LENICE FORTUNATO DE OLIVEIRA

**Estudo das alterações placentárias de
gestantes com síndrome antifosfolípide:
correlações anátomo-clínicas**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências.**

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

**Orientadora: Dra. Venina Isabel Poço Viana Leme
de Barros**

São Paulo

2004

DEDICATÓRIA

*Aos meus filhos, Caroline e José Edir,
meu tesouro mais precioso e motivo de grande orgulho,*

*A Celso, meu companheiro querido,
sempre carinhoso, terno e amigo em todas as horas,*

*Aos meus irmãos, mesmo distantes, sempre
estiveram à minha volta, e minha irmã Ledínice,
minha verdadeira grande amiga,*

*Ao meu pai, José Fortunato, (in memorian),
pelo exemplo de coragem, força e determinação, e,
minha mãe, Maria Eunice, (in memorian), pelo amor
infinito e dedicação aos seus filhos.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao notável **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, pela gentil acolhida e permissão para realizar este trabalho em seu serviço,

Ao **Prof. Dr. Soubhi Kahhale**, pela oportunidade concedida de aprimoramento técnico e científico, além do apoio e incentivo pessoal recebido no desenvolvimento deste trabalho,

À **Dra. Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros**, minha orientadora e pesquisadora talentosa que deu a idéia, e dividiu comigo a tarefa de reunir a casuística deste trabalho. Seu entusiasmo e dedicação reavivou em mim o gosto pela pesquisa, o que pretendo expandir na minha escola de origem. A amizade nascida desta relação representa, desde já, grande prêmio obtido nesta etapa da minha vida,

À **Profa. Dra. Regina Schultz**, profissional competente na condução da análise anátomo-patológica das placentas, é exemplo de seriedade e organização. Demonstrando paciência, compreensão e grande espírito pesquisador, mostrou-me o trabalho enriquecedor da patologia por ocasião da revisão das lâminas,

Aos **colegas do Setor de Avaliação de Vitalidade Fetal** da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, pela realização dos exames de dopplervelocimetria, sem os quais, este trabalho não seria possível,

À **Dra. Rossana Pulcinelli, Dra. Regina Schultz, Dr. Nilton Hideto e Dr. Élbio D'Amico**, pela leitura minuciosa, críticas construtivas e valiosas sugestões no aprimoramento deste trabalho, por ocasião do exame de qualificação,

À **Dra. Érica Rades**, pela participação efetiva e valiosa contribuição na coleta de dados, o que possibilitou a conclusão do estudo,

A todos os **professores, assistentes e residentes da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, pela vossa gentil e cordial recepção,

À **Profa. Dra. Ione Brum**, pelo incentivo inicial, otimismo e amizade solidária,

Aos **colegas pós-graduandos**, parceiros na labuta e no sentimento comum de contribuição à ciência,

A todos os **funcionários da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**, que sempre me trataram com muita atenção, em especial, a sra. **Inês Muras Fuentes Jazra e Alan Garcia**,

Aos meus **ex-professores e atuais colegas do Departamento de Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Amazonas (UFAM)**, pela confiança em mim depositada,

Aos **amigos e funcionários de Departamento de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas (UFAM)**, pelo carinho e atenção inesquecíveis,

Às **pacientes e seus filhos**, a razão maior de nossas pesquisas.

Lista de Tabelas	
Lista de Gráficos	
Lista de Figuras	
Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	10
2.1. Objetivo geral	11
2.2. Objetivos específicos	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1. Preâmbulo	15
3.2. A síndrome antifosfolípide	16
3.2.1. Conceito	16
3.2.2. Classificação	17
3.2.3. Diagnóstico	18
3.2.4. Tratamento	24
3.2.5. Prognóstico	30
3.3. Os anticorpos antifosfolípides	30
3.3.1. Mecanismo patogênico	36
3.4. Rastreamento da insuficiência placentária	41
3.5. Outras trombofilias associadas	42
3.6. A placenta na SAF	43
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	54
4.1. População – características	55
4.1.1. Grupo de estudo	56
4.1.2. Seleção de pacientes	57
4.2. Métodos	58
4.2.1. Variáveis estudadas	58
4.2.2. Conceitos – termos clínicos	59
4.2.3. Seguimento das gestantes do grupo de estudo	60
4.2.3.1. Terapêutica	64
4.2.3.2. Considerações no parto	65
4.2.3.3. Seguimento no puerpério	65

4.3. Estudo anátomo-patológico da placenta	66
4.3.1. Conceitos – termos de anatomia patológica	67
4.4. Análise estatística	69
4.4.1. Análise descritiva	69
4.4.2. Análise comparativa	70
4.5. Aspecto ético da pesquisa	71
5. RESULTADOS	72
6. DISCUSSÃO	104
7. CONCLUSÕES	116
8. ANEXO	120
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Critérios para diagnóstico da SAF	19
Tabela 2 Classificação segundo características prévias e títulos dos anticorpos antifosfolípides nas pacientes com SAF	56
Tabela 3 Dados epidemiológicos das 73 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas segundo classificação prévia em subgrupos: A= SAF I, B= SAF II e C= SAF III e 32 do grupo-controle	73
Tabela 4 Uso de aspirina e anticoagulante oral, previamente a gestação nas 73 gestantes estudadas e distribuídas por subgrupos A, B e C	79
Tabela 5 Dados do seguimento pré-natal das 73 gestantes com SAF estudadas, e distribuídas por subgrupos e das 32 do grupo-controle	80
Tabela 6 Distribuição das 73 gestantes com SAF por subgrupos, estudadas segundo a utilização de AAS e heparina	81
Tabela 7 Principais complicações maternas das 73 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas por subgrupos e 30 gestantes no grupo-controle	82
Tabela 8 Alterações dopplervelocimétricas da circulação útero-feto-placentária no seguimento pré-natal das 71 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas por subgrupos	83
Tabela 9 Principais resultados perinatais das 70 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas segundo classificação prévia em subgrupos e 30 do grupo-controle	84
Tabela 10 Principais causas das 55 internações das 70 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas de acordo com classificação prévia	87
Tabela 11 Via de parto das 70 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas segundo classificação prévia e 30 do grupo-controle	87
Tabela 12 Idade gestacional no parto das 70 gestantes com SAF estudadas e distribuídas por subgrupos e 30 do grupo-controle	89
Tabela 13 Peso fetal dos 67 nascidos vivos das 70 gestantes com SAF, estudadas e distribuídas por subgrupos e 30 do grupo-controle	89
Tabela 14 Resultados obstétricos obtidos nas 73 gestantes portadoras de SAF estudadas, estudadas e distribuídas segundo classificação prévia e 32 do grupo-controle	90

Tabela 15	Estudo nas 72 placentas das gestantes com SAF estudadas evidenciando os achados macroscópicos, distribuídas por subgrupos A, B e C e 32 do grupo-controle	91
Tabela 16	Estudo anátomo-patológico de 72 placentas das pacientes com SAF estudadas, evidenciando os achados microscópicos, distribuídas segundo classificação prévia e 32 do grupo-controle	93
Tabela 17	Alterações na dopplervelocimetria, comparadas à presença de infartos placentários detectados na análise microscópica das 65 placentas das gestantes com SAF estudadas e distribuídas por subgrupos	95
Tabela 18	Presença de infartos no estudo microscópico das placentas das 72 pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos, comparando-se aos resultados perinatais	96
Tabela 19	Presença de hiperplasia da camada média de artérias de troncos vilosos no estudo microscópico das placentas, das 72 pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos, comparando-se aos resultados perinatais	96
Tabela 20	Presença de trombose intervilar no estudo microscópico das placentas das 72 pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos, comparando-se aos resultados perinatais	98
Tabela 21	Presença de edema da camada íntima de artérias de troncos vilosos no estudo microscópico das 72 placentas das pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos comparando-se aos resultados perinatais	99
Tabela 22	Presença de necrose fibrinóide do trofoblasto no estudo microscópico das 72 placentas das pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos, comparando-se aos resultados perinatais	100
Tabela 23	Presença de deposição maciça de fibrina perivilar no estudo microscópico das 72 placentas das pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos comparando-se aos resultados perinatais	100
Tabela 24	Presença de vasculopatia trombótica fetal no estudo microscópico das placentas das 72 pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos comparando-se aos resultados perinatais	102
Tabela 25	Estudo comparativo, relacionando-se a idade gestacional no parto das 72 pacientes com SAF estudadas, distribuídas por subgrupos segundo classificação prévia, e os achados microscópicos da maturação placentária	103
Tabela 26	Presença de vilos maduros em relação a vilos imaturos nos achados anátomo-patológicos das 32 placentas do grupo-controle e 72 do grupo SAF	103

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Antecedentes pessoais das 73 gestantes com SAF estudadas distribuídas em subgrupos A, B e C, segundo classificação prévia	75
Gráfico 2	Antecedentes obstétricos das 73 gestantes com SAF estudadas num total de 196 gestações prévias, distribuídas segundo classificação em subgrupos	76
Gráfico 3	Representação gráfica das perdas nos subgrupos A, B e C, num total de 160, nas 196 gestações prévias das 73 gestantes com SAF estudadas e 36 gestações prévias do grupo-controle	78
Gráfico 4	total de internações durante o ciclo gravídico das 70 gestantes com SAF estudadas e distribuídas segundo classificação prévia em subgrupos, e das 30 gestantes do grupo-controle	86
Gráfico 5	Principais indicações de cesária nas 59 gestantes com SAF estudadas	98
Gráfico 6	Idade gestacional no parto das 70 gestantes com SAF estudadas e distribuídas por subgrupos e 30 do grupo-controle. Representação gráfica da Tabela 12	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Secção de placenta com extensa área infartada e vilos fibróticos	94
Figura 2	Secção de placenta mostrando extensa área de trombose intervilar	98
Figura 3	Secção de placenta mostrando grande área de deposição de fibrina intervilar com vilos escleróticos	101

LISTA DE ABREVIATURAS

↑	aumento
<	menor que
>	maior que
AAS	ácido acetil-salicílico
aCL	anticorpo anticardiolipina
aL	anticorpo anticoagulante lúpico
Anti β_2 -GPI	anticorpo antibeta-2-glicoproteína I
ATIII	antitrombina III
ATV	artérias do tronco viloso
DPPNI	descolamento prematuro da placenta normalmente inserida
DG	diabetes gestacional
EV	endovenoso
FAN	fator anti-núcleo
Fator IXa	fator nove ativado
Fator Xa	fator dez ativado
Fator XIa	fator onze ativado
Fator XIIa	fator doze ativado
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GC	grupo-controle
HAC	hipertensão arterial crônica
HBPM	heparina de baixo peso molecular
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HNF	heparina não fracionada

Ig	idade gestacional
ILA	índice do líquido amniótico
INR	international normalized ratio
LES	lúpus eritematoso sistêmico
NDDG	National Diabetes Data Group
PO	pós-operatório
PTC	proteína C
PTS	proteína S
RCF	restrição do crescimento fetal
SAF	síndrome antifosfolípide
SC	subcutâneo
SFA	sofrimento fetal anteparto
SFI	sofrimento feta intraparto
TCDVVT	tempo de coagulação pela diluição do veneno da víbora Taipan
TCDVVT	tempo de coagulação pela diluição do veneno da víbora de Russell
TEP	tromboembolismo pulmonar
TP	tempo de protrombina
TPP	trabalho de parto prematuro
TTGO	teste de tolerância à glicose oral
TTGO-S	teste de tolerância à glicose oral simplificado
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	trombose venosa profunda
UI	unidade
VTF	vasculopatia trombótica fetal
WHO	World Health Organization
β_2 -GPI	beta-2-glicoproteína I

RESUMO

FORTUNATO L. **Estudo das alterações placentárias de gestantes com síndrome antifosfolípide: correlações anátomo-clínicas.** São Paulo, 2003, 160 p. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Objetivo: Avaliar as lesões placentárias encontradas em gestantes com SAF e correlacionar com as intercorrências na gestação e repercussões perinatais.

