hormonal podem ser responsáveis pelo desencadeamento de fenômenos trombóticos agudos em pessoas com AAF (LOCKSHIN, 2004, p. 435).

Até o momento, não há dados suficientes a respeito da duração ótima da terapia ou quando a anticoagulação pode ser descontinuada em pacientes com SAAF. Idealmente, a anticoagulação deve ser retirada quando os riscos do tratamento excederem os riscos de trombose recorrente (ibid., p. 437).

Desta forma, considerando que 27% dos pacientes positivos para AAF e com trombose venosa primária desenvolvem eventos recorrentes com a parada da terapia de anticoagulação, recomenda-se que a varfarina deve ser utilizada por um período mínimo de seis meses. (KHAMASHTA, 1995, p. 03).

Nos Estados Unidos, a recomendação corrente é o tratamento empírico com varfarina durante a vida inteira para pacientes com SAAF que sofreram trombose arterial ou venosa prévia documentada (LOCKSHIN, 2004, p. 435).

Inicialmente, sugere-se que para pacientes com tromboflebite recorrente o INR deve ser mantido em 2,5. Alguns estudos mostraram que a anticoagulação de alta intensidade (INR entre 3 e 3,5), acompanhado de baixas doses de aspirina foi mais efetivo para prevenção secundária de trombose recorrente associada aos AAF (ibid., p. 439).

Entretanto, a varfarina não é usada na gravidez em virtude de seus efeitos sobre o desenvolvimento do feto. Este medicamento é teratogênico, causa anormalidades, é encontrado no leite materno e seus efeitos anticoagulantes não são facilmente reversíveis se ocorrer sangramento (VIALS, 2001, p. 147).

A heparina é o anticoagulante de escolha para a gravidez, embora também ocorra risco de hemorragia. No entanto, esta é facilmente reversível, o que é importante se a mãe entrar em trabalho de PP ou apresentar sangramento. A heparina pode causar ainda trombocitopenia e osteoporose, prevenível através da prescrição de suplementos vitamínicos e cálcio (VIALS, 2001, p. 147; KUTTEH, 1996, p. 1585).

A aspirina em baixa dose, 75-100mg diariamente, é dada aos pacientes em todo o mundo após ataques cardíacos, infartos e perda fetal recorrente. Isto tem reduzido o número de abortamentos dramaticamente e aumentado a taxa de sucesso gestacional em 70% (HUGHES, 1996, p. 33).

Em outro estudo, 44% dos pacientes tratados com aspirina isoladamente conseguiram parir bebês viáveis, no entanto, se ao tratamento for acrescentado a heparina, a taxa de sucesso aumenta para 80% (ibid.).

A heparina associada à aspirina em baixa dose restaura a secreção de hGC abolida pelos AAF presentes no soro *in vitro*. Isto em parte, explica como estas drogas atuam (DI SIMONE, 1997, p. 2061).

A abordagem de gestantes com AAF circulantes ou a SAAF é uma difícil situação clínica e constitui causa de apreensão na prática médica. O risco de tromboembolismo é

associado com gravidez e período pós-parto, em virtude de mudanças fisiológicas na coagulação (LAGE, 2005, p. 13; PIETTE, 1997, p. 372).

Inicialmente, uma história clínica detalhada pode ser de auxílio na determinação dos potenciais riscos da gestação. Dados como número de gestações anteriores, abortamentos, perdas fetais, hipertensão arterial durante a gestação, prematuridade, baixo peso fetal, pré-eclâmpsia e fenômenos tromboembólicos durante a gestação e/ou período pós-natal, podem ser de auxílio no direcionamento terapêutico e na tomada de medidas adicionais (ibid.).

Abaixo serão transcritas algumas normas adotadas pela equipe multidisciplinar chefiada pelos Drs. Graham Hughes e Munther Khamashta do Saint Thomas' Hospital em Londres no manuseio de gestantes portadoras de SAAF e/ou com AAF circulantes (ibid., p. 14):

Mulheres assintomáticas com AAF circulantes: Tem-se recomendado o uso da aspirina na dose única diária de 75mg/dia. No Brasil, utiliza-se 100mg/dia, o que corresponde à dose de aspirina infantil. É importante lembrar, porém que, aCL positivos em baixos títulos podem ser encontrados em cerca de 2% da população obstétrica normal, e tal achado não está necessariamente a efeitos deletérios maternos ou fetais.

Mulheres com antecedentes prévios de abortamento de repetição somente no primeiro trimestre: Tem-se prescrito aspirina em baixa dose isoladamente. No caso da gestante apresentar antecedentes de abortamento mesmo em uso de aspirina infantil, então lhe é oferecida a opção do uso de aspirina associado à heparina de baixo peso molecular na dose de 5000 unidades, por via subcutânea diariamente, a partir do resultado do teste de gravidez positivo até pelo menos o final do primeiro trimestre.

Mulheres com antecedentes prévios de perda fetal de segundo ou terceiro trimestre, ou gestações com evolução adversa: Entende-se como gestação de evolução adversa, prematuridade fetal (<34 semanas por pré-eclâmpsia), pré-eclâmpsia, RCIU ou ruptura prematura de membrana, na presença de AAF. A essas gestantes é oferecida aspirina na dose de 75 mg/dia e 5000 UI da heparina de baixo peso molecular

delteparina (ou equivalente), subcutânea, uma vez ao dia, durante todo o período gestacional.

Mulheres com antecedentes prévios de tromboembolismos: A estas gestantes é oferecido o uso de aspirina 75 mg/dia e 5000 UI de heparina de baixo peso molecular, subcutânea, uma vez ao dia, desde o teste positivo de gravidez até a 16^a ou 20^a semana de gestação, quando a dose deve ser dobrada para 5000 UI duas vezes ao dia até o parto. Para mulheres com acidente vascular cerebral prévio e que apresentem sintomas durante o período em uso de heparina 5000UI uma vez ao dia, devem aumentar a dose para duas vezes ao dia. Se mesmo nessas dosagens não houver desaparecimento dos sintomas, então as pacientes deverão retornar ao uso de dicumarínicos (varfarina), durante o segundo trimestre.

Medidas terapêuticas durante o parto e puerpério – pacientes em tratamento para trombofilaxia com fenômenos tromboembólicos prévios: Caso em uso de heparina, a substância deve ser suspensa durante todo o trabalho de parto. Após o parto, e depois da retirada da placenta, a paciente deve receber 5000 UI de heparina de baixo peso molecular, no subcutâneo e continuar com 5000 UI, duas vezes ao dia por três dias. Após esse período, passa a receber uma injeção de 5000 UI por dia durante as próximas seis semanas ou retornar à dose usual de varfarina, quando conveniente. Pacientes portadoras de SAAF secundária e em uso de corticosteróides, principalmente se em uso de mais do que 7,5 mg/dia há mais de duas semanas, devem receber 100 mg de hidrocortisona por via intramuscular ou endovenosa a cada 6 horas durante o trabalho de parto em substituição aos corticosteróides orais. Após o parto, os corticosteróides orais podem ser reintroduzidos, de preferência na mesma dose anterior.

Aleitamento materno: Existe uma recomendação para que mães em uso de hidroxiquina, aspirina e heparina de baixo peso molecular evitem o aleitamento materno. Além disso, não se recomenda o aleitamento em casos de pacientes em uso de altas doses de corticosteróides (máximo 40mg/dia). Caso se planeje, porém, diminuir paulatinamente a dose de corticosteróides, pode-se alternativamente, orientar a mãe para a retirada regular do leite materno, para que o aleitamento no peito possa ser iniciado, quando a dose de corticosteróide materno for adequada. A azatioprina é excretada no leite materno e, portanto existe o risco de imunossupressão do recém-nascido. Nossas

pacientes, dessa forma, são orientadas a evitar a amamentação. O uso de ciclofosfamida é contra-indicação absoluta à amamentação.

Não surgiram até o momento drogas específicas para a redução dos níveis de AAF. Os corticóides e imunossupressores falharam em promover esta redução e, portanto, são indicados em casos selecionados. Estes podem ser considerados em pacientes que estão em fase ativa de uma colagenose na SAAF secundária (GODOY, 2001, p. 107). Os corticóides, mais especificamente a prednisolona, apresentam como efeito adverso, o desenvolvimento de diabetes e/ou aumento da pressão sanguínea (COWCHOCK, 1992, p. 1323).

Por fim, a anticoagulação isolada pode não ser efetiva e terapias como plasmaférese podem ser necessárias. Nos casos que cursam com trombocitopenia, o procedimento cirúrgico de esplenectomia pode ser indicado para a completa remissão (HAKIM, 1998, p. 24).

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este é um estudo do tipo individual, observacional, transversal, quali-quantitativo de uma coorte de mães de recém-nascidos prematuros e a termo nascidos na FSCMPA no período entre 9 de julho a 11 de setembro de 2007.

