



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
CAMPUS DE CUITÉ
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ANIELLY NERI RODRIGUES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE
OBSTÉTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ - PB
2018

ANIELLY NERI RODRIGUES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICA
OBSTÉTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão do Curso de Bacharelado em Farmácia da UFCG campus Cuité-PB como pré-requisito para a disciplina Trabalho de Conclusão de Curso. Professor orientador: Doutor Carlos Marcio Moura Ponce de Leon

CUITÉ - PB
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

R696d Rodrigues, Anielly Neri.

Diagnóstico laboratorial da síndrome antifosfolípide obstétrica: uma revisão integrativa. / Anielly Neri Rodrigues.
– Cuité: CES, 2018.

52 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientador: Dr. Carlos Márcio Ponce de Leon.

1. Síndrome antifosfolípide na gravidez. 2. trombofilia adquirida. 3. aborto de repetição. 4. anticorpos antifosfolípides. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.1

ANIELLY NERI RODRIGUES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE
OBSTÉTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande como
forma de obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFMG/CES
Orientador

Prof^a.Dra. Maria Emília da Silva Menezes/UFMG/CES

Prof^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza /UFMG/CES

Acima de tudo agradeço a Deus por me dar força nessa longa caminhada, dedico a meus pais, Maria José e Antônio Rodrigues, e a minha irmã, Adimilly Neri pela dedicação e apoio em todos os momentos, por todas as pessoas que estiverão presentes na minha vida, acima de tudo meu namorado Gilvan Júnior, por toda a paciência que teve e aos meus amigos que fiz durante o curso Laysa Fideles, Izabella Andrade, Tamyres Morgana, Igor Fideles, Ester Carvalho, Lavínia Fontes, Thatiany Sousa, Ruana Carolina, Martiniano Lima, Arlan Carneiro e Daysio Sidney, por todos os momentos, também quero agradecer a minha amiga Bruna Souza que compareceu a minha apresentação e uma semana após minha apresentação foi chamada pelo criador e deixou muita saudade, professor Carlos Márcio Ponce de Leon por toda a paciência e colaboração no desenvolvimento desse trabalho, e a banca, Maria Emília de Silva Menezes e Júlia Beatriz Pereira de Souza, por terem aceitado avaliar meu trabalho

RESUMO

A síndrome antifosfolípide (SAF), ou doença de Hughes, é a mais comum das trombofilias adquiridas do adulto jovem, é uma doença sistêmica autoimune. Ocorre de forma primária ou em associação com doenças do conjuntivo, particularmente o lúpus eritematoso. Na obstetria, essa síndrome é caracterizada clinicamente, pela ocorrência de anormalidades na gravidez, podendo estar associada, à trombose venosa, arterial ou micro circulatório recorrente. O objetivo desse trabalho foi identificar os preditores laboratoriais específicos de alto risco para perda fetal, tal como, as principais sintomatologias associadas. Em relação ao tratamento, se evidenciou o tratamento mais utilizado, e a eficácia da farmacoterapia. Através da análise de estudos entre 2005 e 2018, foram selecionadas de artigos analisados, 1557 pacientes grávidas diagnósticas com síndrome antifosfolípide clássica, com média de idade de 31 anos. A condição mais associada às pacientes com SAF obstétrica no presente estudo foi à presença de aborto prévio, seguida parto precoce, trombose, morte fetal, aborto recorrente e pré-eclâmpsia. Os preditores laboratoriais associados à síndrome antifosfolípide obstétrica foram o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina IgG/IgM, e a associação mais encontrada foi a de anticardiolipina IgM com AL, o tratamento mais utilizado foi heparina de baixo peso molecular, associado à aspirina. A utilização de farmacoterapia aumentou em quatro vezes a taxa de nascidos. Assim, é necessário que se faça um estudo para complementar o perfil das pacientes dessa síndrome na gravidez, pois, o desenvolvimento de anticorpos antifosfolípidos parece ser frequente em pacientes gravemente enfermos, sendo porém necessários mais estudos para esclarecer seu papel patogênico e suas implicações na prática clínica.

Palavras chave: síndrome antifosfolípide na gravidez, trombofilia adquirida, aborto de repetição, anticorpos antifosfolípidos.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS), or Hughes's disease, is the most common acquired thrombophilia in young adults, is an autoimmune systemic disease. Occurs primarily or in association with diseases of the conjunctiva, particularly lupus erythematosus. In obstetrics, this syndrome is characterized clinically by the occurrence of abnormalities in pregnancy, and may be associated with recurrent venous, arterial or microcirculatory thrombosis. The objective of this study was to identify the specific laboratory predictors of high risk for fetal loss, as well as the main associated symptomatology. Regarding the treatment, the most used treatment and the efficacy of pharmacotherapy were evidenced. Through analysis of studies between 2005 and 2018, 1557 pregnant patients diagnosed with classic antiphospholipid syndrome with a mean age of 31 years were selected from articles analyzed. The condition most associated with patients with obstetric SAF in the present study was the presence of previous abortion, followed by early parturition, thrombosis, fetal death, recurrent abortion and pre-eclampsia. The laboratory predictors associated with obstetric antiphospholipid syndrome were lupus anticoagulant and anticardiolipin IgG / IgM, and the most common association was anticardiolipin IgM with AL, the most commonly used treatment was low molecular weight heparin associated with aspirin. The use of pharmacotherapy increased by four times the rate of birth. Therefore, it is necessary to carry out a study to complement the profile of the patients of this syndrome in pregnancy, since the development of antiphospholipid antibodies appears to be frequent in critically ill patients, but more studies are needed to clarify their pathogenic role and implications in clinical practice.

Keywords: antiphospholipid syndrome in pregnancy, acquired thrombophilia, repeat abortion, antiphospholipid antibodies.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACL - anticardiolipina

aFL- antifosfolípídios

AL- anticoagulante lúpico

anti-Xa-antifatorXa

AVC- acidente vascular cerebral

dRVVT- tempo de veneno de víbora diluído de Russel

ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimática

HBDM- Heparina de baixa dose molecular

IBGE – Instituto brasileiro de geografia e estatística

LES- lúpus eritematoso sistêmico

SAF – Síndrome antifosfolípide

TTPA – tempo de tromboplastina parcial ativada

β 2GP1 – beta2glicoproteína I

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1- CONFORMAÇÃO DA B2GP1 | 15 |
| FIGURA 2- DETERMINAÇÃO DE ACL ATRAVÉS DE IMUNOENSAIO | 17 |
| FIGURA 3- ATIVAÇÃO DA β 2GP1 | 19 |
| FIGURA 4 - MECANISMOS DOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS NA PLACENTA | 21 |
| FIGURA 5: CASCATA DE COAGULAÇÃO | 22 |
| GRÁFICO 1- MANIFESTAÇÕES CARACTERÍSTICAS DA PARTE OBSTÉTRICA DA SAF OBSTÉTRICA E HIPERTENSÃO | 33 |
| GRÁFICO 2- DISTRIBUIÇÃO DE ANTICORPOS COM POSITIVIDADE ÚNICA | 36 |
| GRÁFICO 3 – TRATAMENTOS UTILIZADOS | 39 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1 – PROCEDIMENTO DO EXAME DE COAGULAÇÃO | 21 |
| QUADRO 2 - CLASSES E PRINCIPAIS FOSFOLIPÍDIOS | 27 |
| TABELA 1- NASCIDOS VIVOS | 30 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 OBJETIVO..... | 13 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 13 |
| 2.2 Objetivo Específico..... | 13 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 14 |
| 3.1 Anticorpos Antifosfolípides..... | 14 |
| 3.1.1 Anticorpo anti β 2glicoproteína I..... | 15 |
| 3.1.2 Anticoagulante lúpico..... | 16 |
| 3.1.2 Anticorpo anticardiolipina..... | 17 |
| 3.2 Patogênese..... | 18 |
| 3.2.1 Efeito dos anticorpos antifosfolípides nas células..... | 19 |
| 3.2.2 Efeitos dos antifosfolípides da placenta..... | 20 |
| 3.2.3 Efeito dos antifosfolipídios na coagulação..... | 22 |
| 3.2 Critérios de classificação para a síndrome antifosfolípide obstétrica..... | 23 |
| 3.2.1 Critérios clínicos para a SAF gestacional..... | 24 |
| 3.2.2 Teste de coagulação..... | 24 |
| 3.2.3 Ensaio de imunoabsorção enzimática..... | 27 |
| 3.2.4 Critérios laboratoriais..... | 28 |
| 3.3 Tratamento..... | 28 |
| 4 METODOLOGIA..... | 32 |
| 4.1 População de estudo..... | 32 |
| 4.3 Metodologia aplicada..... | 31 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 32 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 42 |
| REFERÊNCIAS | |
| APÊNDICES | |

1. INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF), ou doença de Hughes, é uma doença sistêmica auto imune (LEVY, 2011) é a mais comum das trombofilias adquiridas, presente no adulto jovem. Na obstétrica, essa síndrome é caracterizada clinicamente, pela ocorrência de anormalidades na gestação, podendo estar associada, à trombose venosa, arterial ou micro circulatória recorrente (LEVY, 2011; EMMI et al., 2014), principalmente em pacientes que sofrem da síndrome antifosfolípide, e não são tratadas (GEORGE; ERKAN, 2009; CABRERA *et al.*, 2017; SANTOS et al., 2018). Ocorre de forma primária ou em associação com doenças do conjuntivo, particularmente o lúpus eritematoso (FAGUNDES et al., 2005). Mais de três décadas após a descoberta dessa doença se passaram e novas partes dessa complexa disfunção e sua etiologia ainda estão sendo descobertas (MERASHLI et al., 2015; MESQUITA et al., 2013).

Os anticorpos antifosfolípidos aumentam o risco de aborto em pacientes grávidas (BRANCH; GIBSON; SILVER, 2010) e segundo Jameil (2015) são a razão mais importante para o aborto recorrente, sendo essa a primeira complicação obstétrica relacionada a anticorpos antifosfolípidos (TINCANI ET AL, 2009), causando de 5 a 10% dos abortos de repetição (BRANCH; GIBSON; SILVER, 2010).

Esses anticorpos foram inicialmente observados em pacientes com sífilis, em seguida, em pacientes que apresentavam diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) associado à trombose, aborto de repetição e acidente vascular cerebral (AVC), identificando uma relação entre LES e a SAF (MESQUITA et al., 2013).

No entanto é relevante evidenciar que o diagnóstico realizado precocemente pode contribuir para a prevenção de grande número de abortos levando em consideração que o tratamento de pacientes com SAF gera um aumento significativo na taxa de nascidos vivos (SANTOS, 2014).

A identificação de preditores de risco para a SAF na gravidez é de grande importância para o diagnóstico precoce dessa síndrome, sendo possível evitar a maiorias dos abortos. Ainda hoje, muitas mulheres não conseguem levar uma gestação normal, sendo questionado o que elas fizeram de errado para não conseguirem manter a gestação, situação que se torna ainda mais frustrante quando se repete, sem motivos reconhecidos, como acontece nessa síndrome, assim é necessário apresentar aos profissionais da saúde esse quadro, como causa de abortos, que ainda é desconhecido dos profissionais de saúde.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre o diagnóstico laboratorial da síndrome antifosfolípida obstétrica.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Revisar a fisiopatologia da doença
- Verificar a associação com outras doenças
- Identificar os preditores laboratoriais específicos de alto risco para perda fetal
- A eficácia da farmacoterapia.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

A parte obstétrica da síndrome antifosfolípide pode resultar em vários efeitos adversos de gravidez, entre eles, morte fetal, aborto recorrente, parto prematuro, principalmente em pacientes com pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária, além de trombose em grávidas, levando a uma taxa mais elevada de morbidade materna e fetal nessas pacientes, em relação a população em geral (RUIZ-IRASTORZA et al., 2010; CABRERA et al., 2017; SANTOS, 2018).