Casuística e Método: Foram acompanhadas 72 gestantes com diagnóstico confirmado de SAF, excluídas gestações gemelares e fetos mal-formados. Colhida placenta para análise histológica. O grupo SAF foi distribuído em três subgrupos baseando-se na história clínica prévia e títulos de aCL e aL, e o risco de desenvolver trombose e insuficiência placentária na gestação, a saber: moderado, A(n=20), alto risco, B(n=37) e alto risco C(n=15). As pacientes foram tratadas com AAS 100mg/dia, suspensa com 36 semanas, e heparina, cuja dose era modificada de acordo com alterações na dopplervelocimetria obstétrica. Anotadas as intercorrências materno-perinatais e os achados no estudo anátomo-patológico das placentas com a aplicação de protocolo terapêutico. Um grupo de 32 gestantes normais serviu de controle. No subgrupo A, as pacientes não apresentavam collagenoses, outras trombofilias nem trombose prévia. No subgrupo B, 17 (46%) tinham LES; 15 (40%) fenômeno de Raynaud; 13 (35%) toxemia; 12 (32%) trombose prévia; nove (24,3%) outras trombofilias associadas e sete (19%) HAC. No subgrupo C, 14 (93%) tinham tido trombose anterior, 4 (26,6%) LES e 2 (13,3%) outras trombofilias. As perdas fetais prévias eram 86,8%, 83% e 82,7% para subgrupos A, B e C, respectivamente. A média de início pré-natal foi de 11,8 semanas sem predominância entre os grupos. O início de AAS e heparina foi em média de 12,3 e 14,5 semanas de gestação respectivamente, igual nos subgrupos. **Resultados:** **1.** As principais complicações maternas na média geral, foram: TPP (49,3%) e toxemia (25%). **2.** Os resultados perinatais apresentaram: partos prematuros 44%; ILA diminuído 41%; SFA 40%; RCF 34%; oligoâmnio 31%. **(1) e (2)** semelhantes entre os subgrupos e com significância estatística com o grupo-controle. **3.** A idade gestacional no parto foi em média de 35,8 semanas, e peso fetal 2493g, sem diferença estatística entre os subgrupos e grupo-controle. **4.** Na análise microscópica predominou infartos com 60% das placentas afetadas, correlacionadas com alta incidência de resultados adversos nas gestações, assim como hiperplasia da camada média de ATV, 44,6%, com predomínio de RCF (60%) e prematuros (80%) no subgrupo C, necrose fibrinóide do trofoblasto com predomínio de ILA diminuído (60%) no subgrupo B, deposição maciça de fibrina perivillosa com predomínio de SFA (100%) no subgrupo A, vasculopatia trombótica fetal com predomínio de SFA (100%) e prematuros (75%) no subgrupo A e RCF (77%) no subgrupo B. Todas as lesões com significativa estatística em relação ao grupo-controle. Entre os subgrupos, a deposição maciça de fibrina perivillosa apresentou estatística significativa no subgrupo C em relação aos demais. **5. Conclusões:** O protocolo terapêutico foi eficaz, porém ainda é elevado o índice de morbidades na gestação. A alta incidência de infartos e outras complicações trombóticas na placenta confirmam a agressão placentária e a necessidade de adequação nos protocolos de anticoagulação.

SUMMARY

FORTUNATO L. **Placental changes study in pregnant women with antiphospholipid syndrome: anatomic clinic correlation.** São Paulo, 2003, 160p. Ph. D these – Doctor Degree Program – Medicine School – University of São Paulo.

Objective: Evaluate the placental injuries found in pregnant women with SAF and correlate with the morbidity in pregnancy and fetal repercussions.

Methods: 72 pregnant women with SAF diagnosis were followed, except the twin pregnancies and inadequate formed fetus. Gathered placenta to histological examination. The SAF group was distributed in three subgroups based on the previous clinic history, aCL and aL titles, risk of thrombosis development and the placental insufficiency in pregnancy to know: moderated, A (n=20); high risk, B (n=37) and even higher risk, C (n=15). The patients were treated with AAS 100mg/day, suspended within 36 weeks and enoxaparin which portion was modified according to the fetal placental circulation alteration on obstetric dopplervelocimetria. The outcome of pregnancy and placental pathological findings studies with the application of the therapeutic protocol were noted down. 32 normal pregnant women were the control group. In subgroup A the patients did not presented any disease collagen or heritable thrombophilia. In subgroup B, 17(46%) patients presented LES; 15(40%) Raynaud phenomena; 13(35%) preeclampsia; 12(32%) had previous thrombosis; nine(24.3%) had other thrombophilia and seven(19%) HAC. In subgroup C, 14 (93%) patients presented previous thrombosis; 4(26%) LES; 4(26%) HAC; 3(20%) preeclampsia; 3(20%) Raynaud phenomena and 2(13.3%) others thrombophilia. The previous fetus losses were 85%, 80% and 79% to subgroups A, B and C respectively. Prenatal started around 12 weeks with no advantage among the groups. Introduction of AAS and enoxaparin was 12 and 14 weeks respectively the same in subgroups. **Results:** **1.** The main maternal complications in general were: TPP (49%) and toxemia (25%). **2.** The fetal results presented: 44% early childbirth; 41% reduced ILA; 40% SFA; 34% RCF; 31% oligohydramnios. **(1)** e **(2)** similar between the subgroups and expressive statistic with the control group. **3.** The pregnant age was in average 35,8 weeks with fetus weigh 2493g with no statistic differences between the subgroups and the control group. **4.** In the microscopy analysis predominated infarcts with 60% of the placentas affected, correlated with the high incidence of adverse results in pregnancies, so as 44,6% reduction or obliteration of fetal stem vessels by mural hyperplasia; 60% RCF predominance and 80% early childbirth in subgroup C, fibrinoid necrosis trophoblast with reduced ILA predominance (60%) in subgroup B, massive perivillous fibrin deposition with SFA predominance (100%) in subgroup A, fetal thrombotic vasculopathy with SFA predominance (100%) and early birth (75%) in subgroup A and RCF (77%) in subgroup B. All the placental injuries with statistics significance related to the group control. Among the subgroups the massive perivillous fibrin deposition presented statistic significance in the subgroup C related to the others. **Conclusions:** The therapeutic protocol was effective, but is still high the morbidity indices among the pregnancies. The high incidences of infarcts and other thrombotic complications in the placenta confirm the placental aggression and the necessity of the adequation in the anticoagulation protocols.

1. Introdução

Moore & Mohr, em 1952, relataram que a reação antígeno-anticorpo de Wassermann, 1906 — teste sorológico para sífilis (VDRL) que utilizava a cardiolipina como antígeno, um fosfatidilglicerol isolado em 1941 por Pangborn — apresentava também resultados falso-positivos em pacientes com doenças auto-imunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren e artrite reumatóide (LAURELL & NILSSON, 1957; MERCKEL *et al.*, 1996).

Conley e Hartmann, também em 1952, registraram complicações sangüíneas em portadoras de LES que apresentavam prolongamento do tempo de protrombina associada à VDRL falso-positivo e aumento de resultados desfavoráveis nas gestações. Tais resultados envolviam perdas fetais por mortes intra-útero e derivavam dos estudos realizados em duas mulheres com LES, teste sorológico falso-positivo para sífilis e a presença de um inibidor dos fatores da coagulação dependente dos fosfolipídios, confirmado por Frick em 1955.

Este inibidor foi denominado, então, de “anticoagulante lúpico (aL)”. Porém, a denominação mostrou-se imprópria porque o anticorpo também era encontrado em pacientes que não tinham LES, associado com alta prevalência de complicações trombóticas, e não diáteses hemorrágicas (LIE & SAUNDERS, 1955; BOWIE *et al.*, 1963).

Alguns autores, ao investigarem este paradoxo, sugerem que a existência de um co-fator dentro dos mecanismos da coagulação poderia ser a chave desta contradição (RAPAPORT, 1960; YIN & GASTON, 1965).

Em 1959, Loeliger já havia identificado que a protrombina agia como um co-fator na atividade do aL, ao observar indivíduos que tinham positividade para este anticorpo apresentarem também hipoprotrombinemia. Bajaj *et al.*, em 1983, confirmaram o fato, ao demonstrar que o aL apresentava grande afinidade pela protrombina, e que esta proteína representava seu alvo antigênico. Contudo, alguns registros evidenciaram pacientes com aL positivo e níveis normais de protrombina (EDSON *et al.*, 1984; FLECK *et al.*, 1988) sugerindo a existência de um “anticorpo antiprotrombina” com atividade semelhante ao aL.

Atualmente, o aL é definido como uma imunoglobulina, detectada pela sua propriedade de prolongar um ou mais testes da coagulação dependentes dos fosfolipídios *in vitro*. Sua reatividade parece ser direcionada às proteínas plasmáticas ligadas aos fosfolipídios, de acordo com o que demonstraram Permpikul *et al.*, 1994.

Depois da identificação do anticorpo que reagia com a cardiolipina no teste diagnóstico para sífilis, 30 anos se passaram até que, em meados de 1980, foi desenvolvida nova técnica imuno-enzimática (ELISA) mais sensível que o VDRL para a detecção do “anticorpo anticardiolipina (aCL)” também encontrado em pacientes portadores de LES (HARRIS *et al.*, 1983). Foi observado que esta “nova” anticardiolipina

interagia com os testes de coagulação dependentes dos fosfolipídios e era fortemente associada com trombozes, segundo Harris *et al.*, 1988. Em indivíduos lúpicos, pode haver detecção de até 40% de positividade para aCL conforme descreveram Feinstein *et al.*, 1992, e 10% para o aL (PETRI *et al.*, 1987).

Os fosfolipídios são substâncias sintetizadas 90% no fígado, contêm uma ou mais moléculas de ácidos graxos e um radical de ácido fosfórico em base nitrogenada. Têm como principal função a participação na formação das membranas celulares de todo o organismo humano, não sendo diferente na membrana plaquetária, onde está presente em grande quantidade. Desempenham vários papéis de ativação em múltiplas etapas no processo da coagulação sangüínea (VOEUX, 2000).

Os anticorpos antifosfolípides podem ser encontrados em 2% a 6% na população obstétrica normal, sem que isso leve a resultados gestacionais adversos, como atestam as observações de Cowchok & Reece, em 1997, e Heilmann & Rath, em 2002. Porém, a presença constante desses anticorpos tem sido associado com alta incidência de complicações obstétricas, incluindo, abortamento de repetição, morte fetal intra-útero, restrição do crescimento fetal (RCF), prematuridade, pré-eclâmpsia grave no início da gestação e descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI), de acordo com os trabalhos de Silver *et al.*, 1993; Reece *et al.*, 1994; Rai *et al.*, 1995; Ruffatti *et al.*, 1997; Backos *et al.*, 1999; Huong *et al.*, 2001.