3.1 Triagem das Mães

Para a realização da coleta de dados, foi realizada uma triagem das mães de acordo com os registros de nascimento obtidos na Sala de Parto da FSCMPA de 9 de julho a 11 de setembro de 2007. Primeiramente, as informações foram obtidas no livro de protocolo de nascimentos do Serviço de Pediatria e em seguida para complementar e/ou confirmar os dados registrados, analisou-se as Fichas de Nascimento padronizadas por esta instituição de saúde.

Neste momento do estudo, foram excluídas as mães que possuíam fatores de risco para trabalho de parto pré-termo espontâneo, como: faixa etária abaixo de 18 e/ou acima de 35 anos, multiparidade, história de parto pré-termo, história de recém-nato de baixo peso em gestações prévias, mulheres que estivessem apresentando quadro de infecção ativo no momento do parto (principalmente vaginose bacteriana) e aquelas portadoras de alguma doença infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses.

As mães de termos e pré-termos que preenchiam os critérios adotados para pesquisa foram então divididas em dois grupos: A e B. No grupo A foram incluídas as primíparas de recém-nascidos prematuros e o grupo B composto por primíparas de recém-nascidos a termo.

A classificação da idade gestacional foi baseada no método de Capurro que avalia as características somáticas e neurológicas do recém-nascido (ANEXO D). Entre as características somáticas, destacam-se a formação do mamilo, a textura da pele, a forma da orelha, o diâmetro da glândula mamária e a presença de pregas plantares. No exame neurológico, observa-se o sinal do cachecol que compreende a relação entre o cotovelo e as linhas mamilares, além da posição da cabeça do recém nascido que analisa o ângulo formado entre o plano horizontal do corpo comparado a cabeça do bebê.

Já para a definição de prematuridade considerou-se a classificação padronizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que classifica como prematuro todo nascimento ocorrido antes de 37 semanas completas de gestação (259 dias). Ainda de acordo com esta classificação, são consideradas de termo, todas as crianças nascidas vivas entre 37 a 41 semanas e 6 dias (260 a 293 dias) e recém-nascidos pós-termo, as crianças nascidas vivas com 42 semanas ou mais (a partir de 294 dias).

Desta forma, foram incluídas no grupo A as parturientes cujos filhos nasceram antes de 37 semanas completas de gestação e que não tenha sido estabelecida etiologia para a prematuridade. O grupo B foi composto por mães de filhos com idade gestacional acima de 37 semanas completas de gestação. Em ambos os grupos, fez-se necessário o nascimento de crianças morfológicamente normais.

As mães foram avaliadas quanto à idade, a raça (branca, parda, negra, amarela), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, história materna (ocorrência de abortamentos espontâneos durante o primeiro trimestre de gravidez e ocorrência de pré-eclâmpsia) e presença de marcadores sorológicos – AL e aCL (APÊNDICE A).

Os recém nascidos foram investigados quanto à idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino (grande para a idade gestacional – GIG, adequado para a idade gestacional - AIG e pequeno para a idade gestacional - PIG) e intercorrências durante a gestação (APÊNDICE A).

A RCIU foi analisada de acordo com os critérios de Lubchenco, publicados em 1963 que classifica como GIG, as crianças nascidas vivas com peso acima do percentil 90 na Curva de Crescimento dos Recém-Nascidos, como AIG, todas as crianças nascidas vivas com peso entre o percentil 10 e percentil 90 e PIG, as crianças portadoras de retardo de crescimento intra-uterino, com peso abaixo do percentil 10.

Após a triagem, as parturientes selecionadas foram esclarecidas sobre o livre-arbítrio de suas participações não havendo remuneração financeira na pesquisa, os objetivos, procedimentos e benefícios da mesma, além do absoluto sigilo das informações pessoais

obtidas e a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento (ANEXO A). Em seguida, responderam as perguntas contidas no questionário pré-formulado (APÊNDICE A) e submeteram-se a coleta de 9,5 ml de sangue para pesquisa dos AAF.

A coleta do soro/plasma materno foi realizada em até 48 horas pós-parto. As amostras sanguíneas foram analisadas por biomédicos do Laboratório Paulo Azevedo, localizado na cidade de Belém do Pará. Os integrantes do laboratório participaram deste projeto, na forma de estudo cego para os grupos aos quais pertenciam as pacientes, com o objetivo de que o conhecimento dos grupos de termo e pré-termo não interferisse na obtenção dos resultados.

3.2 Pesquisa de anticorpos antifosfolipídios

Para a coleta do soro materno, realizou-se punção venosa em veia braquial direita através de seringa de plástico de 10 ml da marca Embramac®. Em seguida, o sangue foi distribuído em 2 tubos de ensaio nas seguintes proporções: 4,5ml em tubos de vidro siliconado contendo 0,5ml de citrato trissódico anidro 109 mmol/L (3,2%) para a investigação da presença do anticorpo AL e 5ml em tubos de plástico revestidos com gel de micropartículas de sílica para a investigação dos anticorpos aCL.

É importante ressaltar que durante a coleta evitou-se o garroteamento prolongado e tomaram-se os cuidados necessários para a agulha penetrar diretamente na veia na primeira tentativa (punção venosa não traumática), a fim de evitar hemólise, não interferindo sobre os resultados da análise do AL (teste TTPa).

O sangue, no intervalo máximo de 1 hora após a coleta, passou por centrifugação a 3000 rpm durante 15 minutos. O plasma sobrenadante foi retirado e congelado a 20 °C negativos.

Para a análise do anticorpo AL, as amostras foram descongeladas em banho-maria a 37 °C e submetidas ao ensaio de TTPa imediatamente através do kit APTT Hemostasis Cat.502 - 10009010135® da empresa Labtest Diagnóstica S/A.

Em um tubo de hemólise, diluiu-se 100µl do plasma em 100µl de solução contendo ácido eláico 99 mol/L, fosfolípide de cérebro de coelho 0,007%, fenol 320 mmol/L, albumina bovina 0,005%, estabilizadores e preservativo. Após incubação a 37 °C por 3 minutos, adicionou-se 0,1 mL de cloreto de cálcio 20 mmol/L (previamente aquecido a 37 °C) e azida sódica 0,095%. Disparou-se simultaneamente o cronômetro, mantendo no banho por 20 segundos. Retirou-se o tubo do banho, inclinándolo suavemente uma vez por segundo e o cronômetro detido no momento da formação do coágulo. O intervalo de valores de referência observados em indivíduos normais oscila entre 26,7- 37,6 segundos.

A análise do anticorpo aCL foi feita através de ensaio imunoenzimático (ELISA) com quantificação dos níveis de auto-anticorpos circulantes do tipo IgM e IgG. Para tal, fez-se uso do kit Anticardiolipina Hemagen Enzimaimunoensaio - 66011® da empresa Hemagen Diagnostics.

Após descongelamento em banho-maria a 37 °C, diluiu-se os soros coletados para a concentração de 1:51 através da adição de 500µl de solução salina tamponada. Em seguida, adicionou-se 100µl de cada amostra em uma placa de microtiras contendo 96 cavidades de fundo chato revestidas com cardiolipina derivada de coração bovino. Após incubação da placa por 10 minutos a 37°C e 20 minutos em temperatura ambiente (22°C) as amostras foram desprezadas e a placa lavada quatro vezes com solução de tampão fosfato-salina (PBS). Nesta etapa, espera-se que os anticorpos aCL se presentes ligar-se-ão especificamente à cardiolipina. O próximo passo foi a transferência de 100µl de conjugados de cabra anti-IgG e IgM humana ligadas à peroxidase a cada cavidade para marcação das imunoglobulinas presentes no soro coletado. Repetiu-se a incubação descrita acima e substituiu-se o material resultante por 100µl de substrato enzimático de tetrametilbenzidina. Após nova incubação de 10 minutos em temperatura ambiente adicionou-se 50µl de ácido sulfúrico para uniformizar os reagentes. A reação foi lida em um leitor automatizado de microplacas para ELISA, usando um filtro de 450nm. Valores acima de 10 unidades são considerados positivos para ambos os anticorpos.

3.3 Análise estatística dos dados

Para a formação do banco de dados, foram utilizadas planilhas do Windows Excel 2003, onde foram elaboradas tabelas e gráficos. Para a análise estatística utilizaram-se os testes: teste exato de Fisher, teste de Mann-whitney e teste G. A análise de incidência para verificação de significância, com $\alpha = 0,05$ através do software BioEstat 4.0. Os resultados obtidos foram comparados com estudos da literatura referentes ao assunto.

3.4 Aspectos Éticos

Considerando as diretrizes e normas regulamentadoras, contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das pesquisas envolvendo seres humanos, informamos que no presente estudo coletou-se amostras sanguíneas de mulheres primíparas de recém-nascidos a termo e prematuros nascidos na FSCMPA, no período de julho a setembro de 2007, respeitando o sigilo médico e proteção à identidade do paciente.