3.1. ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Os fosfolípidios são estruturalmente uma classe de componentes lipídicos polares presentes nas membranas celulares, os anticorpos antifosfolípides constituem um grupo heterogêneo de anticorpos autoimunes (MIYAKIS et al., 2006).

Os pacientes possuem anticorpos que reconhecem proteínas plasmáticas associadas à fosfolípidios de membrana, se ligando a elas. Em testes laboratoriais *in vitro*, nota se que esses anticorpos se encontram conectados a proteínas e não a fosfolípidios, ao contrário do que sua nomenclatura indica (LAAT; GROOT, 2010; HENRY, 2012; RAND; WOLGAST, 2012; SOLIGO, 2017; CARVALHO, 2018).

Essas proteínas podem estar conectadas a fosfolípidios aniônicos, neutros, dipolares iônicos e proteínas de ligação fosfolipídicas (KHAMASHTA; SCIASCIA; BERTOLACCINI et al., 2014). Existe uma estreita relação entre a presença de antifosfolípidios, anticoagulante lúpico e anticardiolipina com abortos espontâneos (MIYAKIS ET al., 2006).

Devido à alta prevalência dos amplos sintomas clínicos, o diagnóstico de síndrome antifosfolípide é quase completamente dependente, da detecção dos antifosfolípidios no plasma do paciente (LAAT; GROOT, 2010), a sua presença não deve ser considerada apenas como marcadores de diagnóstico, mas também como fatores de risco para eventos clínicos (BERTOLACCINI et al., 2014).

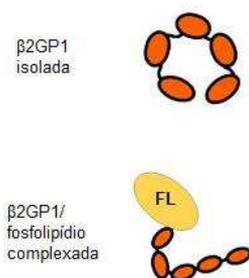
3.1.2 Anticorpo Anti β 2glicoproteína I

A β 2GP1 também conhecida como apolipoproteína H é uma glicoproteína de cadeia simples, produzida no fígado e na placenta, pertence a uma superfamília de proteínas, que controla o sistema complemento, exercendo atividade anticoagulante e pró-coagulante, geralmente ela é encontrada acoplada a superfícies de cargas negativas, como: ácido desoxirribonucléico, membranas celulares, células endoteliais, macrófagos e fosfolípidios aniônicos (SANTOS, 2010; DAMIGE et al., 2016).

Sendo identificada como o principal antígeno para esses anticorpos sendo assim o alvo chave para a ligação desses anticorpos (ARACHCHILLAGE; GREAVES, 2014), A β 2GP1 é reconhecida apenas quando ligada a superfícies aniônicas (TANIMURA et al., 2015), como a anticardiolipina, parecendo ter um papel principal, *in vivo*, na ligação de anticorpos a proteínas plasmáticas conectadas a fosfolípidios (KHAMASHTA; SCIASCIA; BERTOLACCINI et al., 2014).

Essa proteína apresenta duas conformações, como mostra a figura 1, uma conformação circular no plasma, quando livre, e uma conformação linear, quando associada à fosfolípidios, na sua forma ativada (TANIMURA et al., 2015).

Figura 1: Conformação da β 2GP1



Fonte Tanimura et al. (2015).

Ela está presente em abundância na circulação humana, associada com outras proteínas envolvidas na imunidade inata, sugerindo que, a β 2GPI desempenha um papel na defesa contra bactérias e, talvez, também vírus e parasitas, assim ela pode estar envolvida na remoção de micro partículas da circulação, removendo resíduos de proteínas e células (GROOT; MEIJERS, 2011).

3.1.3 Anticoagulante Lúpico

O anticoagulante lúpico, é uma das principais proteínas ligadoras de fosfolípidios, que são alvos dos anticorpos antifosfolípidos, interfere com os testes de coagulação *in vitro*, que se relacionam com fosfolípidos, sua associação com sangramentos acontece apenas em associação a anticorpos anti β 2GPI (LEVY, 2011), apesar geralmente esta associado a essa proteína, outras proteínas de coagulação, incluindo a protrombina, podem ser alvos para esse anticorpo (ARACHCHILLAGE; GREAVES, 2014), os anticorpos anticoagulantes lúpicos (AL) fazem parte de um grupo heterogêneo de autoanticorpos que se ligam à proteína complexada com fosfolípidios de carga negativa (MATTIA et al., 2018).

Os ensaios para anticoagulante lúpico são altamente específicos para o diagnóstico da síndrome antifosfolípídica e mostram uma forte associação com eventos trombóticos e perda fetal (DEVREESE; HOYLAERTS., 2010). Em pacientes portadores de doenças linfoproliferativas, e alguns tipos de infecções (bacterianas, virais e por protozoários), podem levar a ocorrência de falso positivo, além da utilização de alguns antibióticos e outros medicamentos como: hidralazina, procainamida e fenitoína podem causar positividade do teste para AL (SOLIGO, 2017).

3.1.4 Anticorpo Anticardiolipina

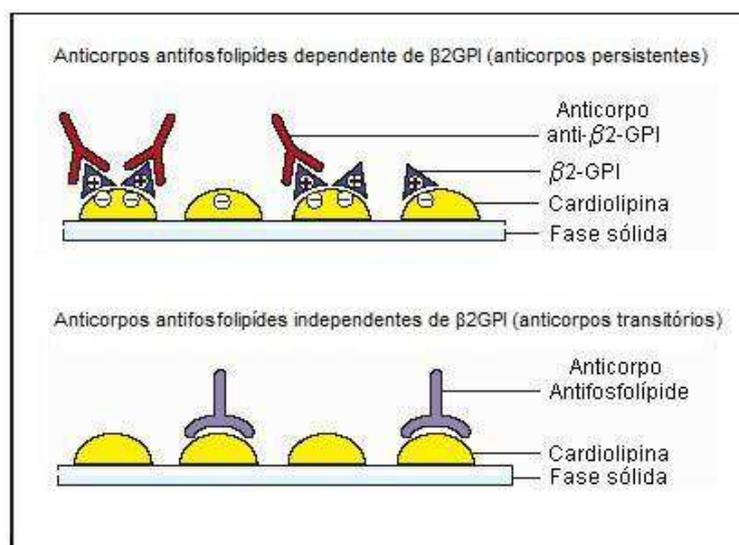
O anticorpo anticardiolipina, é uma imunoglobulina que reage contra a cardiolipina, que é um fosfolípido carregado negativamente, tem afinidade com a β 2GPI, fazendo com que, os anticorpos anticardiolipina reconheçam também essa proteína, essa descoberta, tem sido de grande valor para o desenvolvimento do diagnóstico dessa síndrome (SOLIGO, 2017).

A anticardiolipina parece modificar o efeito anticoagulante da proteína β 2GPI, tornando a coagulante (MESQUITA et al., 2013; BERTOLACCINI et al., 2014), a sua ligação a fosfolípidios aniônicos se dá, pela ligação de um dos seus domínios a aminoácidos carregados positivamente (ARACHCHILLAGE; GREAVES, 2014).

Os anticorpos persistentes direcionados contra a cardiolipina são freqüentemente, encontrados em pacientes com LES e em portadores de trombose venosa e/ou arterial, já os transitórios, podem ser encontrado na sífilis e em algumas doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias, protozoários e fungos ou induzidos por tratamento farmacológico utilizando fenotiazina, antibióticos, bloqueadores de cálcio, fenitoína, sua presença desses pacientes não possuem significado clínico (SILVA, 2005).

Tal descoberta serviu para se distinguir os anticorpos anticardiolipina associados a condições autoimunes, daqueles anticorpos encontrados nas doenças infecciosas. Pois, os anticorpos infecciosos são geralmente independentes da β 2glicoproteína e reagem diretamente com a cardiolipina, como mostrado na figura 2, enquanto que no LES os anticorpos anticardiolipina dependem da ligação à essa glicoproteína (SILVA, 2005).

Figura 2: Determinação de aCL através de imunoensaio



Fonte: adaptada de Hanly (2003)

3.2 Patogênese

Como os antifosfolípides são um grupo heterogêneo de anticorpos, que possuem diversos mecanismos de ação, é pouco provável que a morbidade obstétrica seja causada por um único mecanismo, como o infarto e / ou a trombose (DAMIGE et al., 2016).

As pessoas apresentam sintomas sejam laboratoriais ou clínicos de SAF devem controlar fatores de risco como a obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo assim como evitar o sedentarismo (GÓMEZ-PUERTA; CERVERA, 2014; MERASHLI et al., 2015;).

Anticorpos antifosfolípides estão presentes em algumas doenças reumáticas, tais como: LES, artrite reumatóide, esclerodermia e vasculites os podem estar presentes, no entanto, apenas no lúpus causa trombose com maior frequência, sendo muito rara a associação com outras doenças reumáticas (FUNKE et al., 2017; CARVALHO, 2018).

Na parte vascular é necessário um segundo golpe inflamatório, na parte obstétrica nada indica que esse evento seja necessário, assim, os antifosfolípídios parecem mediar efeitos diferentes, caracterizando as como patologias diferentes. Os antifosfolípídios dependentes de β 2GPI são os autoanticorpos patogênicos na SAF interferindo tanto na parte vascular dessa patologia, quanto nas manifestações obstétricas (MERONI et al., 2011).

Os principais mecanismos parecem envolver os autoanticorpos anti β 2GPI causando, trombose do tecido placentário, inibição da diferenciação do trofoblasto, mecanismo inflamatório, ativação no neutrófilo, prejuízo na fibrinólise, angiogênese endometrial, além de mecanismos não relatados de antifosfolípídios, fator de crescimento epidérmico de ligação de heparina, perturbação da função da anexina V (MERONI et al., 2011; DAMIGE et al., 2016)

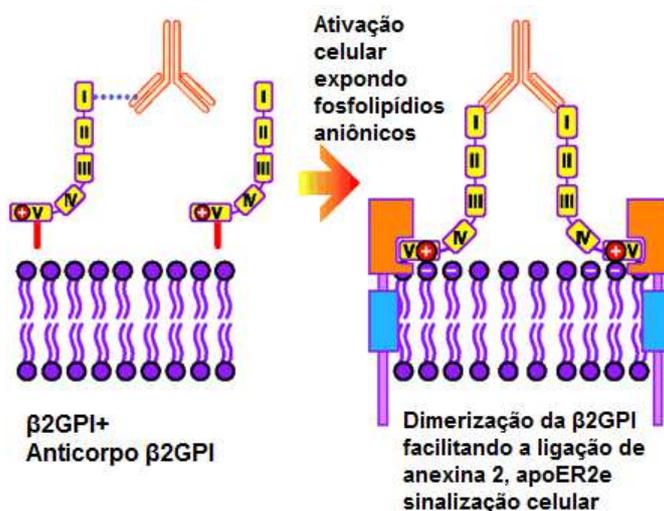
3.2.1 Efeito dos anticorpos antifosfolípides nas células

Uma superexpressão local do autoantígeno alvo (β 2GPI) para antifosfolipídios patogênicos foi sugerido para explicar pelo menos parte da patogênese das manifestações obstétricas (MERONI et al., 2011). Os anticorpos antifosfolipídios ativam células endoteliais e plaquetas através da β 2GPI (GROOT; DERKSEN, 2005; ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017).

A alteração se dá pela ligação das plaquetas, causando mudança na sua conformação, expondo o sítio de ligação da glicoproteína I, tornando possível a ligação das plaquetas ao anticorpo, com essa associação ocorre exposição dos fosfolipídios aniônicos e a dimerização dessa proteína, causa a ligação da anexina 2, da apoER2 e sinalização celular que são importantes para o mecanismo dessa doença como mostra a figura 3. A função da anexina A5 é aumentar a coagulação em células endoteliais, trofoblastos placentários e plaquetas (GROOT; DERKSEN, 2005; GIANNAKOPOULOS ET AL., 2007; RAND et al., 2010).

As proteínas ligadoras de fosfolipídios presentes nas plaquetas atuam como agregantes plaquetários, podendo influenciar os componentes da cascata de coagulação do plasma, diminuindo sua atividade anticoagulante, comprometendo a fibrinólise, e alterando a ligação do anticoagulante anexina a estruturas aniônicas (MERONI et al., 2011).