Embora o mecanismo etiopatogênico não esteja totalmente claro, recentes pesquisas sugerem que estes anticorpos, além de se ligarem aos fosfolipídios, também são dirigidos contra as proteínas plasmáticas capazes de se ligar aos fosfolipídios como a β_2 - glicoproteína I (β_2 -GPI) e a protrombina, sendo elas seu principal alvo antigênico (ARIAS *et al.*, 1998). Dessa forma, os anticorpos antifosfolípides ou perturbam os mecanismos anticoagulantes dependentes dos fosfolipídios, através de sua afinidade com a β_2 -GPI, interferindo em sua função, ou se tornam procoagulantes, estimulando a protrombina e agindo como moléculas proadesivas sobre as células endoteliais provocando sua ativação e desencadeando a cascata de coagulação *in loco* (KANDIAH & KRILIS, 1994; RAND *et al.*, 1998; LEVINE *et al.*, 1999).

A ocorrência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar ocupa importante papel como causa de morte materna (KURINECZUK, 1993). O risco de tromboembolismo na mulher grávida é seis vezes maior do que na mulher não grávida. A incidência é mais alta naquelas que já tiveram um evento trombótico prévio, fato evidenciado por Babaracco & Vessey, 1974; Turnball *et al.*, 1989 e Hough *et al.*, 1996. O risco de recorrência dos eventos tromboembólicos é de 20% a 70% (DERKSEN *et al.*, 1993; RANCE *et al.*, 1997).

Os fatores de risco para a ocorrência de tromboembolismo — como obesidade materna, tabagismo, idade, parto operatório, entre outros — devem ser observados para que não sejamos surpreendidos, segundo alertou McColl *et al.*, 1997. E a presença de doenças trombofílicas torna-

se um fator de risco adicional. Conforme profere Rosendaal, 1999, “trombose é considerada agora uma doença multicausal, resultado da interação entre fatores de risco hereditários e adquiridos”.

Na década de 1980, Hughes & Harris identificaram uma trombofilia adquirida denominada “síndrome antifosfolípide” (SAF), cuja característica clínica principal era a ocorrência de abortamentos de repetição, associados à presença no sangue materno de anticorpos aCL e/ou aL, contra os fosfolípidios da membrana celular. Hoje, esta síndrome passou a fazer parte de um problema que aflige 1% a 2% das mulheres em idade reprodutiva no mundo inteiro — é a perda fetal de repetição citada nos relatos de Clifford *et al.*, 1994 e Cook & Pridham, 1995 — além das causas cromossômicas, alterações anatômicas do útero, anormalidades endócrinas e doenças auto-imunes (RAZIEL *et al.*, 1994; HATASAKA & VARNER, 1994).

A SAF é uma doença que predispõe a ocorrência de trombozes em sítios arteriais e/ou venosos, e interessa a várias especialidades médicas, embora em obstetrícia seja mais dramática devido aos prejuízos que provoca durante a implantação trofoblástica referida por Di Somone *et al.*, 2002, e ao comprometimento no fluxo sangüíneo útero-placentário no decorrer da gravidez, levando a resultados ominosos ao desenvolvimento do concepto (MACWORTH-YOUNG, 1995; RAND *et al.*, 1997).

Através de uma análise retrospectiva em pacientes com SAF e trombose recorrente, Khamashta & Mackworth-Young, em 1997,

concluíram que a trombose venosa é seguida por outra trombose venosa em 76% dos casos, e uma trombose arterial é seguida por outra trombose arterial em 93% dos casos. Alarcon-Segovia *et al.*, 1992, e Schulmann *et al.*, 1998, mostram que a TVP ocorre em aproximadamente 55% das pacientes com SAF e que 50% delas podem apresentar episódio de TEP.

Algumas pesquisas têm detectado, em pacientes com SAF, outros anticorpos antifosfolípides identificados como anti- β_2 GPI e antiprotrombina, entre outros. Possuem moléculas diferentes do anticoagulante lúpico e anticardiolipina, mas têm atividade trombogênica semelhante (Del PAPA, 1997; GALLI, 2000). O anti β_2 GPI, descrito na década de 1990 por três grupos de pesquisadores (MATSUURA *et al.*, 1990; GALLI *et al.*, 1990 e McNEIL *et al.*, 1990), possui hoje método laboratorial específico para sua detecção (PENGO *et al.*, 1995; CABIEDES *et al.*, 1995; REBER *et al.*, 2000), embora não esteja ainda incluído na rotina laboratorial da síndrome antifosfolípide devido à existência de controvérsias em relação a sua presença isolada. Portanto, tem sido proclamado por Balasch *et al.*, 1999, e Lee *et al.*, 1999, como passível de maiores investigações.

Geralmente, a trombose no leito placentário tem sido considerada a maior razão para as mortes fetais intra-útero, ocorrendo com mais frequência na presença de títulos moderados a elevados dos anticorpos antifosfolípides pelos relatos de Lakasing *et al.*, 1999; Sebire & Fox, 2002.

Os subtipos também têm sido incluídos, e o IgG é o mais envolvido com perdas fetais do que o subtipo IgM (LYNCH *et al.*, 1994).

Para o tratamento da SAF tem-se utilizado esteróides, AAS, antimaláricos, agentes imunossupressores, imunoglobulinas e até mesmo plasmaférese (DULITZKI *et al.*, 1996; KHAMASHTA, 1998). Porém, o reconhecimento desta síndrome como uma vasculopatia responsável por trombozes e infartos que levam à disfunção placentária incentivou o tratamento com anticoagulantes. A anticoagulação em mulheres grávidas portadoras de SAF utilizando ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (100 mg/dia) associado à heparina tem mostrado resultados animadores com taxas de nascidos vivos em torno de 82% (RAI *et al.*, 1997; PETRI, 2000; CUCURULL *et al.*, 2003).

O sonograma das artérias umbilicais representa importante recurso durante o pré-natal de pacientes com SAF. O objetivo é surpreender anormalidades no fluxo útero-placentário, permitindo alterações terapêuticas que favoreçam o produto conceptual (MIYADAHIRA, 2002).

Alguns trabalhos publicados (RAI *et al.*, 1996; SHARRER *et al.*, 1996; BRENNER *et al.*, 1997; GRANDONE *et al.*, 1997) evidenciam a relação das trombofilias hereditárias (presença de mutação do fator V Leiden, deficiência da antitrombina III, proteína C e S, resistência da proteína C ativada, gene mutante da protrombina, hiperhomocisteinemia e etc.) com complicações materno-fetais, principalmente as perdas fetais de repetição, denunciando os prejuízos ocorridos no leito placentário (KHARE & NELSON-PIERCY, 2003). Portanto, pacientes com diagnóstico

confirmado de síndrome antifosfolípide devem ser investigadas para outras trombofilias, uma vez que a associação com outras doenças trombofílicas aumenta o risco para trombose e insuficiência placentária na gestação (BRENNER, 1999).

Algumas gestantes com SAF, entretanto, não experimentam perdas fetais ou eventos trombóticos recorrentes. Enquanto outras, apesar do tratamento instituído com heparina e baixas doses de AAS, demonstram fracasso terapêutico em torno de 30% conforme anunciaram Shah *et al.*, 1998, e Lockwood, 2001. Além disso, não está bem esclarecido até que ponto o dano na circulação útero-placentária e a extensão dos infartos e trombooses contribuem para os resultados gestacionais adversos. Também não está definido se a origem das lesões placentárias é de natureza inflamatória, trombótica ou ambas. (LOCKWOOD & RAND, 1994). Portanto, o exame da placenta se torna valioso instrumento para decifrarmos com mais clareza as afecções vasculares dessa síndrome.

Diante das controvérsias existentes, e encontrando subsídios em um serviço de pré-natal diferenciado, onde pacientes com síndrome antifosfolípide são referidas, propusemos estudar as placentas em gestações complicadas pela SAF e suas correlações anátomo-clínicas, com a finalidade de contribuir na prevenção das perdas fetais e das morbidades nestas gestações. Estudamos ainda se a anticoagulação realizada minimiza a presença de lesões placentárias.

2. Objetivos

O presente estudo enfoca a anatomia patológica de uma amostra de placentas encontradas em gestações complicadas pela síndrome antifosfolípide (SAF). As pacientes foram divididas em subgrupos segundo características clínicas prévias e títulos dos anticorpos antifosfolípidos, comparados entre si. Um grupo de pacientes sem anormalidades e suas respectivas placentas serviu de controle. Os objetivos são:

2.1. OBJETIVO GERAL

Correlacionar os achados anátomo-patológicos das placentas e as manifestações clínicas da SAF; avaliar as respostas entre os subgrupos; contribuir no estabelecimento de um protocolo para o manejo terapêutico dessas pacientes, a fim de minimizar as complicações materno-fetais.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 - Avaliar a relação da terapêutica empregada com a presença de comprometimento placentário no estudo histológico e:

- a) Descrever a incidência de infartos placentários
- b) Descrever as lesões placentárias associadas

2.2.1.1 – Estabelecer correlações anátomo-clínicas e:

- a) Comparar a presença de infartos placentários com alterações da dopplervelocimetria
- b) Associar a presença de infartos placentários com complicações no ciclo gravídico-puerperal
- c) Correlacionar outros achados anátomo-patológicos dessas placentas com as complicações materno-fetais.

2.2.2 - Descrever a incidência das complicações materno-fetais no ciclo gravídico das gestantes portadoras de SAF com o tratamento empregado através de um protocolo terapêutico instituído, baseado na história clínica prévia dessas pacientes e abordar os resultados da dopplervelocimetria no transcurso da gestação, tais como:

- a) Trabalho de parto prematuro
- b) Toxemia

- c) Diabetes gestacional
- d) Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI)
- e) Trombose
- f) Prematuros
- g) Sofrimento fetal anteparto
- h) Restrição do crescimento fetal
- i) Oligoâmnio

2.2.3 - Descrever as perdas fetais anteriores e as respostas obtidas com o tratamento empregado, relatando a frequência de:

- a) neomortos
- b) natimortos
- c) abortamentos

3. Revisão da literatura

3.1. PREÂMBULO

Durante a gestação ocorrem mudanças fisiológicas nos mecanismos da coagulação sangüínea que determinam o aumento dos fatores procoagulantes (fator de von Willebrand, fator VIII, fator V e fibrinogênio) associados a uma resistência adquirida dos anticoagulantes endógenos (proteína C ativada e redução da proteína S), conforme referiram Clark *et al.*, 1998. Simultaneamente, observa-se diminuição da fibrinólise através do aumento de inibidores do ativador do plasminogênio produzidos na placenta (BELIN, 1993), o que confere à gestação um estado de hipercoagulabilidade. Tal ocorrência tem como um dos principais objetivos preparar o organismo materno para as perdas sangüíneas por ocasião do parto vaginal ou abdominal.

Em 1994, Greer ressaltou em seus estudos a importância da “tríade de Virchow” (estado de hipercoagulabilidade associada à estase venosa e aos danos provocados no endotélio vascular por ocasião do parto) como uma junção de fatores que favorecem a ocorrência de tromboembolismo na gestação e no puerpério. Macklon *et al.*, em 1997, relatou que a estase venosa tem início no final do primeiro trimestre e alcança um ápice por volta da 36ª semana. A tríade de Virchow, portanto,

quando em pacientes portadoras de trombofilias, transforma tanto a gravidez quanto o puerpério em altíssimo risco de vida para mãe e filho (VINCENT *et al.*, 1998).

3.2. A SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

Em meados de 1980, ao perceberem clara relação entre anticorpos antifosfolípides e graves alterações clínicas com características auto-imunes, Graham Hughes (1983) e Nigel Harris (1986) identificaram uma nova condição auto-imune, hoje conhecida como "síndrome antifosfolípide" (SAF), também denominada "síndrome de Hughes".

3.2.1 – Conceito

A SAF é atualmente considerada uma trombofilia adquirida de provável etiologia auto-imune, decorrente de uma vasculopatia não inflamatória, caracterizada pela persistência laboratorial dos anticorpos antifosfolípides, principalmente o anticoagulante lúpico (aL) e anticardiolipina (aCL), ou ambos.