4. RESULTADOS

No período de 09 de julho a 11 de setembro de 2007 foram registrados 870 partos na FSCMPA, dos quais 120 mães foram selecionadas para compor a amostra populacional deste trabalho (**Quadro 1 e 2**).

Quadro 1 – Distribuição dos partos registrados na FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	Julho	Agosto	Setembro	Total
Termo	277	325	53	635
Pré-termo	92	116	27	235
Total	349	441	80	870

Fonte: Protocolo de pesquisa

Quadro 2 – Distribuição do número de pacientes de acordo com o grupo formado, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Pré-termo	Termo	Total
<i>80</i>	<i>40</i>	<i>120</i>

Fonte: Protocolo de pesquisa

O anticorpo aCL do tipo IgM foi encontrado apenas em pacientes pertencentes ao grupo de parto pré-termo e em nenhum do grupo termo, correspondendo a uma prevalência de 3.75%. Este dado não apresentou valor estatístico significativo (**Tabela 1**).

TABELA 1 – Prevalência dos anticorpos antifosfolipídios entre os grupos estudados, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	Termo n= 40	Pré-termo n= 80
AL	0	0
aCL / IgM +	0	3*
aCL / IgG +	0	0

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Teste Exato de Fisher p = 0.05**

AL - Anticoagulante lúpico; aCL – Anticorpo anticardiolipina;

IgM – Imunoglobulina M; IgG – Imunoglobulina G.

Ao restringir a análise apenas para os casos cujo nascimento ocorreu até a 34^a semana gestacional observou-se prevalência de 10,71%. Este dado não apresentou valor estatístico significativo (**Tabela 4**).

TABELA 2 – Prevalência dos anticorpos antifosfolipídios em entre os partos pré-termo com idade gestacional até 34 semanas, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	Pré-termo até 34 semanas	Termo
IgM +	3 (10,71%)	0 (0%)
IgM –	25 (89,2%)	40 (100%)

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste Exato de Fisher p= 0,06

AL - Anticoagulante lúpico; aCL – Anticorpo anticardiolipina;

IgM – Imunoglobulina M; IgG – Imunoglobulina G.

Abaixo encontram-se os valores dos títulos dos anticorpos aCL do tipo IgM das pacientes que apresentaram positividade para este anticorpo.

Quadro 3 - Títulos dos anticorpos anticardiolipina IgM encontrados em parturientes com trabalho de parto pré-termo, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Pré-termo	MPL
1	14.0
2	11.3
3	20.0

Fonte: Protocolo de Pesquisa

O **Gráfico 1** ilustra a média da titulação do anticorpo aCL/IgM ao longo das semanas gestacionais estudadas. Não foi possível estabelecer correlação entre os níveis de anticorpos e progressão da idade gestacional.

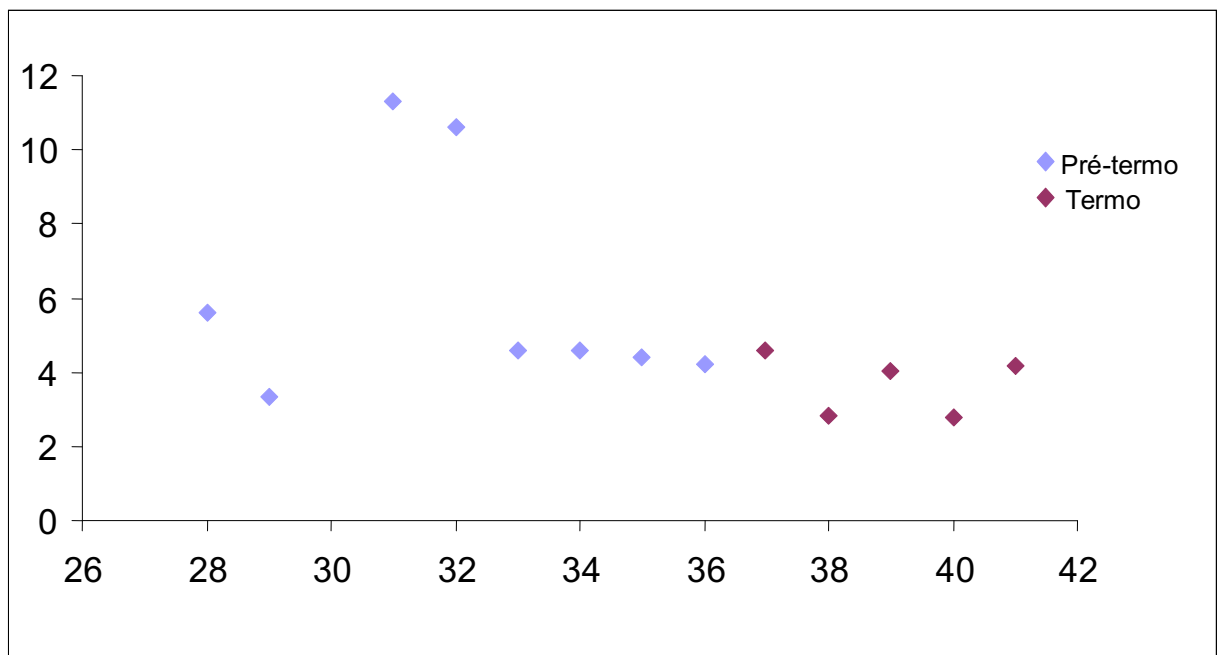


Gráfico 1 - Média dos títulos de aCL/IgM encontrados de acordo com a idade gestacional das parturientes estudadas, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

A análise quanto à idade, hábitos de vida (etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas) e idade gestacional entre os grupos formados não evidenciou diferença estatística significativa (Tabela 3).

TABELA 3 – Características epidemiológicas das parturientes e recém-nascidos distribuídos de acordo com grupo formado, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	Termo	Pré-termo	p
Número de pacientes	40	80	
Idades da mãe	23.4 ± 5.1	22.4 ± 4.2	0,31*
Tabagismo	5 (12.5%)	16 (20%)	0,4**
Etilismo	6 (15%)	20 (25%)	0.2**
Uso de drogas	1 (2.5%)	2 (2.5%)	0.9**
Idade gestacional	39 s ± 1.26	34 s ± 2.4	

Fonte: Protocolo de pesquisa

* *Teste Mann-whitney*

** *Teste exato de Fisher*

A Tabela 4 descreve os antecedentes obstétricos dos grupos estudados. A análise estatística não observou diferença significativa.

TABELA 4 – Características dos antecedentes obstétricos distribuídos de acordo com o grupo formado, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	Termo	Pré-termo	p*
Pré-eclâmpsia	0	1 (1.25%)	1
DHEG	9 (22.5%)	21 (26%)	0.8
História de abortamento	7 (17.5%)	14 (17.5%)	0.9

Fonte: Protocolo de pesquisa

* *Teste exato de Fisher*

DHEG - Doença hipertensiva específica gestacional.

O **Gráfico 2** representa a distribuição do sexo dos recém-nascidos nos grupos pré-termo e termo. Não foi observada diferença estatística significativa entre os dados apresentados.

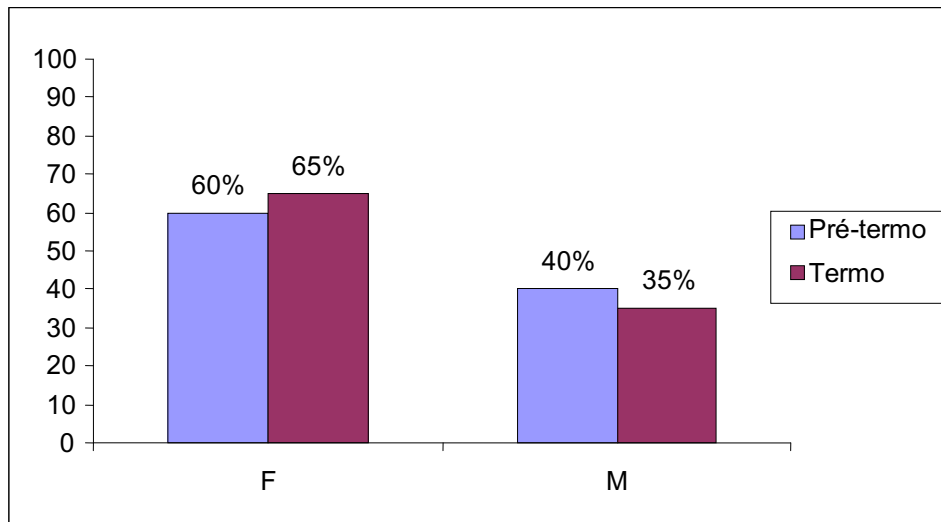


Gráfico 2 – Distribuição do sexo dos recém-nascidos de acordo com os grupos do estudo, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste Exato de Fisher $p = 0.69$

Ao ser comparado o crescimento intra-uterino entre os grupos, foi constatado maior ocorrência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional entre o grupo composto por partos pré-termo, $p = 0.00001$ (**Gráfico 3**).