Figura 3: Ativação da β 2GPI



Fonte adaptada de Giannakopoulos et al. (2007)

Uma superexpressão local do autoantígeno alvo (β 2GPI) para antifosfolipídios patogênicos foi sugerido para explicar pelo menos parte da patogênese das manifestações obstétricas (MERONI et al., 2011). Os anticorpos antifosfolipídios ativam células endoteliais e plaquetas através da β 2GPI (GROOT; DERKSEN, 2005; ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017).

A alteração se dá pela ligação das plaquetas, causando mudança na sua conformação, expondo o sítio de ligação da glicoproteína I, tornando possível a ligação das plaquetas ao anticorpo, com essa associação ocorre exposição dos fosfolipídios aniônicos e a dimerização dessa proteína, causa a ligação da anexina 2, da apoER2 e sinalização celular que são importantes para o mecanismo dessa doença. A função da anexina A5 é aumentar a coagulação em células endoteliais, trofoblastos placentários e plaquetas (GROOT; DERKSEN, 2005; GIANNAKOPOULOS ET AL., 2007; RAND et al., 2010).

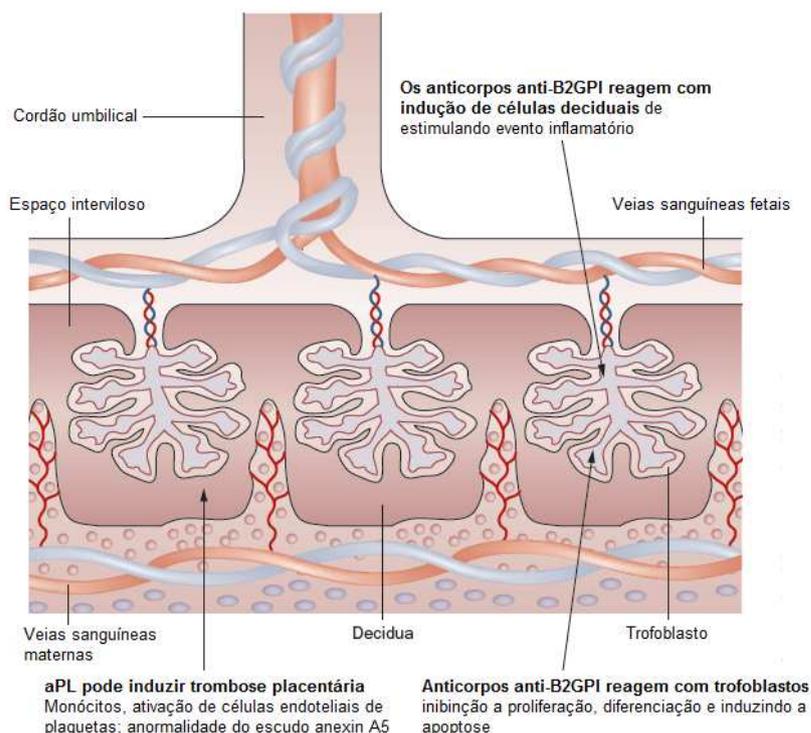
As proteínas ligadoras de fosfolipídios presentes nas plaquetas atuam como agregantes plaquetários, podendo influenciar os componentes da cascata de coagulação do plasma, diminuindo sua atividade anticoagulante, comprometendo a fibrinólise, e alterando a ligação do anticoagulante anexina a estruturas aniônicas (MERONI et al., 2011).

3.2.2 Efeitos dos antifosfolípides da placenta

Os Antifosfolipídios surgiram como agentes desencadeantes da inflamação imune inata dentro dos trofoblastos como pode ser visualizado na figura 4 (ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017), a presença do complexo de fosfolipídios ativam os receptores de membrana e sensores de perigo intracelulares para iniciar inflamação expressos nas membranas de trofoblasto (ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017), podendo levar a desestruturação, resultando na alteração de várias funções celulares, diminui a multiplicação, e o desenvolvimento do trofoblasto, possivelmente causando defeito na implantação da placenta (MERONI et al., 2011).

A trombose placentária pode ser induzida pela ligação de anticorpos antifosfolípides a monócitos, células endoteliais, plaquetas e a componentes plasmáticos da cascata de coagulação (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2007; ABRAHAMS, 2009; MERONI et al., 2011).

Figura 4: Mecanismos de ação dos antifosfolípidios na placenta



Fonte: adaptado de Meroni et al. (2011)

3.2.3 Efeito dos antifosfolípidios na coagulação

Foi demonstrado que os anticorpos antifosfolípidos atuam em muitas partes do sistema de coagulação (figura 5). A ativação do sistema do complemento, a superprodução de fator tecidual pode ter um papel patogênico central (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2007; ABRAHAMS, 2009). Até o momento a ativação do complemento tem sido mostrada como um dos mecanismos mais prováveis para explicar as manifestações clínicas dessa doença, esses mecanismos envolvem a resistência as propriedades anticoagulante da proteína C ativada e da anexina v (LAAT et al., 2007; DAMIGE et al., 2016).

Figura 5: Cascata de coagulação

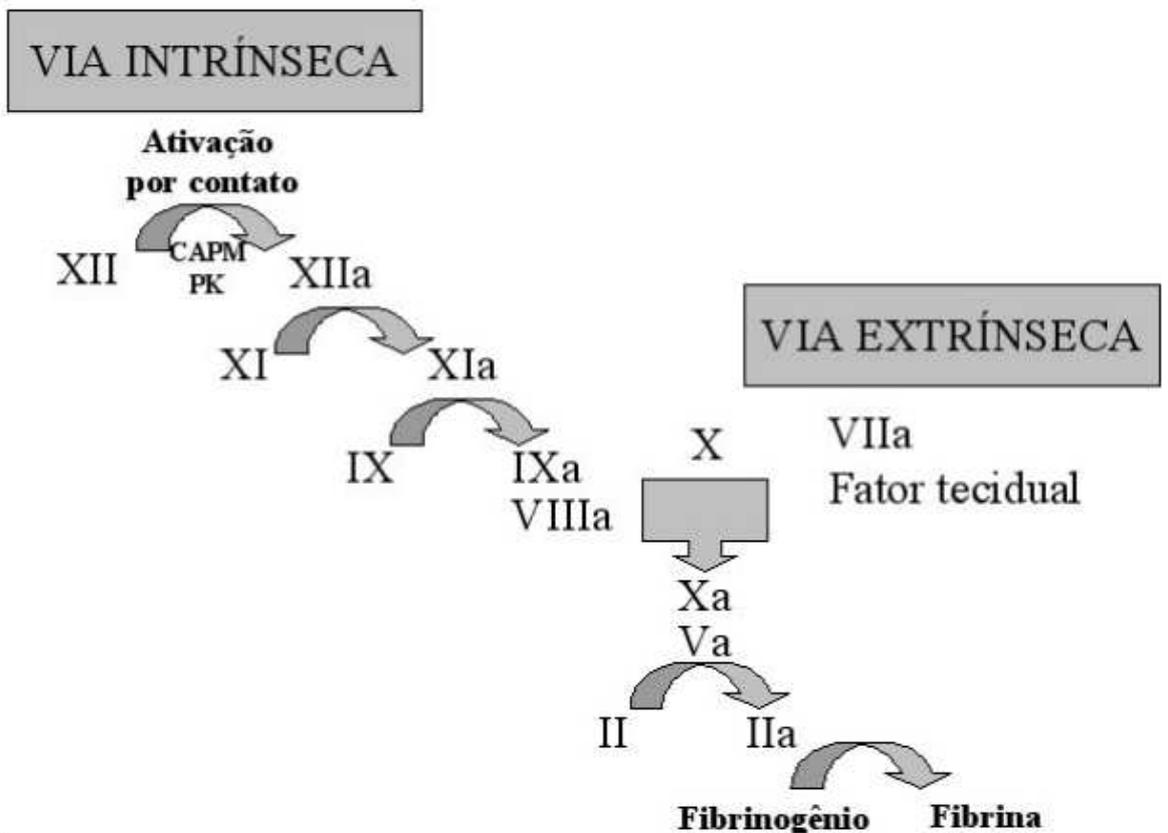


Figura 5 CAPM: cininogênio de alto peso molecular; PK: pré-caliceína

Fonte: Google

Os mecanismos patogênicos responsáveis pelos abortos e complicações durante gravidez não podem ser explicadas apenas por eventos trombóticos assim diferentes efeitos mediados pelos antifosfolípidios foram sugeridos (MERONI et al., 2011).

Novos mecanismos patogênicos de morbidade obstétrica relacionados à ativação do complemento pela AFL podem levar a diferentes alvos terapêuticos (BERTOLACCINI et al., 2014), a elucidação desses mecanismos patogênicos revelou várias abordagens potenciais que para terapias que estão atualmente disponíveis ou que estão em desenvolvimento, para inflamação e disfunção trofoblástica que levam a resultados adversos da gravidez (ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017).

3.3 Critérios de classificação para a síndrome antifosfolípide obstétrica

Os conceitos deste transtorno evoluíram através das observações de especialistas, grande parte da abordagem ao diagnóstico é baseada em consenso e não em evidências sólidas (RAND J.H.; WOLGAST, 2012), dessa forma, foi definido no consenso de Sapporo no Japão, que o diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) ocorre se ao menos um dos critérios clínicos, e um critério laboratorial estiverem presentes com no mínimo 12 semanas de intervalo (MIYAKIS et al., 2006; DAMIGE et al., 2016).

3.2.1 Critérios clínicos para a SAF gestacional

As manifestações características mais comuns parte obstétrica da SAF são mortes fetais, sem causa conhecida, ocorrência de três ou mais abortos espontâneos consecutivos, sem causa conhecida, inferior a 10^a semana de gestação, parto prematuro, com morfologia normal, anterior a 34^a semana de gravidez, decorrente de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave (MIYAKIS et al., 2006; SANTOS, 2014) aborto ou morte fetal decorrente de insuficiência placentária (MESTRE, RC et al., 2008; SANTOS, 2014), apesar dessa enfermidade ter sido associada com infertilidade no passado, foi decidido recentemente que não há necessidade de investigação ou tratamento dessas pacientes para a SAF, pois não há evidências que indiquem que ela provoca infertilidade (BERTOLACCINI et al., 2014).

A presença de antifosfolípidos está associada a um amplo espectro de complicações, que abrange abortos recorrentes no período pré-embriônico (menos de seis semanas de gestação) e embriônico (entre as seis e nove semanas de gestação), restrição de crescimento intrauterino, parto pré-termo, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome de HELLP (anemia hemolítica, elevação de enzimas hepáticas e diminuição do número de plaquetas) e trombose materna (GEORGE; ERKAN, 2009), pacientes acometidas com essa enfermidade devem ser orientadas a tomar precauções contra o aumento de risco de complicações sérias como placenta insuficiente acometida por trombos (MESTRE et al., 2008).

O médico deve, assim que tiver conhecimento de complicações obstétricas como, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e parto prematuro, devem encaminhar essas pacientes a um centro de referência em gestação de alto risco. A gravidez deve ser contra-indicada em pacientes com SAF e hipertensão pulmonar, hipertensão arterial não controlada e com eventos trombóticos recentes (< 6 meses)(SANTOS, 2014)

Mulheres com pré-eclâmpsia apresentam quatro vezes mais chances de desenvolver hipertensão crônica, essa, por sua vez, aumenta em duas vezes o risco de tromboembolismo venoso, num intervalo de tempo de até quatorze anos após a gestação (CHANDIRAMANI; SHENNAN, 2008).

Assim, o diagnóstico dessa doença, depende do reconhecimento de suas manifestações clínicas trombóticas e/ou gestacionais, e da solicitação e interpretação adequada de testes laboratoriais para a síndrome (FUNKE et al., 2017) sendo necessário levar em consideração todos os fatores de risco para as manifestações clínicas devem ser levados em consideração(BERTOLACCINI et al., 2014).