Esta síndrome tem sido associada com fenômenos tromboembólicos prévios na história clínica (FINAZZI *et al.*, 1996; SCHULMAN *et al.*, 1998; GREAVES, 1999), complicações obstétricas como abortamentos de repetição (HATASAKA & VARNER, 1994; KHAMASHTA &

MACKWORTH-YOUNG, 1997), mortes fetais inexplicadas (OSHIRO *et al.*, 1996; BRENNER *et al.*, 1999), pré-eclâmpsia grave em fase precoce da gestação (HEILMANN *et al.*, 1999) e sinais de insuficiência placentária como RCF, oligoâmnio (SALAFIA *et al.*, 1995) e aumento dos índices de prematuridade (BRANCH, 1998). O descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI) também apresenta uma incidência aumentada nas portadoras de SAF (BIRDSALL, 1992). Embora uma trombocitopenia auto-imune também esteja freqüentemente presente (GODEAU *et al.*, 1997), não se observam episódios hemorrágicos (GREAVES, 1999; LEVINE *et al.*, 2002; CERVERA & ASHERSON, 2003; RAND, 2003).

Determinadas manifestações clínicas como anemia hemolítica, isquemia cerebral transitória, mielites, trombocitopenia, livedo reticular, doença valvular cardíaca, síndrome *esclerosis-like* múltipla, coréia e enxaqueca não foram incluídas por não haver estudos prospectivos ou evidências experimentais que amparem os achados clínicos (LOTZ *et al.*, 1993; LEE, 1996).

3.2.2 – Classificação

A SAF é classificada como primária quando diagnosticada de forma isolada (ASHERSON *et al.*, 1989; ALARCON-SEGOVIA; SANCHES-GUERRERO, 1989). É considerada secundária, se coexistir com outras doenças auto-imunes (McNALLY, 1995), mais comumente o lúpus

eritematoso sistêmico (ANDREWS *et al.*, 1993; VIANNA *et al.*, 1994). Alguns estudos sugerem que 20% a 40% de pacientes com LES e que têm positividade para aCL desenvolvem trombose (ESCALANTE *et al.*, 1995). A SAF também tem sido encontrada associada, em menor escala, com artrite reumatóide (VOISON *et al.*, 1995) e esclerodermia (KANE *et al.*, 1998), entre outras ocorrências.

A presença de fatores precipitantes como procedimentos cirúrgicos, infecções e administração de certas drogas como captopril, contraceptivo hormonal combinado ou suspensão da terapia anticoagulante, pode levar a uma coagulopatia oclusiva trombótica microangiopática com falência de vários órgãos, descrita como síndrome antifosfolípide catastrófica que, embora rara, é de difícil controle terapêutico sendo fatal em 50% dos acometidos (ASHERSON *et al.*, 2001).

3.2.3 – Diagnóstico

No 8º Simpósio Internacional sobre Anticorpos Antifosfolípidos realizado em Sapporo, Japão (1998), definiu-se os critérios diagnósticos para a SAF (WILSON *et al.*, 1999), Tabela 1.

Tais critérios incluem características clínicas e laboratoriais.

TABELA 1- CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA SAF

Critérios Clínicos	
Trombose vascular	Presença de um ou mais episódios de trombose arterial ou venosa em algum tecido ou órgão, suspeitado pela clínica e confirmado pelo estudo dopplervelocimétrico ou anátomo-patológico. Com exceção de tromboflebite superficial do vaso comprometido.
História obstétrica pregressa	Três ou mais abortos espontâneos inexplicados antes da décima semana de gestação, excluindo-se as anormalidades hormonais, anatômicas maternas e cromossomais do casal. Uma ou mais mortes fetais além de dez semanas, com morfologia normais documentada por ultra-sonografia ou por exame direto. Um ou mais nascimentos prematuros de neonatos morfologicamente normal até a 34 ^a semana devido pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, ou ainda por insuficiência placentária grave denunciada pelo retardo do crescimento intra-uterino.
Critérios Laboratoriais	
Anticorpo anticardiolipina (aCL)	Presença do anticorpo anticardiolipina nos subtipos IgG e/ou IgM no sangue, em médio ou altos títulos, em duas ou mais ocasiões, com pelo menos seis semanas de intervalo entre as verificações laboratoriais.
Anticorpo anticoagulante lúpico (aL)	Presença do anticorpo anticoagulante lúpico no plasma, em duas ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos seis semanas entre as dosagens.

A síndrome antifosfolípide será considerada diagnosticada se ao menos um dos critérios clínicos e laboratoriais estiverem presentes ao mesmo tempo. Estes critérios, reavaliados por Lockshin *et al.*, 2000, demonstraram sensibilidade de 71% e especificidade de 98%, caracterizando-os como excelentes para a diagnose da SAF.

Quadro Clínico

A SAF apresenta-se clinicamente de forma variada e deve ser considerada em pacientes com trombose venosa profunda, sua complicação mais comum (ROSOVE & BREWER, 1992). Os episódios trombóticos podem ocorrer em sítios venosos pouco usuais, tais como veia porta, mesentérica, esplênica, subclávia e cerebral. O sistema arterial é afetado da mesma forma no qual, os fenômenos isquêmicos cerebrais envolvem mais comumente a região da artéria cerebral média (VERRO *et al.*, 1998).

A trombose arterial também pode acometer outros sítios arteriais, inclusive ocorrer em locais pouco comuns, como artérias retinianas, subclávia e digitais. As diversas manifestações clínicas tornam a SAF uma síndrome de grande importância em função do seu envolvimento com muitas especialidades médicas — cardiologia, neurologia (LEVINE *et al.*, 1997; LATAGLIATA *et al.*, 2002), entre outras.

No entanto, é em obstetrícia que se torna mais evidente devido ao prejuízo que pode causar na circulação útero-feto-placentária comprometendo a oxigenação e a nutrição do conceito (LOCKSHIN *et al.*, 1987). Os eventos tromboembólicos nas pacientes portadoras de SAF podem ocorrer no período pós-parto imediato, no puerpério tardio, ou ainda com o uso de anticoncepcionais hormonais combinados, conforme alertam Girolami & Zanon *et al.*, 1996.

Em gestações associadas com síndrome antifosfolípide, têm sido registradas taxas de pré-eclâmpsia de 48%, conforme descrevem Yasuda

et al., 1995 e Katano *et al.*, 1996, em estudos prospectivos. Por outro lado Lynch *et al.*, 1999, utilizando o mesmo tipo de estudo, não confirmaram esta correlação.

Trabalhos mais recentes também têm identificado a presença de pré-eclâmpsia grave no início da gestação em 12% a 61% das pacientes com SAF (DEKKER *et al.*, 1996; HEILMANN *et al.*, 1999; KUTTEH *et al.*, 1999; BRANCH *et al.*, 2001a). Tal complicação é freqüentemente atribuída a uma vasculopatia típica envolvendo os ramos terminais das artérias uterinas, denominadas artérias espiraladas, que alimentam o espaço intervilo da placenta. Essa vasculopatia resulta de uma invasão inadequada das artérias espiraladas pelos trofoblastos (DIZON-TOWNSON & BRANCH, 2000).

A maioria dessas pacientes apresenta anticardiolipina igG positiva com títulos médios a altos e presença de anticoagulante lúpico (HARRIS *et al.*, 1986). Esse tipo de pré-eclâmpsia parece não responder satisfatoriamente à medicação antihipertensiva, evoluindo com maior gravidade que o habitual (BRANCH *et al.*, 1992).

Kaleli *et al.*, em 1989, e Polzin *et al.*, em 1991, encontraram taxas de RCF em aproximadamente 30% de mulheres grávidas com diagnóstico confirmado para SAF. Tal fato foi confirmado por Kutteh *et al.*, em 1999, quando afirmou que 15% a 30% dessas pacientes desenvolvem RCF.

Estudos prospectivos em mulheres grávidas portadoras de SAF indicam taxas de perdas fetais em torno de 25% (BRANCH, 1994). De Carolis *et al.*, 1994, em seus estudos, observaram níveis elevados de

anticorpos antifosfolípidos em 21,3% de pacientes com morte fetal intra-útero. E, indiferente da idade gestacional na qual ocorrem as mortes fetais, os achados histopatológicos placentários são geralmente sugestivos de imaturidade (SALAFIA; PARKE, 1997).

Em 1998, Branch alertou que, em pacientes com diagnóstico confirmado para SAF, o parto pré-termo é comum, ocorrendo em aproximadamente um terço das gestações tratadas. Porém, estes índices podem se encontrar aumentados porque também é observado que pacientes com esta síndrome, principalmente aquelas que já sofreram perda fetal de repetição, têm parto prematuro terapêutico em razão da gravidade do quadro clínico apresentado na maioria das vezes. Trata-se de investimento relevante para o bem-estar materno-fetal.

Em recente estudo de revisão, Sairam *et al.*, 2003, concluem que até agora não é totalmente conhecida uma associação definitiva entre as manifestações clínicas específicas da SAF e o nível de anticorpos.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial tem sido baseado na positividade de aCL e/ou aL em títulos moderados a altos. Em geral, o anticorpo anticoagulante lúpico é mais específico para SAF, enquanto a anticardiolipina é mais sensível. A especificidade do aCL aumenta de acordo com os subtipos, sendo maior em IgG do que em IgM (De GROOT & DERKSEN, 1995).

Os anticorpos anticardiolipina são detectados por teste imunoenzimático (ELISA), que utiliza a cardiolipina como antígeno, e cuja análise em base sólida permite avaliar um grande volume de testes (KHAMASHTA & HUGHES, 1993). Este método permite quantificar a concentração de aCL, calculando os resultados em subtipos IgG ou IgM expressos em unidades GPL e MPL, respectivamente, considerado negativo se menor que 10 (HARRIS, 1990).

Os critérios internacionalmente aceitos para detecção do anticoagulante lúpico envolvem uma etapa de rastreamento, cujo objetivo é identificar a deficiência de algum fator da coagulação ou efeito anticoagulante, e uma etapa de confirmação para prevenir resultados falso-positivos (BRANDT *et al.*, 1995).

Os testes de rastreamento para o aL baseiam-se na propriedade que este anticorpo tem de se ligar aos fosfolipídios, prolongando o tempo de coagulação *in vitro*. Testes que medem o tempo de tromboplastina parcial ativado - TTPA (KELSEY *et al.*, 1984), de coagulação pela diluição do veneno da víbora de Russell - TCDVVR (THIAGARAJAN *et al.*, 1986), de coagulação pela diluição do veneno da víbora Taipan - TCDVVT (ROONEY *et al.*, 1994), o teste do Kaolin - KCT (EXNER *et al.*, 1979), entre outros, podem ser usados.

Realizando-se um deles e havendo a suspeita da presença do aL, parte-se para os testes de confirmação, que são:

- 1) Demonstração da atividade inibitória – A presença do aL é demonstrada quando o tempo de coagulação permanece prolongado

mesmo após a adição de 50% de plasma normal ao plasma do paciente (ALVING *et al.*, 1992).

- 2) Demonstração da dependência fosfolipídica – O teste de rastreamento utilizado inicialmente é repetido, só que, desta vez, na presença de plaquetas ativadas. Se o resultado for a correção do tempo de coagulação (ARNOUT *et al.*, 1992), confirma a presença do aL. Isto se deve a adsorção deste anticorpo à superfície fosfolipídica das plaquetas, enquanto na deficiência de algum fator da coagulação o tempo permanecerá prolongado. Este princípio tem sido usado para confirmação do aL utilizando para rastreamento o TTPA, o TCDVVR e o TCDVVT.