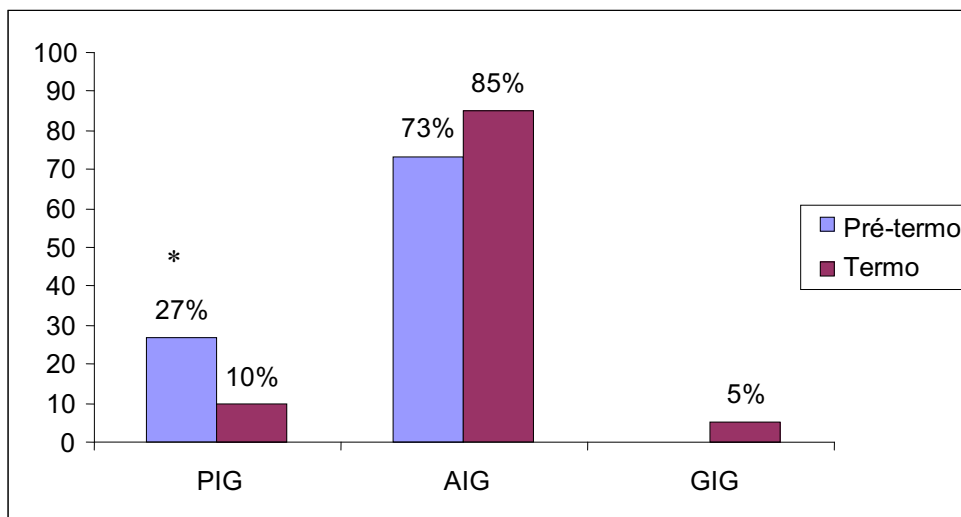


Gráfico 3 – Distribuição do crescimento intra-uterino entre os grupos, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Fonte: Protocolo de pesquisa

** Teste G $p < 0.00001$*

PIG – Pequeno para idade gestacional; AIG – Adequado para idade gestacional;

GIG – Grande para idade gestacional.

Entre as mães dos neonatos FIG observou-se uma maior prevalência do aCL/IgM. Este dado apresentou diferença estatística significativa $p= 0,01$ (**Tabela 5**).

TABELA 5 – Prevalência de anticorpo anticardiolipina quando comparadas mães de recém-nascidos AIG e FIG, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

	AIG	FIG
aCL/ IgM +	0	03*
aCL/ IgM -	91	25
TOTAL	91	28

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste G $p = 0,01$

Ao analisar as parturientes com anticorpo aCL positivo verificou-se que as 3 pacientes apresentavam características epidemiológicas similares quanto à idade, hábitos de vida, antecedentes obstétricos e cor da pele. (**Quadro 4**).

Quadro 4 – Características epidemiológicas das parturientes com anticardiolipina IgM +, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Pré-termo	Idade (anos)	Antecedente	Abortamento	Cor da pele
1	19	Etilismo	Não	Parda
2	21	Tabagismo	Não	Negra
3	21	-	Não	Parda

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O **Quadro 5** descreve as características epidemiológicas dos recém-nascidos de mulheres que apresentaram positividade para o anticorpo aCL. Todas as crianças nasceram vivas e morfologicamente normais e não houve registro de intercorrências ao nascimento destes neonatos.

Quadro 5 – Características dos recém-nascidos das pacientes com anticardiolipina IgM +, FSCMPA, Belém - Pará, período de julho a setembro de 2007.

Pré-termo	IG (semanas)	RCIU	Peso (g)	Gênero
1	32	PIG	1050	Feminino
2	32	PIG	1190	Feminino
3	31	PIG	2100	Feminino

Fonte: Protocolo de pesquisa

IG – Idade gestacional; RCIU – Restrição do crescimento intra-uterino; g – Gramas;

PIG – Pequeno para idade gestacional.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi estudar a prevalência dos AAF em partos pré-termos, condição já bem caracterizada por outros autores estrangeiros (CLARK, 2006, p. 992; BOFFA, 2004, p. 713). Para tanto optou-se por um estudo individual, observacional, transversal e qualiquantitativo em uma amostra de puérperas da FSCMPA, na qual poderia ser inferida a prevalência destes anticorpos entre mulheres que tiveram PP e compará-los às mães que tiveram partos a termo.

Ao ser levada em consideração a baixa prevalência destes anticorpos preferiu-se ampliar o número de pacientes do grupo pré-termo em detrimento do grupo termo, com o objetivo de ampliar as possibilidades da positividade dos anticorpos no grupo de interesse.

Neste trabalho, foi encontrada uma prevalência de 3,75% (n=3) de aCL do tipo IgM, dado que embora represente uma baixa freqüência de AAF, corrobora com a casuística apresentada na literatura. Petri (2000, p. 146) em artigo de revisão sistemática encontrou variação de 1% a 5% de aCL/ IgM em pacientes jovens saudáveis, conforme pode ser visto na figura abaixo:

Table 1. Frequency of antiphospholipid antibodies in normal controls

Study and Year	Number	Source	LA	aCL	IgG-aCL	IgM-aCL	IgA-aCL
Vaarala <i>et al.</i> , 1986 [2]	380	Pregnant and non-pregnant			1%	1%	
El-Rooiy and Gleicher, 1988 [4]	400	50% male			1.8%	1%	2.2%
Briley <i>et al.</i> , 1989 [5]	800			1.6%			
Fields <i>et al.</i> , 1989 [6]	543			2%			
Lockwood <i>et al.</i> , 1989 [7]	737	Pregnant	2.7%	2.2%			
Shi <i>et al.</i> , 1990 [63]	499	Blood donors	3.6%	5.6%	1.8%	4.3%	
Infante-Rivard <i>et al.</i> , 1991 [8]	993	Pregnant	3.8%	1.5%			
Perez <i>et al.</i> , 1991 [9]	1200	Pregnant			1.25%		
Pattison <i>et al.</i> , 1993 [10]	933	Pregnant	1.2%	1%			
Phadke <i>et al.</i> , 1993 [11]	504				4.2%	5%	
Juby <i>et al.</i> , 1998 [12]	250	Healthy young		1.2%			

Fonte: PETRI, 2000

Em estudo prospectivo realizado por Yasuda (2005, p. 555), o anticorpo aCL foi encontrado em 7% das mulheres analisadas (n=60). A discrepância observada entre os

resultados pode ser explicada pelas diferentes metodologias empregadas, uma vez que este autor inclui pacientes portadoras de doenças auto-imunes.

Este fato torna-se relevante uma vez que a detecção de AAF pode atingir até 35% dos casos quando são analisados pacientes portadores de LES (BRANCH, 2003, p. 1333). Desta forma, a baixa prevalência encontrada nesta amostra pode estar relacionada aos critérios rígidos de inclusão adotados que excluía pacientes portadoras de LES e outras colagenoses.

Outra condição associada à baixa prevalência de AAF observada neste estudo é a exclusão de pacientes portadores de doenças infecciosas de qualquer etiologia, já que a literatura demonstra positividade de 14% de aCL do tipo IgM em pacientes com sífilis, 12% em pacientes portadores de leptospirose e 3% naqueles com calazar (SANTIAGO, 2006, p. 13).

Além disso, em idosos a frequência de AAF aumenta em relação à população jovem, principalmente naqueles portadores de doenças crônicas (PETRI, 2000, p. 145). Considerando que neste estudo houve restrição da faixa etária das pacientes estudadas em até 35 anos, em virtude da idade materna isoladamente representar fator de risco para prematuridade, isto também pode explicar os resultados encontrados.

O fator racial tem sido apontado como responsável por resultados discrepantes na literatura, demonstrando predomínio destes anticorpos nos indivíduos afro-descendentes. Em estudo prospectivo realizado em Salvador, foi observado frequência de 17% de AAF nas mulheres com gestações bem sucedidas (COSTA, 2000, p. 119). Neste trabalho, o autor afirma ter sua amostra composta predominantemente por mulheres de etnia negra e relata que em trabalho prévio realizado na capital baiana foi verificada maior frequência dos AAF em pacientes de raça negra quando comparados as demais etnias.

Entre as pacientes que apresentaram positividade para o anticorpo aCL aqui registrados, duas foram classificadas como pardas e uma como negra. Sabe-se, entretanto, que o alto índice de miscigenação na região Amazônica, em especial, no estado do Pará,

dificulta a determinação da raça em todos os pacientes, o que prejudica a comparação dos dados encontrados com outras casuísticas.