3.2.2 Teste de coagulação

A necessidade de triagem se dá pela complexidade do anticoagulante lúpico, dessa forma, sua presença não pode ser excluída pelo resultado negativo de um único teste, nessa fase é realizada uma pesquisa desse anticorpo utilizando dois testes que abordam diferentes conceitos para aumentar a confiabilidade nesta etapa (PENGO et al., 2009;HENRY, 2012), esse ensaio serve para identificar se há aumento no tempo de coagulação (BERTOLACCINI et al., 2014).

O TP avalia a via extrínseca e comum da coagulação (figura 5), avalia a integridade dos fatores VII, V, II, e X. O teste consiste na adição do fator tecidual (tromboplastina) seguida da determinação do tempo de coagulação. O fator tecidual ativa o fator VII, ativa a via extrínseca e forma o complexo protrombinase ancorado pela tromboplastina, que culmina na geração de trombina. Esta atua na molécula do fibrinogênio, formando a fibrina, que será estabilizada pelo fator XIII. O TTPA faz parte dos testes de triagem da coagulação, ele atua nos fatores das vias intrínseca e

comum da coagulação (figura5), identificando deficiências dos fatores VIII, IX, XI e XII, precalicreína e cininogênio de alto peso molecular (SARAIVA, 2010). O veneno de Russel ativa o fator X da amostra, desencadeando a formação de coágulo (SIMÕES, 2010).

A presença de anticoagulante lúpico aumenta o tempo de coagulação *in vitro*, porém, *in vivo* tem efeito coagulante, estimulando a formação de trombos. A detecção deste anticoagulante é realizada por meio de ensaios que testam o tempo de coagulação (LEVY, 2011).

A procura por anticoagulantes lúpicos (Quadro 1) deve ser praticada em três fases contínuas que são (1) teste inicial ou triagem caso positivo (2) se sucederá a mistura (3) correção/neutralização (DEVREESE; HOYLAERTS, 2010; HENRY, 2012). O ensaio de mistura é realizado para excluir a possibilidade de que o prolongamento seja devido a uma deficiência de fator de coagulação (BERTOLACCINI et al., 2014).

O princípio que rege a mistura leva em consideração o efeito anticoagulante dos antifosfolípidios, *in vitro*, que é causado pela competição entre o complexo de anticorpos antifosfolípidos, a proteína β 2GPI e os fatores de ligação para a fosfatidilserina. No organismo, o complexo anticorpo antifosfolípido, é dirigido para a fosfatidilserina, presente em células trofoblásticas (WEILER, 2008) o teste de confirmação identifica se a inibição se dá pela presença de fosfolípidios, neutralizando o prolongamento com fosfolípidos extras (BERTOLACCINI et al., 2014).

Quadro 1 – Procedimento do exame de coagulação

| | |
|-----------------------------|---|
| Coleta de sangue | Deve ser realizada com 0,109 de citrato de sódio na proporção 9:1, sofrer centrifugação dupla para obter plaquetas pobres em plasma, deve ser rapidamente congelada a no mínimo 70º, e esquentada em banho maria até chegar a 35º graus e misturar. |
| Procedimento | Utiliza o tempo de trombina, anti-Xa, fator específico de coagulação quando há histórico clínico de sangramento. Testes de rastreio, mistura e confirmação. |
| Escolha de testes | Dois testes com princípios diferentes, primeiro teste: dRVVT, segundo teste TTPA. |
| Teste de rastreio | Valor normalizado como positivo, passa para a próxima etapa; |
| Teste de mistura | Soro do paciente com soro sem alterações (1:1) Positivo ou índice de anticoagulante circulante. |
| Teste de comprovação | Inclusão de teste de rastreio de fosfolipídios com valor de corte com correção ou relação AL com resultado normalizado expresso. |

Fonte: Damige et al. (2016)

Um fraco resultado de anticoagulante lúpico deve ser considerado positivo ao tomar decisões clínicas, no entanto, o AL pode ser identificado no plasma de pacientes com antagonistas da vitamina K, sob certas condições, a detecção de AL em plasma contendo anticoagulantes orais diretos, não é possível, por ensaios regulares (BERTOLACCINI et al., 2014), assim se recomenda um cuidado especial para identificar o momento de coleta mais indicado, aumentando a probabilidade de obter uma amostra representativa e uma interpretação adequada nessas

circunstâncias (FUNKE et al., 2017), é necessário ter muito cuidado ao manipular e preparar a amostra de plasma, além disso, esse ensaio possui uma metodologia laboratorial complexa (DEVREESE; HOYLAERTS, 2009).

3.2.3 Ensaio de imunoadsorção enzimática

O procedimento básico desse ensaio é (1) fixação do antígeno a um suporte sólido onde o anticorpo é adicionado para reagir (2) em seguida um anticorpo secundário ligado a uma enzima é adicionado (3) é realizada lavagens para a visualização da reação positiva com a adição do substrato da enzima e uma substância corante (BANZATO, 2016).

A cardiolipina é detectada exclusivamente pela união de anticorpos ao complexo de anticorpos revestido a uma placa de Elisa (LAAT; GROOT, 2010). O imunoensaio para detecção da anticardiolipina é o que apresenta maior sensibilidade, apesar disso, possui pouca especificidade (SUH-LAILAM, 2012). A positividade do anticorpo anticardiolipina (aCL) do isotipo IgG e / ou IgM se dá quando no soro ou plasma esteja presente em título médio ou alto classificado em títulos moderados (> 40) a altos (> 80), ou em mais que 99% dos controles, em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medidas por um ELISA normalizado (DANOWSKI et al., 2013).

3.2.4 Diagnóstico laboratorial

Os pacientes com SAF costumam ser classificados em pacientes de acordo com os tipos de anticorpos presentes como pode ser visto no quadro 2 (MIYAKIS et al., 2006), dessa forma são utilizados exames baseados em formação de coágulos para detectar os anticoagulantes lúpicos, enquanto na identificação da anticardiolipina e nos anticorpos anti β 2GPI é utilizado, elisa que consiste num ensaio imunoabsorvente (A SANGLE; SMOCK, 2011).

Quadro 2- Classes e principais fosfolipídios

| | |
|--|--|
| Fosfolipídios aniônicos | Cardiolipina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol |
| Fosfolipídios neutros | Fosfatidilcolina |
| Fosfolipídios dipolares iônicos | Fosfatidiletanolamina |
| Proteínas de ligação fosfolipídicas | β 2GPI, protrombina, anexina V, proteína C, proteína S, quininogênios de baixo / alto peso molecular, outras |

Fonte: Khamashta, Sciascia e Bertolaccini et al (2014)

3.3 Tratamento

O índice de mortalidade obstétrica nas grávidas com SAF pode chegar a 90% na ausência de tratamento adequado comprovando a importância do diagnóstico, acompanhamento e utilização (GEORGE; ERKAN, 2009).

O tratamento da SAF (figura 6) é conflituoso, dado que, qualquer decisão no tratamento, se depara com o perigo de tornar a capacidade antitrombótica excessiva ou reduzida, trazendo consigo vários efeitos adversos (DANOWSKI et al., 2013).

Ele é indicado apenas em duas ocasiões, quando realizado diagnóstico da síndrome antifosfolípide, onde o paciente receberá medicação anticoagulante por longo prazo, ou quando positivo em títulos moderados a elevados e persistentemente positivos (após 6 a 12 semanas continuar positivos) em pacientes com lúpus, onde será oferecido ao paciente o uso de AAS infantil (LEVY, 2011).

O esquema terapêutico (mostrado na figura 5) é baseado principalmente no tratamento de alto risco médico-obstétrico que é feito com a combinação de aspirina com heparina de baixo peso molecular (SANTOS, 2014, MIYAKIS et al., 2006).

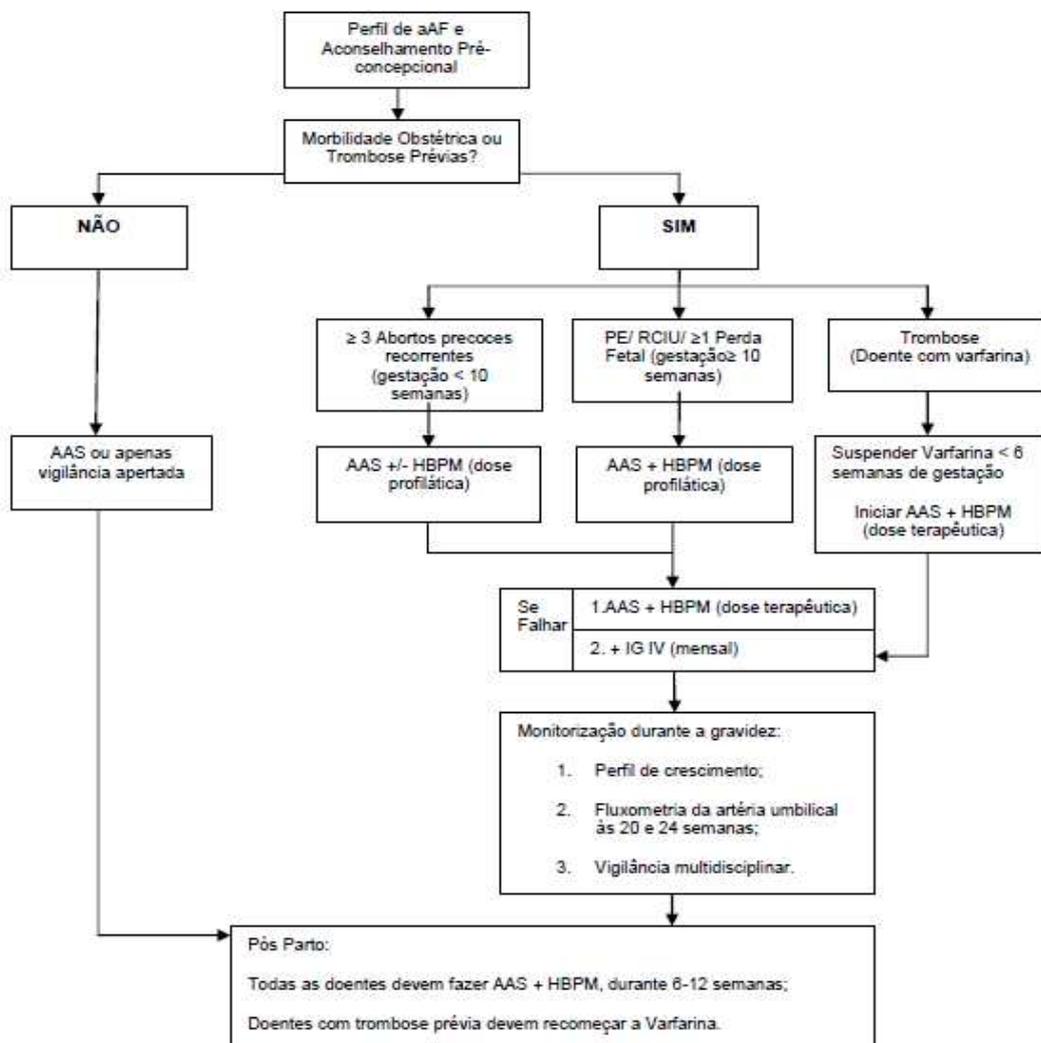
Os pontos negativos da utilização de todas as heparinas são quanto sua utilização por longos períodos de tempo, que pode causar osteopenia e deficiência plaquetária (trombocitopenia), outro ponto a ser considerado é que não foi encontrada diferença na taxas de nascimento entre o tratamento com baixo peso molecular heparina associada à aspirina o aspirina isolada (LASKIN et al., 2009).

A prevenção de aborto em pacientes com SAF é realizado somente com a utilização de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, nos EUA e na Europa, devido ao risco de má-formação fetal pela varfarina. No Brasil, assim como em outros países, é feita conversão para varfarina após o primeiro trimestre de gestação (MERASHLI et al., 2015), podendo ser utilizada na gravidez, como uma alternativa à heparina depois que o desenvolvimento embrionário já estiver sido concluído (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2007).