3.2.4 – Tratamento

Embora o tratamento ideal da síndrome permaneça indefinido, vários trabalhos têm demonstrado a eficácia da anticoagulação, a terapêutica de escolha no manejo de pacientes com a síndrome antifosfolípide (KHAMASHATA *et al.*, 1995; RAI *et al.*, 1997; RANCE *et al.*, 1997). Porém, há ainda muitas dúvidas no que se refere ao tratamento de indivíduos portadores dos anticorpos em baixos títulos: Deve-se ou não tratar? Como tratar? Quando iniciar o tratamento naqueles que já tiveram evento tromboembólico? Qual a duração do tratamento? Além disso, o tratamento das mulheres grávidas permanece sem resposta definida,

tendo sido motivo de investigações e muitas controvérsias (BRANCH *et al.*, 2000; KWAK *et al.*, 2000).

Observa-se ainda uma desigualdade de condutas nas especialidades envolvidas. Enquanto para o hematologista a SAF representa um estado de hipercoagulabilidade e a meta seja prevenir a trombose (KEARON *et al.*, 1999), para o obstetra, naquelas pacientes que não têm sintomas clínicos, a terapia torna-se controversa porque, de certa forma, não é totalmente inócua à mulher e impõe riscos ao ciclo gravídico-puerperal (DERKSEN *et al.*, 2001).

O arsenal terapêutico tem incluído aspirina, heparina, drogas imunossupressoras, agentes antimaláricos, varfarina, esteróides, imunoglobulinas ou mesmo plasmaférese nos casos mais graves. A anticoagulação tem sido valioso instrumento da medicina na tentativa de minimizar o alto risco para trombozes e suas conseqüências (PETRI, 2000). Mulheres grávidas têm sido beneficiadas com o tratamento, pois apresentam melhores resultados com aumento de sucesso gestacional do que as não tratadas (RAI *et al.*, 1995).

Um dos primeiros tratamentos propostos foi o AAS em baixas doses (60 a 100 mg/dia, via oral). Esta droga tem atividade antiagregante plaquetária, bloqueando irreversivelmente a ciclo-oxigenase plaquetária, impedindo a formação de tromboxano A_2 (PEACEMAN & REHNBERG, 1995) e, conseqüentemente, a agregação das plaquetas e a vasoconstrição. Dessa forma, o AAS corrige a deficiência no balanço

prostaciclina-tromboxano causado pelos anticorpos (KAAJA *et al.*, 1993), é de baixo custo e facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Sua eficácia tem sido demonstrada por alguns autores (WALLENBURG *et al.*, 1986; LIMA *et al.*, 1996; PATTISON *et al.*, 2000; ERKAN *et al.*, 2001;). Porém, tem sido sugerido que seu uso isolado não oferece proteção contra eventos tromboembólicos (PETRI, 2001), embora seja grande auxiliar na prevenção de trombose em mulheres com SAF e perda fetal de repetição (BALASCH *et al.*, 1993). Atualmente, o AAS vem sendo utilizado como agente profilático iniciado antes da concepção, pelo fato de a maioria dos abortamentos ocorrerem antes de 14 semanas. Tal conduta parece propiciar melhores resultados perinatais (CARMONA *et al.*, 2001) e prevenção da pré-eclâmpsia grave (BENIGNI *et al.*, 1989; DREYFUS *et al.*, 2001). Entretanto, em seus relatos, Caritis *et al.*, 1998 não confirmam esta última citação, e Castellino *et al.*, 2001 demonstram que a presença de hipertensão e o uso concomitante de AAS estão relacionados com maior incidência de sangramentos em seus usuários.

Por se encontrar na maioria das vezes associada à colagenose, principalmente, o LES, e ainda com o objetivo de suprimir os anticorpos, foi proposto o tratamento das pacientes com corticóides (LUBBE *et al.*, 1983), utilizando-se doses que variavam entre 10 mg a 60 mg de prednisona associada ao AAS. Alguns investigadores obtiveram índices em torno de 60% de gestações bem sucedidas (COWCHOCK & BALABAN, 1990; SILVER *et al.*, 1993). No entanto, Lockshin *et al.*, 1989, afirmou que a prednisona não previne a perda gestacional e aumenta de forma significativa os índices de prematuridade, diabetes gestacional e outros

resultados maternos adversos, fato confirmado mais tarde por Cowchock *et al.*, 1992 e Huong *et al.*, 2001.

Em razão dos fenômenos tromboembólicos que acompanham esta patologia, Rosove *et al.*, 1990, publicaram o primeiro trabalho sobre a utilização de heparina não fracionada (HNF) em 15 mulheres grávidas com SAF, obtendo 93% de sucesso, fato corroborado por Ruffatti *et al.*, em 1997. A HNF pode ser administrada via subcutânea ou endovenosa, tem efeito anticoagulante rápido, é eficaz e não atravessa a barreira placentária. De baixo custo, possui antídoto conhecido, o sulfato de protamina. Produz efeito anticoagulante através da combinação com antitrombina III. O complexo resultante torna-se um rápido inibidor dos fatores XIIa, XIa, IXa e Xa (ALVING, 2002). Além disso, relatos sugerem que a heparina pode ligar-se aos anticorpos antifosfolípidos, evitando que os mesmos agridam os fosfolípidos do trofoblasto nos estágios precoces da gestação (HIRSH, 1991).

Essa droga pode ser administrada na dose de 10.000 a 20.000 UI/dia de 8/8hs via endovenosa (EV) ou subcutânea (SC), observando-se ajuste terapêutico pelo TTPA, que deve ser mantido entre 1,5 e 2,5. Deve ser efetuada a contagem de plaquetas antes da primeira dose. No entanto, a heparina também apresenta índice considerável de complicações, tais como episódios hemorrágicos, osteopenia e trombocitopenia induzida, mesmo nas doses recomendadas (SANSON *et al.*, 1999).

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM), obtidas por processo de clivagem da cadeia da HNF, embora mais onerosa, têm tido melhor aplicabilidade por apresentar vantagens no emprego terapêutico (ALVING, 2002). Atualmente, temos no Brasil a enoxaparina, a dalteparina e a nadroparina. O objetivo do efeito anticoagulante é inibir o fator Xa e a dosagem do anti-Xa, que, se mantido entre 0,5 e 1, indicam nível terapêutico de anticoagulação. Possuem efeito antitrombótico semelhante à HNF e têm maior biodisponibilidade, dispensando controle laboratorial na maioria dos casos. Sua administração é feita por via subcutânea, e grandes doses podem ser infundidas numa única tomada permitindo comodidade posológica e mais conforto para a paciente. Também oferecem menos complicações hemorrágicas e da densidade óssea (HUNT *et al.*, 1997; NELSON-PIERCY *et al.*, 1997; NEWMAN *et al.*, 1998).

Nos últimos anos, a heparina associada a baixas doses de AAS tem sido o tratamento mais empregado em gestantes com a síndrome antifosfolípide. A maioria dos estudos prospectivos indicam que esta combinação é eficaz na prevenção da perda fetal elevando o índice de nascidos vivos em torno de 82% (KUTTEH, 1996; RAI *et al.*, 1997; AQUINO, 1998; RIYAZE *et al.*, 1998). Esta associação também parece restaurar a secreção de gonadotrofina coriônica humana, favorecendo a implantação ovular (COHEN *et al.*, 1995; GRANGER & FARQUHARSON, 1997).

No entanto, a importância de seu sucesso parece estar na dependência da idade gestacional em que a droga é instituída. É necessário que se estabeleça um protocolo terapêutico para o manejo

dessa doença (BRENNER *et al.*, 2000). Apesar de o uso de heparina associada a baixas doses de AAS melhorar os resultados materno-perinatais, gestantes com SAF, mesmo tratadas, são freqüentemente vítimas de complicações por RCF, hipertensão na gestação e parto prematuro (BACKOS *et al.*, 1999).

Dentro do princípio da anticoagulação, estudos anteriores têm indicado que a varfarina reduz de maneira significativa as taxas de trombose arterio-venosa, desde que o international normalized ratio (INR) seja mantido acima de 2.0. Esta droga é um poderoso anticoagulante, de baixo custo, cuja ação é bloquear a vitamina K. Porém, tem como desvantagem atravessar a placenta, sendo contra-indicada no primeiro trimestre da gravidez por aumentar o risco de condrodysplasia punctata em 4-5% nos fetos (BATES & GINSBERG, 1997) e também a partir da 36^a semana pelo risco de hemorragias materno-fetal no parto (ASHERSON *et al.*, 1985; LETSKY, 1997; TRIPODI *et al.*, 2001).

Permanece a esclarecer em que nível deve ser mantido o INR para a adequada anticoagulação nos casos graves da doença em que se necessita tratamento prolongado. O risco de complicações hemorrágicas com o uso da varfarina é uma constante, e a interrupção da terapia após seis meses tem mostrado maiores índices de tromboembolismo e morte (PRANDONI *et al.*, 1996). Sua monitorização laboratorial é feita pelo tempo de protrombina (TP), e, se esta for a opção terapêutica na gravidez, ela deve ser substituída, no primeiro e no terceiro trimestres, pela heparina.

Alguns autores têm sugerido a introdução de imunoglobulina intravenosa em associação com AAS e heparina nos casos de fracasso da terapia anticoagulante (GORDON & KILBY, 1998; LOCKWOOD, 2001; LEVINE *et al.*, 2002). O objetivo é baixar os níveis de anticorpos, o que para uns melhora os resultados reprodutivos (KWAK *et al.*, 2000), enquanto para outros não traz benefício algum (BRANCH *et al.*, 2001b). Mais estudos serão necessários no intuito de trazer maiores esclarecimentos sobre o tratamento ideal da SAF.

3.2.5 – Prognóstico

O prognóstico da SAF está relacionado aos riscos de recorrência dos fenômenos tromboembólicos ocorridos em seus portadores (AMIGO, 1998). A associação com outros fatores de risco para tromboembolismo, como obesidade, idade, tabagismo, parto operatório e as trombofilias hereditárias, também podem piorar o prognóstico durante a gestação (HANSEN *et al.*, 2001).

3.3. OS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

A prevalência de anticorpos antifosfolípides entre gestantes não selecionadas sem antecedentes clínicos de complicações varia em torno de 2% a 6% (RIX *et al.*, 1992; BICK, 2001). Este aspecto transitório tem levantado discussões quanto ao tratamento profilático devido ao

potencial trombótico de tais anticorpos (LOCKSHIN, 1993; COWCHOCK & REECE, 1997; BRANCH & KHAMASHTA, 2003).

Entretanto, parece que algumas características desses anticorpos e de seus antígenos, como tamanho da molécula, capacidade de ligação, concentração, local da reação antígeno-anticorpo, tipos, subtipos, propriedades químicas ou até mesmo predisposição genética do portador, interferem com a afinidade e a atividade *in vivo* contribuindo para o desenvolvimento das trombooses (BLANK *et al.*, 1995; ROUBEY, 1996a).

Os mais conhecidos são o anticoagulante lúpico (aL) e a anticardiolipina (aCL). Porém, atualmente, vários estudos relatam que eles compõem uma família heterogênea de auto-anticorpos dirigidos contra fosfolipídios aniônicos, como a cardiolipina, a fosfatidilserina, o fosfatidilinositol, a fosfatidiletanolamina e o ácido fosfatídico, ou contra as proteínas envolvidas com a coagulação sangüínea quando estas se encontram ligadas aos fosfolipídios, notadamente β_2 -GPI e protrombina, mas também anexina V, PTC, PTS e trombomodulina, interferindo, dessa forma, nos mecanismos da coagulação (GOODNIGH, 1994; ROUBEY, 1994; LOCKWOOD, 1997; CHAMLEY *et al.*, 1998; RAND *et al.*, 1998; MCINTYRE & WAGENKNECHT, 2003).