A prevalência aqui descrita corresponde apenas a positividade do anticorpo aCL do tipo IgM, uma vez que não foram detectados outros AAF nas puérperas estudadas. Isto pode explicar a ausência de morbidade obstétrica e trombose, pois estas complicações são mais relacionadas aos AL e aCL IgG (CELLI, 1998, p. 723; MIYAKIS, 2006, p. 298).

Outra justificativa é que os títulos de anticorpo aCL/IgM encontrados entre as pacientes com positividade para os AAF corresponderam a valores considerados baixo (2 pacientes) e moderado (1 paciente), respectivamente 11.3, 14.0 e 20.0 unidades MPL. De acordo com o Consenso de SAAF o desenvolvimento de manifestações clínicas da síndrome ocorre na presença de títulos elevados de anticorpos, justificando a ausência de achados clínicos como trombose, perda gestacional, DHEG bem como associação com PP neste trabalho (ibid., p. 299).

Outro fator de risco independente para complicações obstétricas é a presença do anticorpo anti- β_2 GPI (ibid.). No entanto, a dosagem do mesmo tornou-se inviável em virtude da não realização deste teste nos laboratórios de análise clínica de Belém e dificuldade de apoio logístico que viabilizasse a pesquisa deste marcador, podendo ser mais um fator contribuinte para a baixa prevalência de AAF encontrada.

Não foi possível observar relação entre a média dos títulos encontrados e a progressão da idade gestacional. No entanto os maiores níveis destes anticorpos estão situados entre a 30^a e 32^a semana gestacional. Esses resultados estão de acordo com o consenso atual de creditar aos AAF a PP abaixo de 34 semanas e abortamento apenas no 3^o trimestre de gravidez (GALLI, 2003, p. 212; ibid.). A amostra de casos composta em sua maioria por primíparas com 36 semanas de gravidez pode ter dificultado o encontro desta relação.

Dentre as características epidemiológicas das parturientes, a média de idade entre as mães com parto pré-termo foi de 23.4 anos e entre aquelas com partos a termo observou-se média de 22.4 anos, não havendo diferença estatística significativa em relação aos grupos

estudados. Analisando apenas as mães que apresentaram positividade para o anticorpo aCL do tipo IgM foi encontrado uma variação etária entre 19 e 21 anos.

Não foram encontrados na literatura dados que correlacionem uma faixa etária específica e maior evidência de manifestações obstétricas da SAAF. Entretanto, pelo fato de ter sido comprovado frequência aumentada de eventos tromboembólicos associados aos AAF em idosos, a jovem amostra populacional selecionada para este estudo pode ter interferido na baixa prevalência observada (PETRI, 2000, p. 147).

Não foi possível estabelecer correlação estatística significativa entre os hábitos de vida maternos (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas) e PP. Entre as mães com anticorpo aCL positivo verificou-se um relato de tabagismo, um de etilismo e nenhuma história prévia de abuso de drogas.

Na literatura, ainda não existem trabalhos que demonstrem a associação entre prematuridade e os hábitos de vida estudados em mães portadoras de AAF. Este dado epidemiológico foi incluído, por ser notório o papel de agentes tóxicos, em especial o tabaco, como desencadeadores de eventos tromboembólicos. Desta forma, estes fatores poderiam corroborar para o papel natural dos AAF que interferem com a função normal dos vasos sanguíneos causando vasculopatias (PETRI, 1996, p. 516). Em virtude da baixa casuística estudada, não se pôde estabelecer correlação estatística significativa entre as variáveis estudadas.

Quanto à investigação de morbidades obstétricas como DHEG, pré-eclâmpsia e história de abortamento recorrente não houve diferença estatística significativa entre as mulheres com partos pré-termo e a termo, assim como não houve presença destas enfermidades nas parturientes com aCL/IgM+. Este resultado foi surpreendente, uma vez que era esperado encontrar um maior percentual destas morbidades entre os casos de parto pré-termo, já que tais patologias são freqüentemente apontadas como desencadeadoras da prematuridade.

Esses dados mais uma vez podem estar relacionados à metodologia empregada, pois a literatura relata que a presença destas enfermidades aumenta à medida que são incluídas pacientes portadoras de LES, outras colagenoses e trombofilias, todas estas condições de exclusão deste trabalho. Isto justifica o achado de AAF em 18% a 48% das mulheres com pré-eclâmpsia e 10% a 47% naquelas com história de abortamento recorrente em trabalhos anteriores (GEIS, 2001, p. 6), porém sem a confirmação de dados semelhantes neste trabalho.

Quanto ao sexo dos recém-nascidos das mães estudadas, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos. Os recém-nascidos das três mães com positividade ao anticorpo aCL do tipo IgM foram do sexo feminino. No único estudo encontrado na literatura que analisou esta variável, não foi comprovado predomínio de gênero em neonatos de mães portadoras de AAF (BREWSTER, 1999, p.184).

Em relação à prematuridade, cabe ressaltar que a metodologia empregada no presente trabalho foi baseada em estudo do tipo transversal onde a partir de casos de PP buscou-se encontrar a prevalência com AAF. Os relatos encontrados na literatura sobre prematuridade e AAF descrevem apenas trabalhos prospectivos em mulheres com história de abortamento recorrentes e/ou com diagnóstico já estabelecido de SAAF (YASUDA, 1995, p. 557; CLARK, 2006, p. 994; BREWSTER, 1999, p.182). Portanto a falta de trabalhos com metodologia semelhante impossibilita a comparação dos resultados.

É importante ressaltar que na presente casuística, em todos os casos de positividade para o anticorpo aCL/IgM, os PP ocorreram antes da 34ª semana de gestação, o que de acordo com o mais recente consenso de SAAF publicado, faz parte do critério clínico para a síndrome (MIYAKIS, 2006, p. 297).

Dessa forma apesar do pequeno número de casos positivos é possível que a prematuridade observada esteja de fato relacionada aos AAF e não a outros fatores como tem sido cada vez mais questionado pela literatura (ibid., p. 296).

A hipótese acima é reforçada pelo fato de que quando restringiu-se a análise dos casos apenas para aqueles cujo nascimento ocorreu até a 34ª semana de gestação, observou-se uma

prevalência de 10,71%, o que corresponde a um aumento de 6,96% em relação à prevalência dos nascimentos até a 37^a semana.

Embora este dado não tenha valor estatístico significativo, talvez se a população amostral fosse composta por um maior número de parturientes e a idade gestacional fosse adotada como critério de exclusão, os resultados obtidos pudessem ser mais expressivos apresentando significância estatística.

Em relação ao RCIU, os números encontrados de 27% de prematuros PIG quando comparado a 10% de recém-nascidos a termo com RCIU evidenciou uma diferença estatística significativa, com $p < 0.00001$. O encontro desta diferença levou ao questionamento se o crescimento intra-uterino poderia ser ocasionado apenas pela prematuridade ou poderia haver também correlação com a presença do anticorpo aCL IgM.

Para tanto comparou-se todos os recém-nascidos AIG e PIG independente do grupo a que pertenciam quanto à presença de aCL/IgM, constatando-se que o RCIU ocorreu em maior proporção no grupo que apresentou positividade ao anticorpo aCL. Esse resultado corrobora dados de trabalhos anteriores que apontam a presença de 15% a 30% desta morbidade associada aos AAF (HEILMANN, 2003, p.146).

Foi encontrado RCIU em todos os recém-nascidos ($n=3$), filhos de mães com aCL/IgM +. Estes dados estão de acordo com Brewster (1999, p.186) que aponta esta comorbidade como o principal fator desencadeador de PP em mulheres com AAF.

Ainda de acordo com Brewster (1999, p. 186) não houve relato de prematuridade induzida por hipertensão arterial, o que se assemelha aos resultados encontrados neste trabalho onde não foi observado a presença de DHEG nas mulheres com PP e positividade ao aCL/IgM.

Permanece a discussão se os AAF são isoladamente responsáveis pelo PP, se a presença dos mesmos leva ao RCIU e este ocasiona partos pré-termos ou se a prematuridade é resultante da soma de todos estes fatores que ora agem isoladamente ora somam-se ao

desencadeamento do parto pré-termo. Desta forma, novos estudos devem ser realizados abrangendo uma maior amostra populacional a fim de elucidar a relação entre os AAF e a prematuridade.

6. CONCLUSÃO

- A prevalência do anticorpo aCL do tipo IgM foi de 3.75% na população de PP;
- Presume-se não haver correlação entre a presença dos AAF e prematuridade;
- Não houve diferença estatística significativa nas variáveis: relato de tabagismo, etilismo, abortamentos prévios, pré-eclâmpsia e DHEG entre os grupos estudados;
- A única variável estudada que apresentou valor estatístico significativo tanto em relação à prematuridade quanto à presença dos AAF foi a RCIU;

REFERÊNCIAS

AMIGO, M.C. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. **Rheum Dis Clin North Am**, v.32, n.3, p.509-522, aug.2006.

ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC ET AL. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 80, p.355–376, 2001.

ASHERSON, R.A., CERVERA, R., DE GROOT, P.G., ERKAN, D., BOFFA, M.C., PIETTE, J.C., KHAMASHTA, M.A., SHOENFELD, Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. **Lupus**, v.12, p. 530–534, 2003.

ASHERSON, R.A. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. **Autoimmunity Reviews**, v.6, p. 64–67, 2006.

ATSUMI, T., IEKO, M., BERTOLACCINI, M.L., ICHIKAWA, K., TSUTSUMI, A., MATSUURA, E., KOIKE, T. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. **Arthrit Rheum**, v. 43, p.1982-1993, 2000.

BOFFA, M.C., AUROUSSEAU, M.H., LACHASSINE, E., DAUPHIN, H., FAIN, O., LE TOUMELIN, P., UZAN, M., PIETTE, J.C., DERENNE, S., BOINOT, C., AVCIN, T., MOTTA, M., FADEN, D., TINCANI, A. European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v.13, p.713-717, 2004.

BORBA, E.F., BONFÁ, E., ASHERSON, R.A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson's Syndrome) Revealed. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n.6, p.374-381, nov./dez. 2005.

BOWIE, E.J.W., THOMPSON, J.H., PASCUZZI, C.A., OWEN, C.A. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating antibodies. **J Lab Clin Med**, v.62, p.416-30, 1963.

BRANCH, W.D., KHAMASHTA, M.A. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. **Am J Obst Gynecol**, v.11, n.6, p.1333-1344, jun.2003.

BREWSTER, J.A., SHAW, N.J., FARQUHARSON, R.G. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with Antiphospholipid Syndrome. **J Perinat Med**, v.27, p.183-187, mar.1999.

CARUSO, A., CAROLIS, S. de, SIMONE, N. Di. Antiphospholipid antibodies: new complexities and sites of action. **Human Reproduction Update**, v.5, n.3, p.267-276, 1999.

CECATTI, J.G., AQUINO, M.M.A., TINTORI, E.M., YELA, D.A., QUEIROZ, L.S. Anticorpos Anticardiolipina entre Gestantes com Óbito Fetal. **Rev Bras Ginecol Obst**, v.22, n.6, p.101-106, 2000.

CELLI, C.M., GHARAVI, A.E. Origin and pathogenesis of antiphospholipid. **Braz J Med Biol Res**, v.31, p.723-732, jan.1998.

CERVERA, R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. **Thromb Res**, v. 114, p.501–507, 2004.

CHAMLEY, L.W. Antiphospholipid antibodies or not? The role of Beta 2 glycoprotein in autoantibody-mediated pregnancy loss. **J Reprod Immunol**, v.36, n.1-2, p.123-142, 1997.

CLARK, C.A., SPITZER, K.A., CROWTHER, M.A., NADLER, J.N., LASKIN, M.D., WAKS, J., CLASKIN, C.A. Incidence of Postpartum Thrombosis and Preterm Delivery in Women with Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Pregnancy Loss. . **The Journal of Rheumatology**, v.34, p.992-996, maio 2006.

COSTA, O.L.N., BRANDÃO, C., SILVA, M.M.R., PIMENTEL, K.S., SANTIAGO, M.B. Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss: a Case-Control Study. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n.3, p.119-123, mai./jun. 2005.

COWCHOCK, F.S., REECE, E.A. BALABAN. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisolone with low dose aspirin treatment. **Am J Obst Gynecol**, v.166, n.5, p.1318-1323, 1992.

CUADRADO, M.J, HUGHES, G.R.V. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. **Rheum Dis Clin North Am**, v.27, p.507-524, 2001.

DAUGAS, E., NOCHY, D., HUONG DU, L.T., DUHAUT, P., BEAUFILS, H., CAUDWELL, V., BARIETY, J., PIETTE, J.C., HILL, G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. **J Am SocNephrol**, v.13, p.42–52, 2002.

DERKSEN, R.H.W.M., KHAMASHTA, M.A., BRANCH, D.W. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. **Arthrit Rheum**, v.50, p.1028-1039, apr. 2004.

DESMOULINS, G. **Prematuridade: bioquímica da contratilidade uterina.** Womancare, 2002. Disponível em: <http://www.womancare.med.br/pq_riscobiologico.htm>. Acesso em: 23 julho 2007.

DI SIMONE, N., FERRAZZANI, S., CASTELLANI, R. Heparin and low-dose aspirin restore placental human gonadotrophic secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. **Hum Reprod**, v.12, n.9, p.2061-2065, 1997.

ERKAN, D., SPICYN, B., PETERSON, M., DERKSEN, W., SAMMARITANO, L., PIERANGELI, S.S., LOCKSHIN, M.D. Real world experience with aPL-degree of anticardiolipin antibody variation between assays. **Thromb Res**, p.114: 671, 2004.

ESPINOSA, G., CERVERA, R., FONT, J., ASHERSON, R.A. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v.12, n.7, p. 569-572, 2003.

FEINSTEIN, D.I., RAPAPORT, S.I. Acquired Inhibitors of blood coagulation. **Prog Hemost Thromb**, v.1, p.75-95, 1972.

FIALOVA, L., MIKULIKOVA, L., MATOUS-MALBOHAN, I., BENESOVA, O., ZWINGER, A. Prevalence of various antiphospholipid antibodies in pregnant women. **Physiol. Res**, v.49, p.299-305, 2000.

FINAZZI, G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. **Haematol**, v.82, p.101-105, nov.1997.

FLYNN, C. A., HELWIG, A. L., MEURER, L. Bacterial Vaginosis in Pregnancy and the Risk of Prematurity: a Meta-Analysis. **J Family Practice**, v.48, n.11, p.885-92, 1999.

GALLI, M., BARBUI, T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. **Best Pract Res Clinic Haematol**, vol.16, n.2, p.211-225, 2003.

GANTCHEVA, M. Dermatologic aspects of antiphospholipid syndrome. **Int J Dermatol**, v.37, p.173-180, 1998.

GEIS, W., BRANCH, D.W. Obstetric Implications of Antiphospholipid Antibodies. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 44, n.1, p.2-10, março 2001.

GEZER S. Antiphospholipid Syndrome. **Dis Mon**, v. 49, p. 696-741, 2003.

GIBSON, G.E., SU, W.P., PITTELKOW, M.R. Antiphospholipid syndrome and the skin. **J Am Acad Dermatol**, v.36, p.970-982, 1997.

GODOY, J.M.P., GODOY, M.F., BRAILE, D.M. Anticorpos antifosfolipídios: novos critérios. **Rev Bras Hematol Hemotep**, v.23, n.2, p.106-107, jul.2001.

GÓMEZ-PUERTA, J.A., CERVERA, R., ESPINOSA, G., BUCCIARELLI, S., FONT, J. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. **Autoimmunity Reviews**, v. 6, p. 85–88, 2006.

HAKIM, A.J., MACHIN, S.J., ISENBERG, D.A. Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythemathosis: the response to splenectomy. **Seminars in Arthritis and Rhenatism**, v.28, n.1, p.20-25, 1998.

HARRIS, E.N., GHARAVI, A.E., BOEY, M.L., PATEL, M.B., MACKWORTH-YOUNG, C.G., LOIZOU, S., HUGHES, G.R.V. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v.2, p.1211-1213, 1983.

HEILMANN, L., TEMPELHOFF, G.F.V., POLLOW, K. Antiphospholipid Syndrome in Obstetrics. **Clin Appl Thrombosis/Hemostasis**, v.9, n.2, p.143-150,2003.

HILKER, R., THIEL, A., GEISEN, C., RUDOLF, J. Cerebral blood flow and glucose metabolism in multi-infarct-dementia related to primary antiphospholipid antibody syndrome. **Lupus**, v.9, p.311–316, 2000.

HOJNIK, M., GEORGE, J., ZIPOREN, L., SHOENFELD, Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. **Circulation**, v.93, p.1579–87, 1996.

HUGHES, G. Hughs syndrome (antiphospholipid syndrome) a guide for patients. **Lupus UK**, v.50, 1996.

HUGHES, G.R.V. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis ". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. **Postgrad Med J**, v.79, p.81–83, 2003.

IEKO, M., ICHIKAWA, K., TRIPLETT, D.A., MATSUURA, E., ATSUMI, T., SAWADA, K.I., KOIKE, T. β 2-glycoprotein is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. **Arthrit Rheum**, v.42, n.1, p.167-174, jan.1999.

KERON, A., BOBRZYNSKA, M., WAS, K. Relationship between cervical infections and premature rupture of membranes. **Med Wieku Rozwoj**, v.7, p.203-9, 2003.

KHAMASHTA, M.A., HARRIS, E.N., GHARAVI, A.E. ET AL. Immune mediated mechanism for thrombosis; antiphospholipid antibody binding platelet membranes. **Ann Rheum Dis**, v.47, p.849-854, 1988.