A heparina não pode ser utilizada oralmente, por ser inativada no intestino, não existem muitos estudos que possam assegurar a segurança e eficácia do seu uso durante o período gestacional (SANTOS,2014).

Outro ponto a se considerar é a contra indicação de utilização de anticoagulantes orais nas diretrizes para pacientes gestantes com SAF, e antecedente de trombose, tendo em vista que sua utilização nessa população não foi adequadamente estudada (DANOWSKI et al., 2013).

Figura 6: Esquema de tratamento da Síndrome antifosfolípide na gravidez



Fonte: Adaptação Tuthill e Khamashta (2009)

Várias novas abordagens terapêuticas potenciais para síndrome antifosfolípide estão surgindo, como, medicação combinada de antiagregantes através da utilização de baixa dose de aspirina associada clopidogrel ou dipyridamol. Drogas que atuam como antifatores orais Xa, como a rivaroxabana e apixabana (MERASHLI et al., 2015), hidroxicloroquina (HCQ), estatinas, inibidores de células B, inibidores do complemento, bloqueio de receptores de B2GPI/antifosfolipídios em células alvo e inibidores do fator tecidual (RUIZ-IRASTORZA et al., 2010; MERASHLI et al., 2015).

Inibidores diretos da trombina, por exemplo, a dabigatrana. Também serão utilizadas as estatinas, que atuam na SAF obstétrica inibindo mediadores inflamatórios (ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017) são fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose, principalmente fluvastatina e rosuvastatina (MERASHLI et al., 2015). Hidroxicloroquina(HCQ) a hidroxicloroquina é uma medicação antimalárica e anti reumática, também é um tratamento em potencial adicional para esta síndrome (SANTOS, 2014;MERASHLI et al., 2015),foi mostrado que ela restaura algumas funções biológicas defeituosas induzidas por anticorpos antifosfolípides em trofoblastos (MERONI, 2016).

Depletors de células B (rituximab) também são utilizados. Uma ótima alternativa, levando em conta o custo e a administração oral, são os cumarínicos. Estes são antagonistas orais, antagonistas da vitamina K, atuam inibindo a síntese dos fatores de coagulação, no entanto, são teratogênicos quando utilizados no primeiro trimestre, podendo ser utilizado entre a 13ª e a 36ª semana de gestação e exigem controle pelo índice internacional de normatização (SANTOS, 2014). O INR é um método de calibração do tempo de protrombina, sendo realizado utilizando coagulômetros com amostra de o sangue venoso, é necessário normatizar o resultado de TP, entre os diferentes laboratórios clínicos, diminuindo sua variação entre laboratórios (ARAÚJO; DOMINGUES; VAN BELLEN, 2014).

Em todas as mulheres com anticorpos antifosfolípides positivos, independente da presença de episódios de trombose, é altamente contra indicado o uso de anticoncepcionais combinados, ou terapia de reposição hormonal, trombozes arteriais ou venosas serão tratadas com anticoagulante, como a varfarina ou heparinas não fracionada e de baixo peso molecular, o tratamento é utilizado por toda a vida e o alvo terapêutico é determinado pelo INR (MERASHLI et al., 2015).

Um grande desafio em relação à obstetrícia, é que, o tratamento de eventos obstétricos relacionados à antifosfolipídios não é apoiado por resultados consistentes de estudos bem planejados (BERTOLACCINI et al., 2014).

4 METODOLOGIA

4.2 População de estudo

Através da análise de estudos relacionados foram contatados de artigos analisados, 1557 pacientes grávidas diagnósticas com síndrome antifosfolípide clássica, com média de idade de 31 anos. Na qual a foi realizada a média a partir dos estudos selecionados.

4.3 Metodologia aplicada

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. Os bancos de dados utilizados foram periódicos como *Scielo, Pubmed, Bvs*- biblioteca virtual em saúde , *saúde baseada em evidência, portal do capes, comitês internacionais e nacionais de saúde, livros e dissertações*.

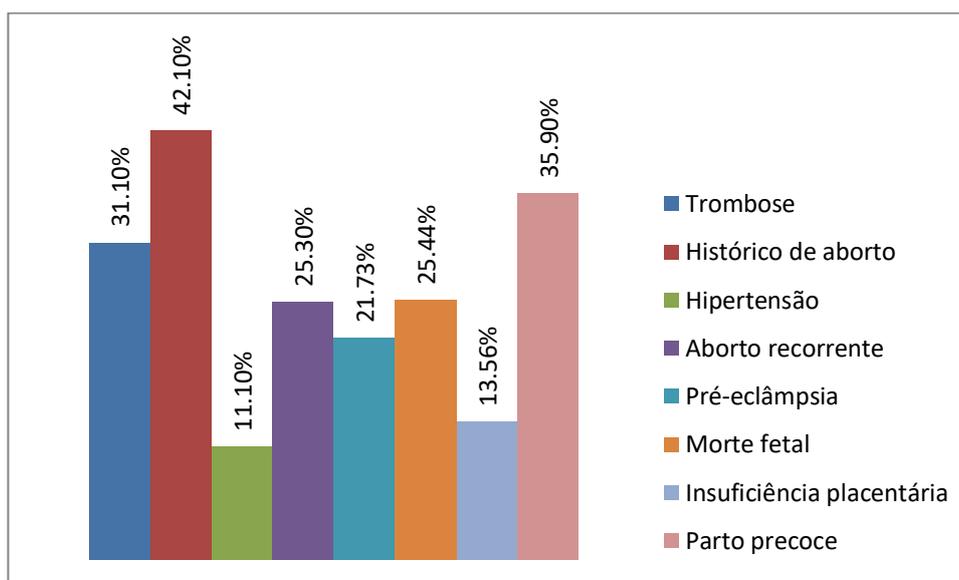
Foram utilizados artigos entre 2005 e 2018, na língua espanhola, inglesa e portuguesa. Os descritores utilizados foram: síndrome antifosfolípide na gravidez, trombofilia adquirida, aborto de repetição, anticorpos antifosfolípidos, evidenciando o anticorpo anticardiolipina, anti β 2GP1 e anticoagulante lúpico. Os portais acadêmicos utilizados e os critérios de classificação constam na tabela abaixo.

| Portais acadêmicos | Total pesquisado | Artigos selecionados | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------|------------------|----------------------|------|------|------|------|------|------|
| Bvs | 8 | 4 | 1 | 1 | - | 1 | - | 1 |
| Capes | 1 | 1 | - | 1 | - | - | - | - |
| Pubmed | 3 | 1 | - | - | - | - | - | 1 |
| Scielo | 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| Science Direct | 7 | 2 | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Total | 22 | 8 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 |

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A idade dos pacientes foi representada em relação à média (tabela 1), onde foram observados que não houve grandes alterações nas faixas etárias com: 36 anos Soh et al.(2013), na faixa de 35,6 anos em Matsuk et al. (2014).Lockschin et al. (2012), Latino et al.(2017) e Bowman et al. (2015) apresentaram idades iguais foram de 32 anos. Bouvier et al. (2013) as pacientes tinham cerca de 29 anos, 27,8 anos Saccone et al. (2017) e 27 anos Mekinian et al. (2017) apresentando intervalos de idade semelhantes. Nesse estudo foi feita uma média da idade das pacientes a partir dos artigos selecionados foi realizada a média das pacientes com a síndrome antifosfolípídica obstétrica, elas tinham cerca de 31 anos, sendo a menor idade de 28 anos e a maior 36 anos.

Gráfico 1- Manifestações características da parte obstétrica da SAF obstétrica e hipertensão



No gráfico consta a media de manifestações apresentadas pelos autores estudados neste trabalho os resultados utilizados foram obtidos através do quadro na tabela 1.

A condição mais associada às pacientes com SAF obstétrica no presente estudo foi à presença de aborto prévio (42,1%), em seguida parto precoce (35,9%), trombose (31,1%), morte fetal esteve presente em (25,44%), aborto recorrente (25,3%), pré-eclâmpsia (21,73%), e as menos encontradas foram insuficiência placentária (13,56%),havendo menor apresentaçõa na hipertensão (11,1%) (Gráfico 1)

Em relação à SAF obstétrica concomitante com outras enfermidades a trombose esteve presente em 68% das pacientes estudadas em Mekinian et al. (2017) e em Lockschin et al.(2012),53,57% . Em Saccone et al. (2017) manifestou se 22,5% das pacientes. Já em Matsuk et al.(2014) e Latino et al.(2017) depararam se com valores, respectivamente de 7% e 4,7%. A média geral de acordo com o apresentado no gráfico 1 foi de 31,1% indicando que há relação entre a SAF gestacional e a trombose, apenas Matsuk et al.(2014) e Latino et al.(2017) não confirmaram essa teoria.

A hipertensão ocorreu em 21,4% dos casos em Lockschin et al.(2012), já em Matsuk et al.(2014) ocorreu em 13,3% das pacientes. Em Soh et al.(2013) apresentou se em 9,6%, Mekinian et al. (2017) em 8% e emBouvier et al. (2013) foi encontrado 3,2%, a média geral foi de 11, 10% não indicando alta relação mostrando pouca associaçãoentre essas doenças (Gráfico 1).

Com relação as manifestações características da parte obstétrica da SAF obstétrica, pré-eclâmpsia foi identificada principalmente no estudo de Saccone et al. (2017) em 68% das pacientes com a síndrome antifosfolípide obstétrica. Houve uma queda significativa para o seguinte que foi Lockschin et al.(2012) com 21,42%, e um declínio ainda maior em Latino et al.(2017) 16%, Mekinian et al. (2017) 10%, Soh et al.(2013) 9,6%, e Bouvier et al.(2013) com 5,4% (gráfico 1). A média geral desse evento no atual ensaio foi de 21,73% (Gráfico 1).

Abortos anteriores foram encontrados em 75% dos casos de Lockschin et al.(2012), esteve presente em 71% Mekinian et al. (2017). Em Saccone et al. (2017) manifestou se em 66,15% e em 56,2% de Soh et al.(2013). Latino et al. (2017) 31% das pacientes sofreram abortos prévios, entretanto em Bowman et al.(2015) foram identificadas em 21%, em Bouvier et al. (2013) apresentou se em 9,5% . Apenas em 7% das pacientes de Matsuk et al.(2014) esse episódio ocorreu. A média de todos os estudos foi de 42% sendo superior a encontrada na literatura (SANTOS, 2014).

Parto prematuro segundoLockschin et al.(2012) esteve ligado a 57,14% dos casos, já Latino et al.(2017) foi encontrada 42,4% das enfermas e emMatsuk et al.(2014) ocorreu em 40%. No entanto a partir de houve redução nesses valores

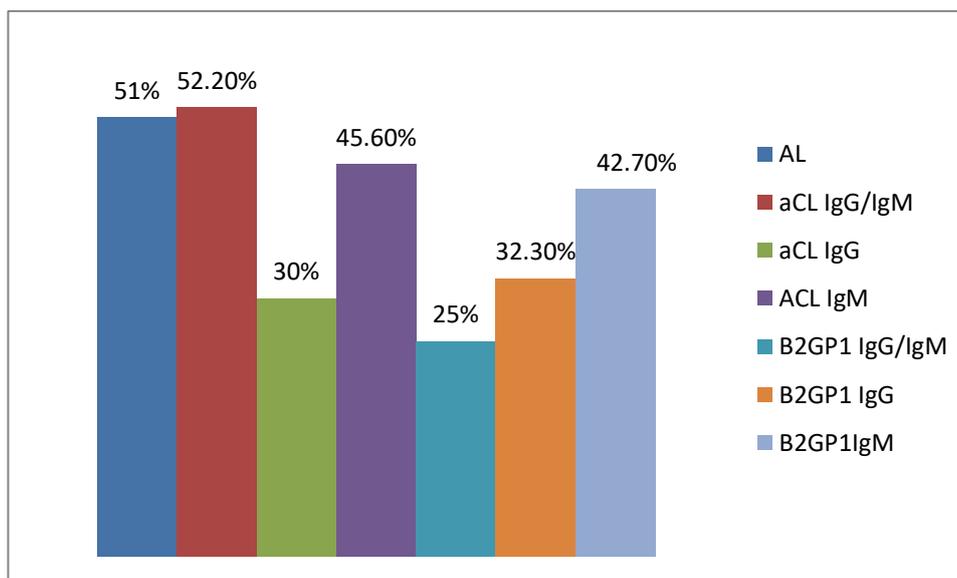
com Mekinian et al. (2017) apresentando 22,5%, Soh et al. (2013) 17,8%. A média entre todos os autores foi de 35,9% (Gráfico 1).