Os estudos de Bevers *et al.*, 1991, e De Groot & Derksen, 1995, demonstram que o aL pode reagir com outros fosfolipídios além da cardiolipina e com outras proteínas além da β_2 -GPI e da protrombina. Porém, não está claro quais fosfolipídios ou proteínas são seu objetivo, favorecendo sua atividade trombogênica (TRIPLETT, 1999).

O aCL também reage com a cardiolipina e outros fosfolípidios aniônicos. Há debates sobre a importância dos subtipos IgG e IgM e seus títulos, no que se refere à associação com os eventos tromboembólicos. Autores têm detectado anticorpos aCL em populações obstétricas normais entre 2% a 4% sem intercorrências clínicas (BRANCH *et al.*, 1987; HARRIS & SPINNATO, 1990). Entretanto, quando são encontrados médios ou altos títulos, os resultados podem ser desastrosos. Em 723 pacientes gestantes não selecionadas, Lockwood *et al.*, 1989 encontrou duas (0,3%) com títulos elevados que resultaram em morte fetal no segundo trimestre gestacional. Um estudo epidemiológico revelou que títulos moderados a altos de anticardiolipina mostraram estar mais relacionados com trombose venosa do que títulos baixos (GINSBURG *et al.*, 1992).

Tasneen *et al.*, 1990, Lynch *et al.*, 1994 e Lynch *et al.*, 1999, observaram que a perda fetal de repetição tem sido associada, principalmente, com aCL IgG e, em menor grau, com o subtipo IgM. Estudando 107 pacientes com risco potencial para trombose, que apresentavam positividade para anticorpo aCL em subtipos IgG e IgM, com títulos considerados moderados (<20 GPL ou MPL), Sairam *et al.*, 2003, relatam que 53 (49%) tiveram eventos trombóticos.

A trombose foi mais significativa naqueles casos que apresentavam IgG e IgM associados ($p= 0,027$) do que naqueles que tinham apenas um subtipo positivo. Pacientes que tinham altos títulos de aCL IgG estavam mais associados com trombose do que os que possuíam títulos de aCL IgM. E títulos altos de IgM associaram-se mais com trombose venosa do que com trombose arterial. Também tem sido descrito que o subtipo IgM

elevado é mais variável e transitório do que o IgG (GHARAVI, 1988; SAMMARITANO, 1996).

Os anticorpos antifosfolípidos também têm sido detectados em pacientes com infecções como sífilis, mononucleose infecciosa, HIV, hepatite C, certos tipos de câncer e em casos de ingestão de alguns medicamentos como hidralazina, clorpromazina, quinidina. Nestes casos, parecem não estar relacionados com manifestações clínicas da SAF, além de serem efêmeros na corrente sangüínea, segundo Gold *et al.*, 1986; Harris *et al.*, 1988; Hunt *et al.*, 1992; Harada *et al.*, 2000. Ainda são encontradas dificuldades na avaliação e interpretação laboratorial dos anticorpos antifosfolípidos. Há uma grande variação interlaboratorial sobre o que significa baixos e altos títulos de aCL (ROBERTS *et al.*, 2002). Quanto ao anticoagulante lúpico, pode haver variações nas respostas aos testes com TTPA, principalmente, se a paciente estiver sob uso de anticoagulantes.

Três grupos, Galli *et al.*, 1990; Mcneil *et al.*, 1990, e Matsuura *et al.*, 1990, corroborados por Hunt *et al.*, 1992, registram que alguns anticorpos anticardiolipina utilizam a β_2 -GPI como ponte na ligação com a cardiolipina. Estes autores descrevem em seus estudos a formação de um complexo antigênico (anticorpo+ β_2 -GPI+cardiolipina) que não é encontrado em pacientes com sífilis ou em outras condições infecciosas. Denominaram-no de "anti β_2 -GPI", identificando-o como o mais novo anticorpo antifosfolípide. Cabral, 1996, afirma que tal complexo antigênico formado estabelece uma ligação forte e duradoura e Forastiero *et al.*, 1996, alertam sobre sua relação intrínseca com trombooses.

Este anticorpo pode ser detectado através de teste ELISA específico, ainda pouco difundido comercialmente, e que parece utilizar a β_2 -GPI como antígeno. Este teste foi validado no Fórum Europeu dos Anticorpos Antifosfolípides para padronização ELISA β_2 -GPI realizado recentemente com o objetivo de estabelecer normas para os parâmetros metodológicos existentes (REBER *et al.*, 2000). Os resultados são expressos em unidade semi-quantitativa de densidade (sd) em subtipos igG ou IgM, que podem ser: negativo, com baixa positividade se acima de 5 sd e positivo se acima de 10 sd. Entre 2sd e 5sd, os resultados são classificados como duvidosos, devendo ser confirmados por uma cadeia específica do ELISA anti-imunoglobulina.

A β_2 -GPI é uma glicoproteína membro da família proteica do complemento encontrada no plasma normal numa concentração de aproximadamente 200 μ g/ml. Sua fração beta circula em associação com lipoproteínas e tem sido chamada também de apoliproteína H (KANDIAH & KRILIS, 1994; WURM, 1984). Também é sintetizada pela placenta e permanece no trofoblasto durante toda a gravidez.

Sua atividade *in vivo* não está totalmente esclarecida, mas, *in vitro*, ela inibe a protrombinase (NIMPF *et al.*, 1986; ROUBEY *et al.*, 1992), a ativação por contato do mecanismo intrínseco da coagulação sangüínea (SCHOUSBOE, 1985), a agregação de plaquetas (NIMPF *et al.*, 1987) e do fator Xa (SHI *et al.*, 1993), sugerindo uma atividade anticoagulante. O que surpreende é que, embora a β_2 -GPI pareça ter atividade anticoagulante, os indivíduos portadores da deficiência genética desta

proteína não estão associados com eventos tromboembólicos (BANCSI *et al.*, 1992).

Há evidências de que o anti β_2 -GPI esteja associado com eventos tromboembólicos mais do que o anticardiolipina (BALESTRIERI *et al.*, 1996; TSUTSUMI *et al.*, 1996; ARNOUX *et al.*, 2000), de forma que sua verificação laboratorial possibilitaria identificar, dentro da população doente, aqueles com maiores probabilidades de desenvolver trombozes, o que poderia favorecer a instituição de tratamento profilático adequado. Chi, 2002, em seus estudos, demonstrou a presença do anti β_2 -GPI como único marcador laboratorial em portadores de SAF, sugerindo existir uma relação mais intrínseca entre este anticorpo e a síndrome antifosfolípide.

Ebeling *et al.*, 2003, estudando 90 pacientes com SAF e trombose arterial, encontraram o anti β_2 -GPI em 51 (56,6%) deles, concluindo que a verificação laboratorial deste anticorpo poderá vir a ser uma importante ferramenta clínica no prognóstico da SAF. Contudo, a existência de controvérsias sobre a relação entre o anti β_2 -GPI e a SAF impedem sua inclusão na avaliação laboratorial para o diagnóstico dessa síndrome, impelindo a maiores investigações. (BALASCH *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 1999).

Estudos clínicos prospectivos serão necessários a fim de determinar se novos testes permitirão aumentar nossa capacidade diagnóstica e prognóstica da SAF (CABIEDES *et al.*, 1995; ROUBEY *et al.*, 1996; GUERIN *et al.*, 1997; AUDRAIN *et al.*, 2002)

Ultimamente, os anticorpos antifosfolípides também têm sido associados ao fracasso da fertilização *in vitro* (KUTTEH *et al.*, 1999). Entretanto, pelos relatos de Collins & Hornstein, 1999, Chilcott *et al.*, 2000, implicações clínicas desta associação não estão confirmadas.

3.3.1 – Mecanismo Patogênico

Anticorpos antifosfolípides e trombose

Os anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e, recentemente, o anti β_2 -GPI (SHI *et al.*, 1993; WAGENKNECHT *et al.*, 1995; AUDRAIN *et al.*, 2002) têm sido associados clinicamente com fenômenos tromboembólicos e perda fetal de repetição. Evidências sugerem que eles perturbam os mecanismos de coagulação dependentes dos fosfolipídios e/ou induzem a atividade procoagulante, estimulando a adesão de moléculas sobre as células endoteliais (PIERANGELI *et al.*, 2000).

O mecanismo pelo qual estes anticorpos causam trombose tem sido freqüentemente elucidado em estudos recentes. Duas teorias são propostas. A primeira afirma que eles ativam o endotélio vascular na medida em que provocam a adesão de moléculas por se ligarem aos fosfolipídios de sua membrana, numa atividade apenas desencadeadora do sistema de coagulação (HORKKO *et al.*, 1996; DEL PAPA *et al.*, 1997; GOLDEN & BELMONT, 1998; MERONI *et al.*, 2000). A segunda, que tem sido a mais aceita, afirma que, ao se ligarem com proteínas consideradas

anticoagulantes naturais como PTC, PTS, ATIII, anexina V, β_2 -GPI e protrombina, os anticorpos inibem ou alteram a função das proteínas interferindo diretamente na cascata da coagulação sangüínea (GREAVES, 1999; TINCANI *et al.*, 2000; ROUBEY, 2000).

Tem sido postulado que a reatividade predominante parece ocorrer contra as proteínas, sendo elas seu verdadeiro alvo antigênico (MERONI *et al.*, 1998; LEVINE *et al.*, 1999; GALLI, 2000), o que realça a importância do anticorpo anti β_2 -GPI no cenário das pesquisas.

Há ainda evidências de que peptídeos virais (GHARAVI *et al.*, 2002) e bacterianos (BLANK *et al.*, 2002) podem induzir a produção de anticorpos antifosfolípidos em animais e promover trombose na presença de infecção, levando à produção de citocinas e à ativação das células endoteliais.

Del Papa *et al.*, 1997; Visvanathan & McNeil, 1999, sugerem ainda um mecanismo celular no qual a β_2 -GPI estimula a proliferação de células mononucleares no sangue periférico, permitindo um aumento da produção de interferon e beta-gama, os quais promovem a ativação das células do endotélio vascular.

Anticorpos antifosfolípidos e perda fetal

A estrutura e a natureza fisiológica da placenta requerem eficiente equilíbrio entre os mecanismos de coagulação e fibrinólise, tornando essencial a presença de componentes procoagulantes e anticoagulantes nas células endoteliais dos vasos placentários e do sinciciotrofoblasto. A

atividade trombogênica dos anticorpos antifosfolípidos interferindo no sistema de coagulação torna a placenta um órgão de grande interesse médico por ser altamente vascularizada, ter um caráter multifuncional, desenvolver-se e diferenciar-se no curso da gravidez.

Devido à sua característica transitória, mas fundamental para o início da vida e crescimento intra-útero, a placenta possui a vantagem de ser um órgão passível de investigação no começo de seu desenvolvimento no pós-aborto, na sua senescência no pós-parto de termo e no intercurso entre essas duas fases (LENIR *et al.*, 2003).

Alguns trabalhos têm surgido para tentar estabelecer o mecanismo fisiopatológico que leva às trombozes e aos infartos na placenta, responsáveis diretos pelos danos provocados ao feto e à continuidade da gestação (KHAMASHATA *et al.*, 1995; RAND *et al.*, 1997; GREAVES, 1999).