KHAMASHTA, M.A., CUADRADO, M.J., MUJIC, F., TAUB, N.A., HUNT, B.J., HUGHES, G.R. The management of thrombosis in the anti-phospholipid-antibody syndrome. **N Engl J Med**, v.332, p.993-997, 1995.

KHAMASHTA, M.A. The antiphospholipid syndrome. **Rev Bras Reumatol**, v.35, n.1, p.03-05, jan/fev,1995.

KRAUSE, I., LEV, S., FRASER, A., BLANK, M., LORBER, M., STOJANOVICH, L., ROVENSKY, J., CHAPMAN, J., SHOENFELD, Y. **Rheum Dis**, v.64, p.1490–1493, 2005.

KUTTEH, W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin alone. **Am J Obst Gynecol**, v.174, n.5, p.1584-1589, 1996.

LAGE, L.V. Tratamento Preconizado pelo Grupo dos Doutores Graham Hughes e Munther Khamashta na Abordagem de Gestante com Anticorpos Antifosfolípides. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n.3, p.XIII-XIV, mai/jun2005.

LEVINE, J.S., BRANCH, DW, RAUCH, J. The antiphospholipid syndrome. **N Engl J Med** v.346, p.752–763, 2002.

LOCKSHIN, M.D., ERKAN, D. How much warfarin is enough in APS related thrombosis? **Thromb Res**, v.114, p.435-442, jul.2004.

MERCER, B. M., LEWIS, R. Infections in Obstetrics: preterm labor and preterm premature rupture of membranes. **Infect Dis Clin North Am**, v.11, n.1, p.177-201, 1997.

MINKOFF, H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. **Obstet Gynecol**, v.62, n.2, p.137-44, 1983.

MIYAKIS, S., LOCKSHIN, M.D., ATSUMI, T., BRANCH, D.W., BREY, R.L., CERVERA, R., DERKSEN, R.H.W.M., DE GROOT, P.G., KOIKE, T., MERONI, P.L., REBER, G.,

SHOENFELD, Y., TINCANI, A., VLACHOYIANNOPOULOS, P.G., KRILIS, S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **J Thromb Haemost**, v.4, p.295-306, 2006.

MORRISSON, J. J., RENNIE, J. M. Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation. **Br J Obst Gynecol**, v.104, p.1341-50, 1997.

MOUTQUIN, J. Classification and heterogeneity of preterm birth. **Br J Obstetric Gynecol**, v.110, n.20, p.30-33, 2003.

NAHASS, G.T. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome. **J Am Acad Dermatol**, v.36, n.2, p.149-172, 1997.

NELSON, R.A., MAYER, M.M. Immobilization of *Treponema pallidum in vitro* by antibody produced in syphilitic infection. **J Experim Med**, v.89, p.369-374, 1949.

NILSSON, I.M., ASTEDT, B., HEDNER, U., BEREZINE, D. Intrauterine death and circulating anticoagulant "antithromboplastin". **Acta Med Scand**, v. 9, p.147-153, 1975.

NOCHY, D., DAUGAS, E., DROZ, D., BEAUFILS, H., GRUNFELD, J.P., PIETTE, J.C., BARIETY, J., HILL, G. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. **J Am Soc Nephrol**, v.10, p.507– 518, 1999.

PENALVA, O., SCHWARTZMAN, J.S. Descriptive study of the clinical and nutritional profile and follow-up of premature babies in a Kangaroo Mother Care Program. **J Ped**, 82 v.1, p.33-39, 2006;

PETRI, M. Hydroxychloroquine use in Baltimore Lupus Cohort; effects on lipids, glucose and thrombosis (review). **Lupus**, v.5, p.516-522, 1996.

PETRI, M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. **J Autoimmun**, v.15, p.145-151, 2000.

PIETTE, J.C., HUONG, D.L.T., WECHSLER, B. Treatment of pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: during pregnancy, heparin should be stopped during labour then restarted soon after delivery. **British Med J**, v.315, n.71004, p.372-373, 1997.

PRESOTTO, F., FORNASINI, F., BETTERLE, C., FEDERSPIL, G., ROSSATO, M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. **Eur J Endocrinol**, v. 153, n.4, p. 507-514, out 2005.

RAND, J.H., WU, S., ANDREE, H.A.M., LOCKWOOD, C.J., GULLER, S., SCHER J, ET AL. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. **N Engl J Med**, v.337, p.154–60, 1997.

SALLAH, S. Inhibitors to clotting factors. **Ann of Hematol**, v.75, p.1- 7, 1997.

SANNA, G., BERTOLACCINI, M. L., CUADRADO, M. J., KHAMASHTA, M. A, HUGHES, G. R. V. Central nervous system involvement in the Antiphospholipid (Hughes) syndrome. **Rheumatology**, v.42, p.200–213, 2003.

SANTAMARIA, J.R., MANDELLI, L.M., BADZIAK, D., CAVALIN, L.C., BARROS, M.F., SATO, M.F. Síndrome Antifosfolípide. **An Bras Dermatologia**, v 80, n. 3, p. 225-237, 2005.

SANTIAGO, M.B., MARTINELLI, R., REIS, M.G., REIS, E.A., KO, A., FONTES, R.D., SILVA, M.P., NASCIMENTO, E.G., ESPINOLA, R., HARRIS, N., GHARAVI, A., PIERANGELI, S. Frequency of antiphospholipid antibodies in pacientes with infectious diseases using three different ELISA methods. **J Bras Med Lab**, v.42, n.1, p.13-17, fev. 2006.

SHOENFELD, Y., BLANK, M. Autoantibodies associated with reproductive failure. **Lupus**, v.13, p.643-648, 2004.

STACY, E., DEVINE, D.V. **Antiphospholipid Antibodies**. Vancouver, 1999. Disponível em: <<http://scl.quik.com/longhair/lupus/articles/Antiphospholipid%20Antibodies.htm>>. Acesso em: 15 julho 2007.

STAUB, H.L. Detecção de anticorpos antifosfolípides; observações práticas. **Rev Bras Reumatol**, v.35, n.5, p.285-290, set/out.1995.

SUBTIL D., DENOIT V., Le GOUÉFF F. et al. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: A case-control study. **Eur J of Obstetrics Gynecol Reprod Biol**, v.101, p.41-46, 2002.

TENEDIOS, F., ERKAN D., LOCKSHIN, M.D. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. **Rheum Dis Clin North Am**, v.32, n.3, p.491-507, ago. 2006.

TEKTONIDOU, M.G., SOTSIOU, F., NAKOPOULOU, L., VLACHOYIANNOPOULOS, P.G., MOUTSOPOULOS, H.M. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. **Arthrit Rheum**, v.50, p.2569–2579, 2004.

TINCANI, A., LOJACONO, A., TAGLIETTI, M., MOTTA, M., BIASINI, C., DECCA, L., ZATTI, S., FRASSI, M., BARBETTI, L., GORLA, R., DANIELI, E., BALESTRIERI, G., CHIRICO, G., FADEN, D. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v.11, p.649, 2002.

TUCKER, J, MCGUIRE, W. ABC of preterm birth: Epidemiology of preterm birth. **StudentBMJ**, v.13, p.133-176, 2005.

UTHMAN, SALT, I, KHAMASHTA, M. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v.15, n.8, p.485-489, 2006.

VIALS, J.M., A literature review on the antiphospholipid syndrome and the effect on childbearing. **Midwifery**, v.17, p.142-149, jan.2001.

WILSON, W.A., GHARAVI, A.E., KOIKE, T., LOCKSHIN, M.D., BRANCH, D.W., PIETTE, J.C., BREY, R., DERKSEN, R., HARRIS, E.G., HUGHES, G.R.V., TRIPLET, D.A., KHAMASHTA, M.A. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome. **Arthrit Rheum**, v.42, p.1390-1311, jul.1999.

WEINSTEIN, C., MILLER, M.H., AXTENS, R., BUCHANAN, R., LITTLEJOHN, G.O. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erithematosus. **Arch Dermatol**, v.123, p.596-600, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Neonatal and Perinatal Mortality. Country, Regional and Global Estimates. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, 2006.

YASUDA, M., TAKAKUWA, K., TOKUNAGA, A., TANAKA, K. Anticardiolipin and Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 86, n. 4, p.555-559, outubro 1995.

APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa

FICHA DE PROTOCOLO

Dados do recém-nascido

1. Idade gestacional do recém-nascido: () < 30 semanas () 31 – 36 semanas
() 37 semanas incompletas () 37 semanas completas
2. AIG () GIG () PIG ()
3. Peso: _____
4. Recém-nascido apresentou RCIU? () Sim () Não
5. Intercorrência: _____

GRUPO: () A – PRÉ-TERMO () B - TERMO

IDENTIFICAÇÃO: _____

Dados maternos

1. Idade: _____ Raça: _____
2. Tabagismo: () Sim () Não Quanto tempo? _____
3. Etilismo: () Sim () Não Quanto tempo? _____
4. Uso de drogas ilícitas? () Sim () Não
Qual? _____
5. Possui o diagnóstico de LES? () Sim () Não
6. Possui o diagnóstico de outra colagenose? () Sim () Não
Qual? _____
7. Ocorrência de dois ou mais abortos espontâneos durante o primeiro trimestre de gravidez?
() Sim () Não
8. Ocorrência de Pré-eclâmpsia? () Sim () Não
9. Resultado da sorologia:

aCL: () IgM + () IgM -
() IgG + () IgG -

AL: () Positivo () Negativo

ANEXO A

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Número 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PROJETO: Prevalência de anticorpos antifosfolipídios em mães de recém-nascidos prematuros nascidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no período de janeiro a julho/2007.

Prezada Sr^a:

Você foi selecionada para participar da pesquisa **“Prevalência de anticorpos antifosfolipídios em mães de recém-nascidos prematuros nascidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no período de janeiro a julho/2007”**. Esta pesquisa está sendo realizada por professores e alunos do curso de medicina da Universidade Federal do Pará e tem como objetivo identificar fatores que possam levar a partos prematuros.

Sua participação é de suma importância e consistirá em responder as perguntas contidas neste questionário e submeter-se a coleta de sangue para pesquisa destes anticorpos. O questionário não é identificável e em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Queremos também deixar claro que **sua participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento** pela mesma.

CONFIRMAÇÕES SOBRE O TERMO DE CONSENTIMENTO:

1. Fui esclarecida sobre os objetivos das pesquisas, os procedimentos, benefícios e outros assuntos?
() SIM () NÃO
2. Fui esclarecida sobre a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento?
() SIM () NÃO
3. Fui esclarecida de que não haverá remuneração financeira por minha participação na pesquisa?
() SIM () NÃO
4. Fui esclarecida sobre a preservação da minha identidade, mantendo-se as informações em caráter confidencial?
() SIM () NÃO

Prof^a Maria de Fátima da Cunha Lobato Sáúma
Pesquisadora responsável
Clínica Médica - CCS/UFPA

CONSENTIMENTO DE LIVRE ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo e benefícios da mesma. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com as informações contidas no questionário.

Belém, ____/____/____

Assinatura do entrevistado

ANEXO B



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa analisou no dia 22 de agosto de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “ **PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS EM MÃES DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS NASCIDOS NA FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ NO PERÍODO DE JAN.2007 A JUN.2007** ” de autoria dos discentes GILMARIO FERNANDES DRAGO E LUCIANA SILVEIRA NINA DE AZEVEDO, orientados pela Prof^a. Mestre MARIA DE FÁTIMA DA CUNHA LOBATO SAÚMA, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolve – lo, nesta Instituição .

Belém, 19 de setembro de 2006.

Informo ainda, que V. As. Deverá apresentar relatório semestral (previsto para 01/09/07), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII.13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

Atenciosamente,


 Dra. Simone Conde

Coordenadora do CEP

ANEXO C



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA**

Memo: 015/2007

Belém, 02 de maio de 2007.

Da: Diretoria de Ensino e Pesquisa

Para: Gerência de Pediatria

Prezada Senhora,

Apresento os alunos GILMÁRIO FENANDES DRAGO E LUCIANA SILVEIRA NINA DE AZEVEDO, do curso de Medicina da UFPA, que necessita coletar dados para execução da pesquisa intitulada “ PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS EM MÃES DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS NASCIDOS NA FSCMPA NO PERÍODO DE JAN. 2007 JUL.2007 ”, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMPA em reunião realizada em 19/09/2006.

A forma como acontecerá a coleta de dados no que concerne aos horários deve ser pactuada entre a gerência da unidade e os alunos supra mencionados, de modo a não interferir na dinâmica do serviço.

Cordialmente,

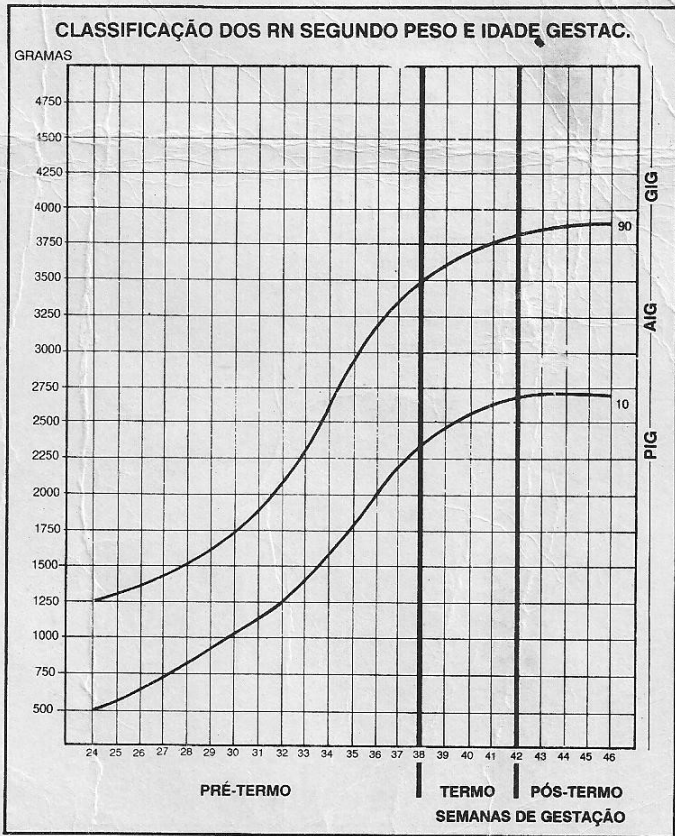

Profª.Dra. Sandra Rickmann Lobato
Diretora de Ensino e Pesquisa

ANEXO D

EXAME NEUROLÓGICO	EXAME SOMÁTICO	204	Formação do mamilo	MAMILO VISÍVEL AREÓLA APENAS SEM	ARÉOLA PIGMENTADA DIÂMETRO < 0,75 cm	ARÉOLA PIGMENTADA PONTEAGUDA DIÂMETRO < 0,75 cm	ARÉOLA PIGMENTADA SALIENTE > 0,75 cm			
			Textura da pele	FINA E GELATINOSA	FINA E LISA	MAIS DISCRETA, CAMAÇÃO PERCIAL	GROSSA, DES-SU-	GROSSAS MAR-CAS SUPERF. DESCAMAÇÃO MÃOS E PÉS	GROSSA, ENRU-GADA, COM MAR-CAS PROFUNDAS	
			Forma da orelha	DISFORME, PAVILHÃO ACHATADO	PAVILHÃO CIALMENTE CURVADO BORDA	PAR-EN-NA	PAVILHÃO CIALMENTE EN-CURVADO EM TO-DA PARTE SUPE-RIOR	PAR-EN-NA	PAVILHÃO TOTALMENTE ENCURVADO	
			Glândula mamária	NÃO PALPÁVEL	DIÂMETRO < 0,5 cm	DIÂMETRO ENTRE 0,5 E 1,0 cm	DIÂMETRO > 1,0 cm			
			Pregas plantares	SEM PREGAS	MARCAS MAL DE-FINIDAS NA META-DE ANTERIOR	MARCAS NA ME-TADE ANT. E SUL-COS NO TERÇO ANT.	SULCOS FUNDOS PRO-FUNDOS SOMEN-TE NA METADE ANT.	SULCOS PRO-FUNDOS SOBRE MAIS DA METADE ANT.		
			Sinal do cachecol	<i>linha nãovisível</i> 	<i>linha nãovisível</i> 	<i>linha nãovisível</i> 	<i>linha nãovisível</i> 			
			Posição da cabeça	$+270^\circ$ 	$< 270^\circ \sim 180^\circ$ 	$< 180^\circ$ 	$< -120^\circ$ 			
200										

— MÉTODO DE CAPURRO - AVALIAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL —

DIAS		SEMANAS
168	174	24
175	181	25
182	188	26
189	195	27
196	202	28
203	209	29
210	216	30
217	223	31
224	230	32
231	237	33
238	244	34
245	251	35
252	256	36
257	265	37
266	272	38
273	279	39
280	286	40
287	293	41
294	300	42
301	307	43
308	314	44
315	323	45



Coordenação do TCC de Medicina.

Senhora Coordenadora,

Encaminho para análise final, o Trabalho de Conclusão de Curso **“Prevalência dos anticorpos antifosfolípidios em mães de recém-nascidos prematuros nascidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no período de julho a setembro de 2007”**, dos alunos **Gilmário Fernandes Drago e Luciana Silveira Nina de Azevedo.**

Belém, _____ / _____ / _____

Orientadora