Insuficiência placentária (Gráfico 1) Saconne et al. (2017) associou a 20,8% dos casos, em Lockschin et al. (2012) esteve presente em 14,28%, Matsuk et al. (2014) em 13,3% dos casos e em Bouvier et al. (2013) em 12,5%, no entanto em Soh et al. (2013), havendo retraimento entre os valores anteriores estado presente em 6,8%, a média encontrada nesse estudo foi de 13,56%.

Morte fetal ocorreu em 50% das pacientes estudadas por Lockschin et al. (2012) e em proporção semelhante em Latino et al. (2017) com 46,2%. Saconne et al. (2017) em 26%, e em Bowman et al. (2015) mostrou taxa de 15,7%, sendo similar a Soh et al. (2013) apresentando 13,6%, em Bouvier et al. (2013) a taxa foi insignificante aparecendo em 1,2% apenas. A média de todas as gestantes estudadas foi de 25,44% (Gráfico 1).

Entre os estudos a taxa de abortos recorrentes a taxa correspondente a Lockschin et al. (2012) foi de 53,57%. Já em Latino et al. (2017) foi 31%, Mekinian et al. (2017) 30%, Soh et al. (2013) 26%, estes apresentaram valores semelhantes. Bowman et al. (2015) com 21% houve pouco decaimento, entretanto em Bouvier et al. (2013) houve redução significativa sendo encontrada em 9,5%. A média encontrada foi de 25%, Salmon, Girardi e Lockshin (2007) afirmaram que aproximadamente um quarto das mulheres que sofrem abortos recorrentes tem SAF, esse número levando em consideração que abortos recorrentes estiveram presentes em 25% das pacientes estudadas (SALMON; GIRARDI; LOCKSHIN, 2007). Uma limitação desse estudo é que as características clínicas e a hipertensão não puderam ser estudadas separadamente pois os autores não especificam quantas pacientes possuem mais de um sintoma (aborto prévio, parto precoce, trombose, morte fetal esteve presente em aborto recorrente, pré-eclâmpsia, insuficiência placentária), assim, as pacientes síndrome antifosfolípides podem possuir mais de uma queixa associada ao quadro clínico, não sendo possível identificar a predominância destas doenças isoladamente.

Gráfico 2 - Distribuição de anticorpos com positividade única



Segundo análise de dados do gráfico 2, o anticorpo contra fosfolípido mais encontrado foi a anticardiolipina IgG/IgM (52,2%), em segundo lugar foi encontrado o anticoagulante lúpico (51%), seguido da anticardiolipina IgM (45,6%). Tanto o anticorpo anticardiolipina IgG, como o IgM (aCL) foram claramente relacionados às perdas fetais recorrentes antes de 24 semanas de gestação (RUIZ-IRASTORZA; KHAMASHTA, 2007). O nível de anticorpos anticardiolipina IgM foi significativamente maior no grupo pré-eclâmptico, com um nível de significância de 95%, indicando anticorpos anticardiolipina na patogênese da pré-eclâmpsia como provável marcador sorológico inicial (PEREIRA et al., 2015). Foi relatada uma associação entre aCL IgG (incluindo de baixa a moderada) em 153 abortos recorrentes ocorrendo com menos de 13 semanas de idade gestacional (OPATRNY.,2006)

O anticoagulante lúpico esteve presente em 51% sendo apoiado por Lockschin et al.(2012), Soh et al. (2013), Latino et al.(2017), Mekinian et al. (2017), Bouvier et al., 2013) porém esse valor pode ter sofrido influência em Bowman et al.(2015)(tabela2) onde não foi encontrado nenhum anticorpo anticoagulante, pode ter se dado, pois, a utilização de anticoagulante pelas pacientes, pode ter afetado a detecção desse antifosfolípido, Saccone et al. (2017) também detectou baixos valores de anticoagulante lúpico.

Ele foi definido como o principal preditor de resultado adverso da gravidez após 12 semanas de gestação em gravidezes associadas AFL (LOCKSHIN et al.,

2012), sua presença associada a anticorpos anticardiolipina (aCL) e anti β 2 glicoproteína I (anti β 2GPI) está fortemente associada à trombose e à morbidade da gravidez, como geralmente é encontrado associado a outros antifosfolipídios o significado clínico do AL isolado é um achado incomum e controverso (HOXHA et al., 2017).

O β 2GP1 IgM também esteve ligado 42,7% mostrando alta associação com resultados adversos de gravidez podendo ser explicada pela alta afinidade entre ela e a anticardiolipina (SOLIGO, 2017). Os menos encontrados foram a β 2GP1 IgG isolada e β 2GP1 IgG/IgM e anticardiolipina IgG.

É interessante ressaltar que o anticoagulante lúpico só tem efeito coagulante quando ligado a β 2GP1 (LEVY, 2011) embora outras proteínas de coagulação, incluindo a protrombina, possam ser alvos para anticorpos do tipo anticoagulante lúpico (ARACHCHILLAGE; GREAVES, 2014).

Anticardiolipina IgG/IgM associada a anticoagulante lúpico foi relacionada a média de 31,6%; (quadro 2), a associação de anticardiolipina IgM com AL, anticardiolipina IgM e β 2GP1 IgM e β 2GP1 IgG/anticardiolipina IgG foram encontrados em apenas um estudo apresentando valores de 75%, 15,8% e 12% respectivamente, assim indica se mais estudos sobre a associação entre anticardiolipina IgM e β 2GP1, indicando alta relevância no diagnóstico.

Mulheres com síndrome antifosfolipídica têm probabilidade aumentada de sofrer complicações quando há mais de um anticorpo antifosfolípide presente, apesar da terapia com aspirina em baixas doses e heparina profilática de baixo peso molecular, a chance de um uma mulher triplo positivo dar à luz a um bebê nascido vivo é de apenas 30% para mulheres triplas positivas (SACCONE et al., 2017).

O anticorpo anticardiolipina e o anticoagulante lúpico são fatores trombofílicos adquiridos, sendo consideradas as categorias de positivo e negativo como resultado (SOLIGO, 2017). Na rotina, é fundamental se realizar a investigação laboratorial da SAF em pacientes que já estejam em tratamento com anticoagulantes sejam orais ou parenterais, nessas conjunturas, pode haver obstáculos para o

correto diagnóstico do AL, no entanto, não é esperada interferência considerável nos testes de ACL e anti β 2GPI utilizando o elisa (LEVY, 2011).

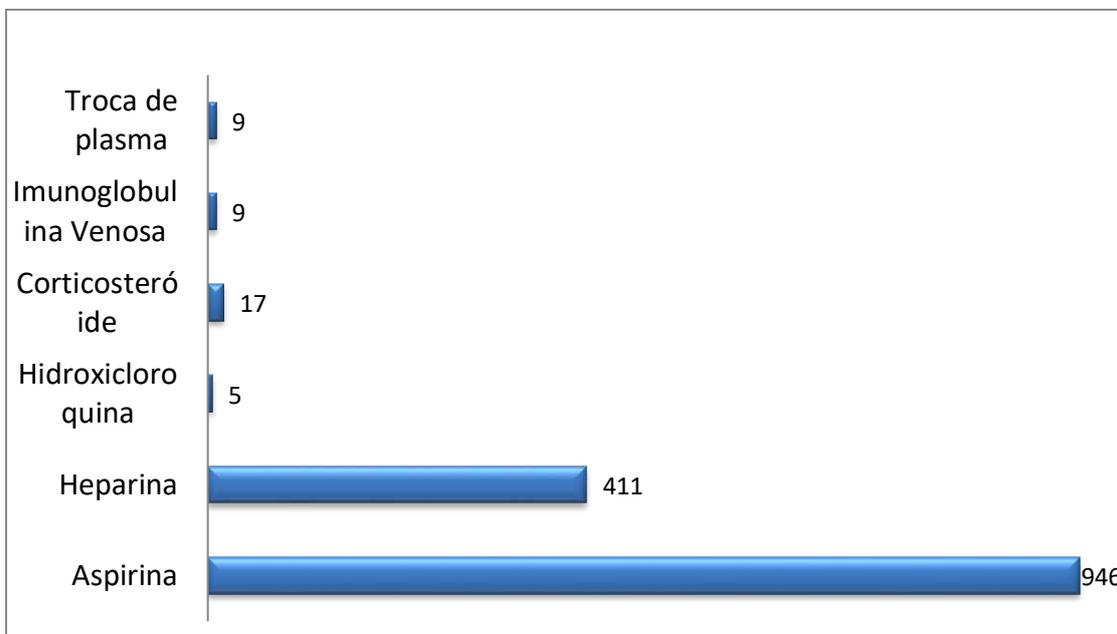
A identificação de anticorpos antifosfolípidios esteve ligada a 13% das pacientes com perda fetal e história de aborto (FIGUEIRO-FILHO; OLIVEIRA, 2007). Vários estudos mostram associação entre antifosfolípidios e abortos recorrentes (BERTOLACCINI et al., 2014).

O laudo positivo para um dos anticorpos antifosfolípidios não indica que obrigatoriamente a mulher irá sofrer um resultado adverso de gravidez, pois, muitas mulheres com antifosfolípidios podem levar gestação normais (LOCKSHIN et al., 2012), assim nem todos os indivíduos com anticorpos antifosfolípidios em seu plasma sofrem de trombose e / ou morbidade gestacional (LAAT; GROOT, 2010). A presença de anticorpos antifosfolípidios em um paciente pode preceder a ocorrência de sintomas clínicos, e um paciente pode ser positivo por um período de tempo sem que uma manifestação clínica ocorra (DEVREESE; HOYLAERTS., 2010) , no entanto, foi observado que a presença de antifosfolípidios indica aumento de probabilidade de ocorrência de novos episódios de trombose recorrente Levy, Jesús e Jesús (2010).

A abordagem mais adequada para o diagnóstico é considerar que um título de anticorpos mais elevado, significa um risco mais elevado. A significância de um resultado de AFL baixo positivo depende de todo o perfil de risco do paciente para uma dada manifestação clínica. Por exemplo, um teste de baixo positivo pode apresentar um risco maior em uma gestante mais velha do que em uma mais jovem. Interpretar certos valores numéricos como níveis baixos ou médios de anticorpos aPL pode representar risco de erros de interpretação: superestimando a significância de um valor “baixo positivo” ou subestimando-o (BERTOLACCINI et al., 2014), dessa forma o termo “falso positivo” pode não ser aplicável aos ensaios de antifosfolípidios, pois ainda não há evidências para determinar se eles são decorrentes da combinação de autoanticorpos naturais, temporários, induzido por infecção induzida por anticorpos, anticorpos patológicos reais ou a combinação desses cenários ou de uma associação desses fatores (BERTOLACCINI et al., 2014). Assim os ensaios para detectar esses anticorpos têm muitas armadilhas;

portanto, não sabemos quando devemos considerar um resultado positivo (LAAT; GROOT, 2010). Perdas fetais e tratamento

Gráfico 3 – Tratamentos utilizados



(Gráfico 3) O medicamento mais utilizado foi a heparina de baixo peso molecular como mostra Soh et al.(2013) com 1011 pacientes, em seguida a aspirina sendo utilizada por 946, estão inclusos nesses valores as associações entre ambos, que é o esquema de tratamento mais utilizado, no entanto, um crescente corpo de evidência afirma a utilização de HBPM não é benéfica no tratamento de perdas fetais de repetição na SAF (LASKIN et al., 2009).