A utilização de técnica por imunofluorescência tem detectado fator tecidual (FAULK *et al.*, 1990), β_2 -GPI e anexina V (DONOHOE *et al.*, 1998) na região estromal do vilo placentário. Amparada nessa miríade de substâncias, e mergulhada no espaço interviloso, a superfície dos microvilos parece ser a responsável pela anticoagulação necessária neste local, de forma a permitir um bom fluxo materno-fetal. Anormalidades ocorridas nessa região podem resultar em trombozes.

Resultados de estudos por imunofluorescência sugerem que o trofoblasto é o alvo principal dos anticorpos antifosfolípidos (RAND *et al.*, 1997a). McCrea *et al.*, 1993, detectaram alta incidência de anticorpos

anti-trofoblastos quando analisaram, pelo método ELISA, trofoblastos isolados e obtidos em cultura oriundos de pacientes com perda fetal de repetição.

Donohoe *et al.*, 1999, investigaram a habilidade dos anticorpos antifosfolípidos de se ligarem ao tecido placentário normal na ausência de patologia. Utilizando imunofluorescência, os pesquisadores localizaram seus antígenos e avaliaram sua ligação com as proteínas na placenta. Foi evidenciado que, na disfunção placentária mediada pelos anticorpos, ocorrem mecanismos patogênicos semelhantes a outros tecidos ou órgãos, como inibição de prostaciclina, agregação de plaquetas e inibição da PTC, além de ser acrescida pela redução da anexina V.

A anexina V é uma proteína cálcio-dependente, encontrada na membrana citoplasmática do sinciotrofoblasto. Tem propriedades anticoagulantes potentes baseadas na grande afinidade de se ligar aos fosfolípidos aniônicos, impedindo a coagulação sobre as membranas dessas células e garantindo o fluxo sanguíneo no espaço intervilo (KRIKUN *et al.*, 1994; HUBER *et al.*, 1994). Estudos têm demonstrado que os anticorpos antifosfolípidos perturbam a homeostase placentária, interferindo na atividade da anexina V e determinando alterações no fluxo sanguíneo feto-placentário.

Evidências sugerem que eles reduzem a produção da anexina V, diminuindo seus níveis no vilo, rompem a habilidade de se agrupar nas células do sinciotrofoblasto e competem com esta proteína na sua ligação com os fosfolípidos. A inibição da função anticoagulante da

anexina V permite o aumento dos mecanismos procoagulantes *in loco*, favorecendo a atividade da protrombina no trofoblasto e nas células do vilo corial, acelerando a coagulação (RAND *et al.*, 1994; PIERANGELI *et al.*, 1996; ROTE, 1997; LOCKSHIN & SAMMARITANO, 2001).

Entretanto, Lakasing *et al.*, 1999, utilizando método imuno-histoquímico para analisar a placenta de 12 pacientes portadoras de SAF, pareadas com grupo-controle, pesquisando a presença de fator tecidual, trombomodulina e anexina V, não encontrou diferenças entre os níveis de anexina V nas pacientes com a síndrome e nas do grupo-controle.

Recentes estudos mostram ainda a influência negativa dos anticorpos anticardiolipina e anti β_2 -GPI sobre a proliferação trofoblástica. Chamley *et al.*, 1998, demonstram que a proteína β_2 -GPI contém um antígeno determinante, sobre o qual o anticorpo para cardiolipina pode inibir a proliferação das células trofoblásticas que invadem os vasos maternos. Eles também podem impedir a invasão trofoblástica, provocando uma disfunção celular com conseqüente desequilíbrio na produção hormonal de gonadotrofina coriônica (LINDOFF *et al.*, 1997; SIBAI, 1999), promovendo complicações como pré-eclâmpsia grave no início da gravidez e diferentes graus de insuficiência útero-placentária. Outras publicações confirmam estes achados (CARUSO *et al.*, 1999; DI SOMONE *et al.*, 2000; COULAM, 2000).

3.4. RASTREAMENTO DA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA

A trombose no leito placentário tem sido considerada responsável pela má perfusão útero-placentária, causando complicações na gravidez. Portanto, a maioria dos pesquisadores concordam que uma apurada vigilância obstétrica incluindo exame de doppler das artérias umbilicais e uterinas auxilia no diagnóstico precoce dessas intercorrências. Um índice de resistência anormal das artérias uterinas, entre 18 e 24 semanas de gestação, pode indicar maiores riscos de complicações obstétricas em pacientes com SAF (CARUSO *et al.*, 1993; MASCOLA; REPKE, 1997).

Em recente tese de livre docência, Miyadahira, em 2002, avaliou o papel da dopplervelocimetria das artérias umbilicais relacionando-o com outros índices de avaliação da vitalidade fetal na predição do diagnóstico precoce dos sinais de insuficiência placentária em gestações de alto risco. O exame de doppler das artérias umbilicais apareceu como maior preditor da restrição do crescimento intra-uterino, considerando ser este o marcador mais importante da insuficiência placentária. Portanto, o exame é de extrema valia no acompanhamento dessas gestantes (GOFFINET *et al.*, 1997).

3.5. OUTRAS TROMBOFILIAS ASSOCIADAS

Recentemente, as trombofilias hereditárias têm sido associadas com perdas fetais de repetição devido ao aumento da prevalência dessas perdas em gestantes com disfibrinogenemia, resistência da proteína C ativada, mutação da protrombina, mutação do fator V Leiden, deficiência de antitrombina III, proteína C e S (ROSENDAAL *et al.*, 1995; PRESTON *et al.*, 1996; KUPFERMINC *et al.*, 1999).

O risco de tromboembolismo durante a gravidez em pacientes com deficiência de antitrombina III é de 60% (WALKER *et al.*, 1997), a presença da mutação do fator V Leiden é de 46% (BOKAREWA *et al.*, 1996), a resistência da proteína C ativada é de 78% (HALLAK *et al.*, 1997). Nas trombooses ocorridas no pós-parto foi encontrado 7% a 19% de deficiência da proteína C e 7% a 22% de deficiência da proteína S (DE STEFANO *et al.*, 1994). Os resultados gestacionais das portadoras de trombofilias hereditárias apresentam menos de 25% de nascidos vivos (BRENNER, 1999).

A existência de comorbidades em gestantes portadoras de SAF, como a associação com trombofilias hereditárias, aumenta os riscos para eventos trombóticos havendo necessidade de uma anticoagulação mais agressiva (BRENNER *et al.*, 2000). Embora não haja estudos suficientes que justifiquem o rastreamento de rotina para doenças trombofílicas adquiridas e/ou congênicas no pré-natal, gestantes com história pessoal ou familiar de tromboembolismo, perda fetal inexplicada no segundo ou

terceiro trimestre, RCF grave ou recorrente e pré-eclâmpsia grave no início da gestação devem ser rastreadas para trombofilias de um modo geral (LEE & SILVER, 2000), e considerada a possibilidade de trombopprofilaxia (GREER, 1999).

3.6. A PLACENTA NA SAF

O exame histológico das placentas oriundas de gestações com SAF mostra freqüentemente trombose da vasculatura útero-placentária, infartos e uma vasculopatia decidual caracterizada por aterosose nos vasos deciduais com necrose fibrinóide (MAGID *et al.*, 1998; LOCATELLI *et al.*, 2002).

As lesões vasculares útero-placentárias predispoem a “acidentes vasculares útero-placentários” (DOMMISSE & TILTMAN, 1992). Têm sido registradas lesões secundárias às tromboses ocorridas nas artérias da decídua basal, sejam parciais ou totais, dentro do parênquima placentário (KHONG & CHAMBERS, 1992).

Com a interrupção do fluxo sangüíneo no espaço intervilosso ocorre colapso desse espaço, o vilo torna-se comprimido, e submetido a necrose isquêmica. Nas placentas da SAF têm sido encontrado extensos infartos de localização central dentro do parênquima, acompanhados por outras lesões também de origem trombótica como tromboses intravasculares, diminuição de nós sinciciais, necrose fibrinóide do trofoblasto, deposição

maciça de fibrina perivilosa, trombose intervilar e vilos avasculares (SALAFIA & COWCHOCK, 1997; LAKASING *et al.*, 2000).

De acordo com Fox, 1997b, a placenta tem uma considerável capacidade de reserva funcional, podendo se manter com apenas com 15% a 20% do seu tecido viloso sem comprometer o bem-estar fetal. A ocorrência de pequenos infartos providenciam um adequado fluxo colateral com o objetivo de não haver prejuízos na função placentária.

Segundo Salafia, 1997, se o infarto se desenvolve, é possível que haja uma má perfusão por todo o parênquima com falência da circulação co-lateral. A má perfusão permanente pode comprometer a arborização vilosa terminal, possivelmente por compressão do espaço intervilar sobre o desenvolvimento da rede de capilares terminais ou por franca destruição desses capilares (KARIMU & BURTON, 1994).

A redução de capilares feto-placentários concorre para a restrição do crescimento fetal e volume da placenta, com consequente redução da filtração glomerular fetal e instalação de oligodramnia (GROOME *et al.*, 1991). A ruptura desses capilares dentro do espaço intervilar determina sangramentos no local que, dependendo do volume produzido, pode se estender a região retroplacentária descolando a placenta de sua inserção na parede uterina (BROSENS & RENAER, 1972).

Em 1982, De Wolf *et al.*, já demonstravam que as placentas provenientes de gestantes com SAF, cuja gravidez terminava em morte fetal entre o segundo e terceiro trimestres, apresentavam infartos maciços envolvendo mais que 50% de área placentária. A região

infartada mostrava vilos congestos e hemorrágicos, aglutinação do vilo comprometido, trombose intervilosa com necrose fibrinóide e infiltração por neutrófilos.

Hasegawa *et al.*, 1990, em seus estudos, chamam a atenção para a citotoxicidade dos anticorpos antifosfolípides quando demonstram que a reatividade contra os trofoblastos determina vilosite crônica em 66% dos casos associada à RCF.

Out *et al.*, 1991, em grande estudo comparativo e prospectivo em pacientes que tinham tido perda fetal entre 16 e 39 semanas de gestação, analisando 47 placentas obtidas de 19 diferentes departamentos de patologia, verificaram que 16 (34%) delas eram portadoras de SAF. O estudo anátomo-patológico dessas placentas revelou predomínio de trombose e infartos (**p<0,05**), em relação às placentas de mulheres sem esses anticorpos. Encontraram também vilos hipovasculares e fibroses, principalmente nas áreas de infartos. Infelizmente, não foi possível relacionar com manifestações clínicas devido ao caráter multicêntrico do estudo.

Katano *et al.*, 1995, extraíram anticorpos antifosfolípides de placentas de gestantes com história de abortos e/ou perdas fetais de repetição. Na presença de anticorpos do tipo IgG, havia registro clínico concomitante de morte fetal ou retardo do crescimento intra-uterino, e cada placenta apresentava vários achados trombóticos. Portanto, o prejuízo tissular estaria associado ou com a hipoperfusão e isquemia ou

com a inflamação crônica pela formação de imunocomplexos determinando a coagulação.

Nayar & Lage, 1996, ao encontrar grandes infartos no estudo de placentas provenientes de abortamentos espontâneos no primeiro trimestre, sugerem que aqueles seriam uma das maiores contribuições para o quadro de insuficiência placentária, levando a perdas fetais repetidas ou condições ominosas para o desenvolvimento do concepto.

Lesões vaso-oclusivas intra-placentárias como hiperplasia da camada média da parede de troncos arteriais vilosos ou coriônicos, e oclusão trombótica de vasos fetais também têm sido registradas no estudo anátomo-patológico das placentas oriundas de SAF (SALAFIA & PARKE, 1997).