Sob o mesmo tratamento, pacientes com antecedente de abortos precoces tiveram desfechos diferentes das com perdas fetais tardias, mostrando maior número de partos prematuros e neonatos abaixo do peso (BRAMHAM et al., 2009).

A utilização de aspirina (75-100mg/dia) em pacientes grávidas utilizando heparina durante a gestação e após seis semanas durante o parto levou a redução de eventos trombofílicos 3,3%, porém em presença de dois ou mais anticorpos antifosfolípidos (independente do tipo) chegou a 4,6% ao ano (LEFÈVRE et al., 2011).

Pacientes com SAF apenas obstétrica, por precaução, devem fazer uso apenas de aspirina em baixas doses a longo prazo, visando à redução de eventos trombóticos, principalmente arteriais (DANOWSKI et al., 2013), em contrapartida, pacientes gestantes com SAF e trombose prévia devem manter dose preventiva e não profilática de heparina de baixo peso molecular associada à aspirina durante a gestação devido ao elevado risco de novos eventos tromboembólicos nesse período. Apesar da ausência de evidência científica de boa qualidade, é indicado levando em consideração séries e relatos de caso e experiência pessoal, também é importante acrescentar que a varfarina passa a ser uma opção viável depois da décima terceira semana de gestação (DANOWSKI et al., 2013).

Tabela 1: Nascidos vivos

| Casos | Com tratamento | Sem tratamento |
|------------------------|----------------|----------------|
| Latino et al. (2017) | 83% | 16,9% |
| Proietta et al.(2014) | 88% | - |
| Mekinian et al. (2017) | - | 26% |
| Média | 85% | 22% |

Nas gravidezes de pacientes com SAF sem tratamento Latino et al. (2017) obteve 16,9% de nascidos vivos, Mekinian et al. (2017) 26%, a média de nascidos vivos sem tratamento (tabela 2 acima) foi de 22%, sendo muito inferior as pacientes sem tratamento.

Foi mostrado que o tratamento quando realizado tratamento aumenta em muito a quantidade de nascidos vivos como mostrado por Latino et al. (2017) com 83% de nascidos vivos, Proietta et al.(2014) com 88%, a média de nascidos vivos (tabela acima) foi de 85%. Assim o tratamento aumenta em quase quatro vezes a taxa de nascidos vivos.

Foi confirmado que os resultados da gravidez para as mulheres com perda fetal tardia anterior, parto prematuro pré-eclâmpsia, insuficiência placentária estão associados com uma melhoria através da utilização de aspirina e heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante toda a gestação (ADAMS, 2008; BRAHAM ET AL. 2009)

Os resultados gestacionais com fetos nascidos vivos aumentam para 80% quando a terapia antitrombótica é iniciada, mas a falha em 20% a 30% dos casos, mesmo com o tratamento mais utilizado que consiste em aspirina em baixa dose com ou sem heparina (SANTOS, 2014).

De acordo com Levy, Jesús e Jesús (2010) mulheres que fazem uso de tratamento possuem entre cerca de 80% de eficácia, fazendo com que a maioria das pacientes dê a luz a um recém nascido com vida, em comparação que nessa mesma população sem tratamento essa taxa cai para apenas cerca de vinte por cento. No entanto, utilizando a mesma terapêutica, os desfechos em pacientes com histórico de aborto precoce são diferentes em comparação àquelas com perdas fetais tardias havendo maior número de partos prematuros e neonatos pequenos para a idade gestacional nas pacientes com antecedente de perdas fetais (BRAMHAM et al., 2009).

6 CONCLUSÃO

As pacientes avaliadas pelos artigos nesta revisão relataram queixas de aborto recorrente durante a anamnese. Apresentaram uma média de idade de 31 anos, e foi identificada uma forte relação entre histórico prévio de aborto, parto precoce, um quarto das pacientes apresentou aborto espontâneo recorrente. A condição mais associada, às pacientes com SAF obstétrica, no presente estudo foi à presença de aborto prévio (42,1%).

Os preditores laboratoriais mais associados à síndrome antifosfolípide obstétrica foram, o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina IgG/IgM, e a associação mais encontrada foi a de anticardiolipina IgM com AL, porém esse esteve presente em apenas um estudo. Sendo uma limitação desse estudo a falta de dados para associá-los.

O tratamento mais utilizado foi aspirina, podendo estar associado à aspirina, que é o tratamento preconizado apesar de existirem indícios que a HBPM não é benéfica para quadros de perdas fetais. A utilização de farmacoterapia aumentou em quatro vezes a taxa de nascidos, no entanto cerca de 30% das gestantes ainda sofrem efeitos adversos de que gravidez, o que indica a necessidade da utilização de medicamentos que influenciem em outros mecanismos de ação, com o intuito de aumentar a eficácia do tratamento. Em virtude dos fatos mencionados, é necessário que se faça estudos para complementar o perfil das pacientes dessa síndrome na gravidez.

REFERÊNCIAS

A SANGLE, N.; SMOCK, K. J. Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 135, n. 9, p.1092-1096, set. 2011.

ABRAHAMS, V. M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. **Thrombosis Research**, v. 124, n. 5, p.521-525, nov. 2009. Elsevier BV.

ABRAHAMS, V. M.; CHAMLEY, Lawrence W.; SALMON, Jane E. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy. **Arthritis & Rheumatology**, [s.l.], v. 69, n. 9, p.1710-1721, 18 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40136>.

ADAMS, M. Novel Considerations in the Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome: Involvement of the Tissue Factor Pathway of Blood Coagulation. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [s.l.], v. 34, n. 03, p.251-255, abr. 2008. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1082268>.

ARACHCHILLAGE, D. J.; GREAVES, M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. **British Journal Of Haematology**, v. 165, n. 5, p.609-617, 29 mar. 2014.

ARAÚJO, A. C. O.; DOMINGUES, R. B.; VAN BELLEN, B. Comparison between the conventional method and a portable device for determination of INR. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.88-93, abr. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.051>

BERTOLACCINI, M. L. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 13, n. 9, p.917-930, set. 2014.

BOWMAN, Z. S. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies and risk of subsequent adverse obstetric outcomes in women with prior pregnancy loss. **Journal Of Reproductive Immunology**, [s.l.], v. 107, p.59-63, fev. 2015.

BRAMHAM, K. et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. **Lupus**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.58-64, 6 nov. 2009. SAGE Publications.

<http://dx.doi.org/10.1177/0961203309347794>.

BRANCH, D. W.; GIBSON, M.; SILVER, R. M. Recurrent Miscarriage. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 363, n. 18, p.1740-1747, 28 out. 2010. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1005330>.

CABRERA, D. M. et al. Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en obstetricia. **Reumatología Clínica**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.30-36, jan. 2017.

CARVALHO, J. F. de. Anticorpos Antifosfolípidos. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/anticorpos-antifosfolipides/>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

CHANDIRAMANI, M.; SHENNAN, A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 20, n. 2, p.96-101, abr. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/gco.0b013e3282f7336d>.

DAMIGE, L. et al. Antiphospholipid Syndrome: **Practical manual**. [s.l.]: Stago, 2016. 74 p.

DANOWSKI, A. et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 53, n. 2, p.184-192, mar. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042013000200005>.

DEVREESE, K.; HOYLAERTS, M. F. Challenges in the Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 6, p.930-940, 1 abr. 2010.

DEVREESE, K.; HOYLAERTS, M. F. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. **European Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 83, n. 1, p.1-16, jul. 2009. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01243.x>.

EMMI, G. et al. An Approach to Differential Diagnosis of Antiphospholipid Antibody Syndrome and Related Conditions. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p.1-8, 2014. Hindawi Limited.

FAGUNDES, I. et al. Síndrome antifosfolípídica e morbidade gestacional. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, n. 3, p.179-188, jul. 2005.

FUNKE, A. et al. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípida na medicina vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 2, p.140-149, jun. 2017.

GEORGE, D.; ERKAN, D. Antiphospholipid Syndrome. **Progress In Cardiovascular Diseases**, v. 52, n. 2, p.115-125, set. 2009. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2009.06.005>.

GÓMEZ-PUERTA, J. A.; CERVERA, R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. **Journal Of Autoimmunity**, v. 48-49, p.20-25, fev. 2014.

GROOT, P. G. de; MEIJERS, J. C. M. β 2-Glycoprotein I: evolution, structure and function. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 9, n. 7, p.1275-1284, jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x>.

GROOT, P. G. de; URBANUS, R. T. The significance of autoantibodies against 2-glycoprotein I. **Blood**, v. 120, n. 2, p.266-274, 2 maio 2012. American Society of Hematology.

GROOT, P. G.; DERKSEN, R. H. W. M. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 3, n. 8, p.1854-1860, ago. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01359.x>.

HANLY, J.G.; Antiphospholipid syndrome: an overview. **Canadian Medical Association Journal**, v. 168, pp. 1675 – 1682, 2003.

HENRY, J. B.; Abordagem laboratorial do risco trombótico. In: HENRY, John Bernar. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry**. 21. ed. S.l: Manole, 2012.

HOXHA, A. et al. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.173-178, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.010>.

JAMEIL, N. et al. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. **International Journal Of Clinical And Experimental Pathology**, Arábia Saudita, v. 8, n. 3, p.3204-3209, mar. 2015.

KHAMASHTA, M. A.; SCIASCIA, S.; BERTOLACCINI, M. L. Anticardiolipin Antibodies. **Autoantibodies**, [s.l.], p.735-739, 2014. Elsevier.
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-56378-1.00087-3>

KITAORI, T et al. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. **Lupus**, [s.l.], v. 24, n. 14, p.1505-1519, 9 jul. 2015. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203315595128>.

LAAT, B. de et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of β_2 -glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. **Blood**, [s.l.], v. 109, n. 4, p.1490-1494, 15 fev. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-030148>.

LAAT, B. de; GROOT, P.G. de.; Autoantibodies Directed Against Domain I of Beta2-Glycoprotein I. **Current Rheumatology Reports**, v. 13, n. 1, p.70-76, 3 nov. 2010.

LASKIN, C. A. et al. Low Molecular Weight Heparin and Aspirin for Recurrent Pregnancy Loss: Results from the Randomized, Controlled HepASA Trial. **The Journal Of Rheumatology**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.279-287, 1 fev. 2009.
<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080763>.

LATINO, J. O. et al. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. **Lupus**, [s.l.], v. 26, n. 9, p.983-988, 7 fev. 2017. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203317692432>.

LEFÈVRE, G. et al. Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. **Lupus**, [s.l.], v. 20, n. 8, p.861-865, 5 maio 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310397080>.

LEVY, R.; JESÚS, G.; JESÚS, Nr. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. **Lupus**, v. 19, n. 4, p.457-459, 30 mar. 2010.

LEVY, R.A.; Síndrome Antifosfolípide. 2011. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/sindrome-antifosfolipide/>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

LOCKSHIN, M. D. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 64, n. 7, p.2311-2318, 26 jun. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/art.34402>.

MATTIA, E. et al. Clinical and laboratory characteristics of isolated lupus anticoagulants. **Thrombosis Research**, [s.l.], v. 165, p.51-53, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.03.008>.

MEKINIAN, A. et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 16, n. 7, p.730-734, jul. 2017.

MERASHLI, M. et al. Antiphospholipid syndrome: an update. **European Journal Of Clinical Investigation**, v. 45, n. 6, p.653-662, 24 abr. 2015.

MERONI, P. L. et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 7, n. 6, p.330-339, 10 maio 2011.

MERONI, P. L. Prevention & treatment of obstetrical complications in APS: Is hydroxychloroquine the Holy Grail we are looking for?. **Journal Of Autoimmunity**, [s.l.], v. 75, p.1-5, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.003>.

MESQUITA, H. L. de et al. Avaliação da agregação plaquetária em presença de anticorpos antifosfolípidos: anti- β 2GP1 e anticardiolipina. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 5, p.400-404, set. 2013.

MESTRE, RC. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidico en obstetricia: presentación de dos casos. **Rev Cubana Obstet Ginecol**, Ciudad de la Habana, v. 34, n. 1, abr. 2008.

MIYAKIS, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 4, n. 2, p.295-306, fev. 2006.

OPATRNY, L. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune. **The Journal Of Rheumatology**, [s.l.], v. 33, n. 11, p.214-221, set. 2006., Opatrny. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune. **The Journal Of Rheumatology**, [s.l.], v. 33, n. 11, p.214-221, set. 2006.

PENGO, V. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 7, n. 10, p.1737-1740, out. 2009.

PEREIRA, K. N. et al. Level of reactivity of IgM anticardiolipin antibodies in preeclampsia: a likely early serologic marker. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.287-297, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20150003>.

RAND J.H.; Wolgast L.R. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. p. 455-459. 2012.

RAND, J. et al. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. **Lupus**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.460-469, 30 mar. 2010

RUIZ-IRASTORZA, G.; KHAMASHTA, M. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. **Rheumatic Disease Clinics Of North America**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.287-297, maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2007.02.003>.

RUIZ-IRASTORZA, Guillermo et al. Antiphospholipid syndrome. **The Lancet**, [s.l.], v. 376, n. 9751, p.1498-1509, out. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60709-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60709-x).

SACCONI, G. et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, v. 216, n. 5, p.1-42, maio 2017.

SALMON, J.; GIRARDI, G.; LOCKSHIN, M. D. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.140-147, mar. 2007.

SANTOS, F. ACOMPANHAMENTO DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDEO (SAF) OBSTÉTRICA. **Revista Hupe**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 14, p.41-46, dez. 2014.

SANTOS, F. C. et al. Anticoagulaçãonagravidez. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 2, dez. 2015. ISSN 1983-2567. Disponível em: <<http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/18442>>. Acesso em: 01 abr. 2018. doi:<https://doi.org/10.12957/rhupe.2015.18442>.

SANTOS, M. E. dos. **MARCADORES DE TROMBOFILIA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**. 2010. 96 f. Tese (Doutorado) - Curso de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, 2010.

SARAIVA, Ana Suely Leite. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. [s.l.]: Ministério da Saúde, 2010. 84 p.

SILVA, J .E .P. da. **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE: ESTUDO CONTEMPORÂNEO DE UM TEMA RELACIONADO A DIVERSAS ESPECIALIDADES**. 2005. 74 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós-graduação em Laboratório Clínico II, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

SIMÕES, Anabela Marques Carvalho. **DESEMPENHO DE DOIS MÉTODOS DE DETECÇÃO DO ANTICOAGULANTE LÚPICO**. 2010. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Molecular e Celular, Universidade de Aveiro, Coimbra, 2010.

SOH, M. C. et al. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology*, [s.l.], v. 52, n. 9, p.1642-1647, 16 maio 2013.

SOLIGO, A. de G. e S. **PREVALÊNCIA DOS FATORES TROMBOFÍLICOS EM MULHERES COM INFERTILIDADE**. 2007. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

SUH-LAILAM, B. B., Cromar, A. APhL antibody ELISA as an alternative to anticardiolipin test for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.5, n.3, p.210–215.2012.

TANIMURA, K. et al. 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. **Blood**, v. 125, n.18, p.2835-2844, 2 mar. 2015.

TINCANI, A. et al. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. **Current Rheumatology Reports**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.70-76, fev. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-009-0010-8>.

TINCANI, A.; Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations – a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. **ThrombHaemost**, v.86, p.83-575. 2001.

TRIPODI, A. **Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants for patients on oral anticoagulant treatment.** Performance of dilute Russell viper venom test and silica clotting time in comparison with StaclotLA. **ThrombHaemost**, v.88, p.583-586. 2002.

VAN H.; VICTOR W. M. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. **Seminars In Immunopathology**, v. 34, n. 1, p.93-106, 4 ago. 2011.

VEGA-O.; MARIANO ET AL. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 52, n. 5, p.1545-1554, maio 2005. Wiley-Blackwell.

WEILER, H. Tracing the molecular pathogenesis of antiphospholipid syndrome. **Journal Of Clinical Investigation**, p.3453-3455, 18 set. 2008. American Society for Clinical Investigation.

WONG, R.C.; Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting. **Pathology**, v.36, p.8-63. 2004. BOUVIER, S. et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. **Blood**, [s.l.], v. 123, n. 3, p.404-413, 7 nov. 2013.

APÊNDICE

APÊNDICE A: Histórico das gestações das pacientes

| | N | Locais de Estudo | Idad (anc) | Trombos | Históric De abor | Hipertensãc | Aborto recorrent | Pré-eclâmpc | Morte Fetal | Insuficiênci placentári: | Parto precoc |
|-----------------------|-----|---------------------------------------|------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|--------------|--------------------------|--------------|
| Lockschin e al.(2012) | 28 | - | 30 | 15 (53,57%) | 21(75%) | 6(21,4%) | 15 (53,57%) | 6 (21,42%) | 14 (50%) | 4(14,28%) | 16 (57,14%) |
| Soh et al. (2013) | 73 | Clínica de medi obstétrica | 36 | - | 41(56,2%) | 7(9,6%) | 19(26%) | 7(9,6%) | 10 (13,6%) | 5(6,8%) | 13 (17,8%) |
| Matsuk et al.(2) | 15 | Centro de saúcd desenvolvime Infantil | 35,6 | 1(7%) | 1(7%) | 2(13,3%) | - | - | - | 2(13,3%) | 6(40%) |
| Latino et al (2017) | 10 | - | 32 30% | 5(4,7%) | 33(31%) | - | 33 (31%) | 17 (16%) | 49 (46,2%) | - | 45 (42,4%) |
| Saconne | 75 | - | 27, | 35(22,45%) | 265(66,1%) | - | 182 (24,3%) | 340(68%) | 190 (26,15%) | 320(20,8%) | - |
| Bowman et al (2015) | 19 | Hospital(queixa perca de gravic | 32 | - | 4(21%) | - | 4(21%) | - | 3 (15,7%) | - | - |
| Mekinian et al (2017) | 49 | - | 27 | 13(68%) | 35(71%) | 4(8%) | 15(30%) | 5(10%) | - | - | 11 (22,5%) |
| Bouvier et al (2013) | 51 | Departamento hematologiã | 29 | - | 49(9,5%) | 17(3,2%) | 49(9,5%) | 28(5,4%) | 6 (1,2%) | 65(12,5%) | - |
| Média | 155 | - | - | 31,1% | 42,10% | 11,1% | 25,3% | 21,73% | 25,44% | 13,56% | 35,9% |

-não encontrado no estudo

APÊNDICE B - presença de anticorpos antifosfolípidos encontrados nos ensaios

| | AL | aCL * | aCL IgG | ACL IgM | β2G P1* | β2G P1 IgG | β2G P1 IgM | aCL* e LA | aC Llg G e LA | aCLI gM e LA | AcllgM e β 2GP1 IgM | β2G P1* e aCL * | Tripla positivid ade |
|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-----------|---------------|--------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| Lockschin et al.(2012) | 25 (89%) | - | 9 (32%) | 24(86%) | - | 16(57%) | 21(75%) | 21(75%) | 9 (32%) | 21(75%) | - | - | - |
| Soh et al. (2013) | 46(63%) | - | 2(2,7%) | 2(2,7%) | - | - | - | 23(31,5%) | - | - | - | - | - |
| Saccone et al.(2017) | 54(72%) | 458(61%) | - | - | 128(17,1%) | - | - | - | - | - | - | 90(12%) | 20(2,7%) |
| Latino et al.(2017) | 64 (60,4%) | 46 (43,4%) | - | - | 35 (33,0%) | - | - | - | 19 (17,9%) | - | - | - | 14 (13,2%) |
| Bowman et al. (2015) | 0(0%) | - | - | 5(26,3%) | - | 1(5,2%) | 6(31,5%) | - | - | - | 3(15,8%) | - | - |
| Mekinian et al. (2017) | 36(76%) | - | 28(57,14%) | 20(40,8%) | - | 22(44,9%) | 12(24%) | - | 9,3 (45%) | - | - | - | - |
| Bouvier et al., (2013) | 319 (61,7%) | - | 244 (47,2%) | 372 (71,9%) | - | 114 (22,1%) | 210 (40,6%) | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|-------|---|---|---|----|
| Média | 51% | 52,2% | 30% | 45,6% | 25% | 32,3% | 42,7% | 53,2% | 31,6% | - | - | - | 8% |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|-------|---|---|---|----|

-não presente no ensaio, *subtipo IgM e IgG

APÊNDICE C - Positividade única de anticorpos

| Positividade única | |
|----------------------------|---|
| Anticoagulante lúpico | Presente em 89% Lockschin et al.(2012), 76% Mekinian et al. (2017), (bouvier et al., 2013) 61,7%, Soh et al. (2013) 63%, Latino et al.(2017) 60,4%, Saccone et al.(2017) 7,2%, Bowman et al. (2015) não foi encontrado em nenhuma paciente. |
| Anticardiolipina IgG e IgM | 61% em Saccone et al.(2017) e 43,4% de Latino et al. (2017) |
| Anticardiolipina IgM | Mais encontrada em Lockschin et al.(2012) em 86%, Mekinian et al. (2017) 40%, Bowman et al. (2015) 26,3% e em apenas 2,7%% de Soh et al. (2013). |
| Anticardiolipina IgG | Presente Mekinian et al. (2017) 57,14%, (BOUVIER et al., 2013) 47,2%, Lockschin et al.(2012) em 32% e em apenas 2,7% de Soh et al. (2013). |
| β2glicoproteína IgG e IgM | Latino et al.(2017) 33%, Saccone et al.(2017) 17%. β2GP1 IgG Lockschin et al.(2012) 71%, Bowman et al. (2015) 31,5%, (BOUVIER et al., 2013) 40,6%, Mekinian et al. (2017) 24%, |
| β2GP1 IgG | Lockschin et al.(2012) 57%, Mekinian et al. (2017) em 24%, (BOUVIER et al., 2013) 22,1%, Bowman et al. (2015) 31,5%. |
| β2GP1 IgM | Lockschin et al.(2012) 75%, Soh et al. (2013) 31,5% |

APÊNDICE D - Anticorpos encontrados em associação

| Associação de anticorpos |
|---|
| aCL IgG/IgM associado a anticoagulante lúpico Lockschin et al.(2012), 75%, Soh et al. (2013) 31,5% média de 31,6%; |
| (aCL IgM/LA), (aCL IgM/ β2GP1 IgM), (β2GP1/aCL ambos com sub/tipo IgG/ IgM) com 75%, 15,8% e 12% respectivamente foram encontrados em apenas um estudo; |
| Tripla positividade foi encontrada Saccone et al.(2017) 2,7%, Latino et al. (2017) 13,2%, média de 8%. |

APÊNDICE E - Tipos de tratamento realizados as pacientes estudadas

| Autores | Aspirina | HBPM | Hidroxicloroquina | Corticosteróide | Imunoglobuli na venosa (IVIg) | Troca de plasma |
|------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| Soh et al.(2013) | 1 | 71 | * | * | - | - |
| Lockschin et al.(2012) | 14(49%) | 20(90%) | 5(17,5%) | 2(7%) | - | - |
| Kitaori et al. (2015) | 15 | 15 | - | 9 | 9 | 9 |
| Saccone et al. (2017) | 750(100%) | 150(100%) | - | - | - | - |
| Latino et al. (2017) | 106(100%) | 106(100%) | - | - | - | - |
| Bowman et al.(2015) | 11 | - | - | - | - | - |
| Mekinian et al. (2017) | 49(100%) | 49(100%) | 1 | 6 | - | - |