Salafia *et al.*, 1995, estudando a placenta de 53 recém-nascidos com restrição do crescimento intra-uterino encontrou correlação significativa com a hiperplasia da camada média de troncos arteriais fetais grandes e pequenos, e de vasos coriônicos, identificada pelo aumento de espessura de suas paredes e diminuição ou ausência da luz vascular.

Redline & Pappin, 1995, afirmam que a presença de vilos avasculares (VA) — definidos como um foco ou mais que cinco vilos terminais mostrando estroma fibrótico e ausência de capilares vilosos — é o mais sensível, específico e confiável indicador da oclusão trombótica em vasos fetais (vasculopatia trombótica fetal - VTF). Estudando 29 placentas com esta lesão, os autores concluíram que a presença de VA

acometendo mais que 2,5% do parênquima placentário se associam a vilosite crônica e corangiose, e repercutem clinicamente no feto com RCF, oligoâmnio, prematuridade, alterações na cardiotocografia anteparto e sofrimento fetal.

Rayne & Kraus, 1993, encontraram, em seus estudos, a vasculopatia trombótica fetal associada com anticorpos antifosfolípidos maternos e deficiência hereditária dos inibidores da coagulação. Kraus, 1997, levantou a possibilidade de passagem dos anticorpos da mãe para o feto, determinando eventos tromboembólicos nesses, podendo levar ao óbito intra-útero.

Cohen *et al.*, 2000, investigaram em 11 parturientes e 11 controles, a presença de aCL no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico, colhidos durante o parto cesárea e vaginal. Encontraram três (27,3%) e seis (54,5%) recém-nascidos tinha aCL no cordão umbilical e no líquido amniótico, respectivamente, enquanto que no grupo controle o anticorpo não foi detectado. Concluíram que o aCL pode passar através da placenta e ser detectada na câmara fetal e sangue do cordão umbilical. Nenhum resultado neonatal foi observado exceto, recém-nascidos de baixo peso no grupo de estudo (**p<0,006**).

Sebire & Backos, em 2003, confirmam que os achados anátomo-patológicos das placentas de pacientes com SAF são lesões isquêmicas, causadas por trombose/vasculopatia decidual, aterose decidual, vilosite crônica, fibrose, vilos hipovasculares e diminuição do peso da placenta,

diminuição do número de nós sinciciais. No entanto, referem que não são específicos nem sempre se correlacionando com os resultados fetais.

Katzman & Genest, 2002, ao analisar 80 placentas de gestantes trombofílicas, associando à presença de infartos placentários com deposição maciça de fibrina perivilosa e a manifestações clínicas como RCF e risco de recorrência dessa complicação perinatal, registraram uma associação significativa (**p=0,02**) em 31% dos casos.

A deposição de fibrina perivilosa representa um padrão comum em placentas com hipoperfusão, e a importância junto com os infartos é o impacto clínico que traz as gestações afetadas, com parto pré-termo, RCF, oligoâmnio sem amniorrexe prematura, alterações da vitalidade fetal comprovada no exame de doppler e cardiotocografia, com tendência à repetição nas gestações subseqüentes (REDLINE, 2002).

A placenta de portadoras de LES tem aspecto histológico similar às da SAF (MAGID *et al.*, 1998). As trombozes e os infartos no LES são a resposta de uma vasculite inflamatória com deposição de complemento e imunoglobulinas. O tratamento com agentes antiinflamatórios pode prevenir danos placentários e perdas fetais. Lee, 1996, em seus estudos, refere que a SAF provoca lesões de desenvolvimento lento com trombozes repetidas e tentativas de recanalização, instalando-se desde o início da gestação, o que parece explicar as grandes complicações clínicas sofridas pelas pacientes e seus conceitos.

Apesar do tratamento empregado com anticoagulantes, anti-inflamatórios e mesmo gamaglobulinas, algumas pacientes desenvolvem

eventos trombóticos, podendo culminar na morte fetal. Embora os resultados das gestações tratadas proporcionem aumento nas taxas de nascidos vivos, a patologia placentária progride apesar da terapêutica (PARKE, 1998).

Fazendo uma análise comparativa do estudo anátomo-patológico da placenta de pacientes com LES e SAF, Barros, 1998, encontrou 20% e 30% de infartos, respectivamente, confirmando a existência de maior potencial dessas lesões nas placentas da síndrome antifosfolípide. E quando a SAF é diagnosticada associada com LES, freqüentemente é necessário uma terapêutica mais agressiva combinando corticóides, AAS em baixas doses e heparina, ou gamaglobulina endovenosa para prevenir a perda fetal (SALAFIA & PARKE, 1997).

Em gestações normais, as artérias espiraladas placentárias têm sua camada muscular completamente ausente. A luz é dilatada e tortuosa, assemelhando-se à estrutura venosa. Esta característica reduz a resistência à passagem do sangue em seu interior, favorecendo bom aporte sangüíneo para o feto (DIZON-TOWNSON & BRANCH, 2000). Na SAF, essas artérias apresentam uma vasculopatia típica na qual observa-se acúmulo de macrófagos carregados de lipídios na camada íntima, com proliferação fibroblástica e necrose fibrinóide da camada média com freqüente infiltrado mononuclear.

O termo "aterose aguda" é usado para descrever esta vasculopatia, a qual provoca dificuldades para circulação sangüínea no espaço intervilo, concorrendo para os quadros clínicos de

insuficiência placentária (ESTELLES *et al.*, 1994). Esta lesão também encontrada em amostras de placentas acometidas por pré-eclâmpsia (LABARERRE, 1988), e há evidências de ter etiologia auto-imune (KRAUS, 1997).

As placentas de pacientes com SAF são morfológicamente semelhantes àsquelas de pacientes com pré-eclâmpsia grave. Extensos infartos e as lesões deciduais vasculares são freqüentemente encontrados em ambas; porém, na SAF, elas ocorrem em idades gestacionais mais precoces do que nos casos de pré-eclâmpsia (BENIRSCHKE & KAUFMANN, 1990).

Levy *et al.*, 1998, estudando 36 placentas de pacientes com LES e SAF, LES sem SAF e pré-eclâmpsia sem SAF, relatam que não foi possível distinguir, apenas com os achados histopatológicos, as placentas da SAF e da pré-eclâmpsia, necessitando submetê-las à complementação com estudo imunohistoquímico para poder diferenciá-las.

Redução do fluxo placentário e infartos têm sido registrados em portadoras de trombofilias, resultantes de mecanismos protrombóticos na circulação materno-fetal. Porém, o mecanismo patogênético responsável pela patologia vascular não está bem elucidado, além de não se saber por que algumas pacientes expressam alterações vasculares na gestação e outras não (BRENNER, 1999).

Ainda hoje, uma alta porcentagem de perdas fetais permanece inexplicada (GRANDONE *et al.*, 1997). A disfunção placentária que pode

explicar os resultados adversos das gestações complicadas com SAF permanece com mecanismo incerto (LAKASING *et al.*, 2000).

As lesões placentárias mais freqüentemente encontradas são:

- 1.** Infartos - Em gestações não complicadas, pequenos infartos podem ser encontrados em até 25% do tecido viloso e localizados na periferia da placenta (FOX, 1997). No entanto, infartos extensos comprometendo mais de 10% da área placentária e situados em sua região central associam-se freqüentemente a complicações materno-fetais, que serão tanto piores quanto for a extensão dessas lesões (HUBER *et al.*, 1961).
- 2.** Trombose intervilosa - Resulta de um distúrbio da perfusão venosa e são lesões diferentes de infartos verdadeiros (HUBER *et al.*, 1961).
- 3.** Deposição de fibrina perivilosa – Registrada inicialmente por Fox em 1967a, considerada achado normal em placentas de termo. Porém, a deposição maciça possui relação intrínseca com infartos ocorridos na decídua basal. Tem sido correlacionada com RCF grave, parto pré-termo, oligoâmnio, alterações da vitalidade fetal na cardiotocografia anteparto e do exame de dopplervelocimetria das artérias umbilicais (REDLINE, 2002).
- 4.** Necrose fibrinóide do trofoblasto - Em gestações não complicadas, esta lesão é praticamente ausente. No entanto, nas gestações complicadas, é encontrada na pré-eclâmpsia, no diabetes e na incompatibilidade do fator Rh. Fox, 1997c, descreveu essa relação com anormalidades fetais como sofrimento fetal, restrição do

crescimento intra-uterino e nascimentos prematuros. A lesão contém uma mistura de fibrina e fibrinogênio secundária à deposição deste último sobre o material fibrinóide derivado do sangue materno no espaço intervilosos. Estudo de imunofluorescência dessa massa fibrinóide demonstrou a presença também de IgG, IgM e alguns componentes do complemento ativado, o que sugere uma reação do tipo antígeno-anticorpo no vilo afetado (LABARERRE & FAULK, 1995).

5. Corangiose - Embora sua patogênese e significância clínica ainda sejam desconhecidas, Benirschke & Kauffmam, 1995, relatam a associação da lesão placentária com hipóxia fetal crônica. Tem sido relacionada com óbito fetal e neomortos precoces (KHONG, 2000).
6. Hiperplasia da camada média de artérias de troncos vilosos- Trata-se de lesão encontra-se associada com doença hipertensiva específica da gestação (ROBERTSON *et al.*, 1975) e restrição do crescimento fetal (SHEPARD & BONNAR, 1976). São lesões freqüentemente encontradas em LES na gestação (BARROS, 1998).
7. Edema da camada íntima de artérias de troncos vilosos - É encontrada na pré-eclâmpsia e incompatibilidade Rh e está relacionada com RCF e recém-nascido de baixo peso (van der VEEN *et al.*, 1982).
8. Vasculopatia trombótica fetal (VTF) -Tem sido associada com sofrimento ante e intraparto, RCF e morte fetal intra-uterina (FOX, 1967; COOK *et al.*, 1987; REDLINE & PAPPIN, 1995). Rayne &

Kraus, 1993, associaram-na com síndrome antifosfolípide materna e deficiências hereditárias de inibidores da coagulação. Kraus & Acheen, 1999, tem postulado que VTF na placenta, evidencia que a trombose ocorreu na circulação fetal antes do parto e com feto vivo, denunciando sua relação com doença tromboembólica materna.

- 9.** Vilosite crônica - Pode ser conseqüente a processos infecciosos maternos como, por exemplo, sífilis, parvovirose, toxoplasmose, citomegalovírus com positividade nos exames complementares para o agente infeccioso. Também é um achado anátomo-patológico em doenças auto-imunes e, neste caso, há predomínio de macrófagos. Está associada com pré-eclâmpsia, RCF, abortamento de repetição e tem sido registrada recorrência (DOSS *et al.*, 1995).
- 10.** Vilos maduros - São encontrados no exame microscópico em placentas resultantes de gestações no termo e tem características próprias. Os vilos imaturos também podem ser encontrados espalhados por entre o parênquima placentário em até 97% dessas gestações desde que não complicadas. E este é um achado considerado normal (FOX, 1997). Os vilos caracteristicamente imaturos porém com diâmetro maior são considerados um estágio intermediário de amadurecimento e são chamados de vilos intermediários. A predominância deste tipo de vilo numa gravidez de termo é considerado achado anormal porque reflete uma deficiência no processo de maturação vilosa.

4. Casuística e métodos

Para a realização deste trabalho, foram estudadas gestações de pacientes portadoras de síndrome antifosfolípide e suas respectivas placentas. A SAF foi diagnosticada segundo os critérios definidos no 8º Simpósio Internacional sobre Anticorpos Antifosfolípides realizado em Sapporo, no Japão, em 1998 (WILSON *et al.*, 1999) (vide Tabela 1).

4.1. POPULAÇÃO - CARACTERÍSTICAS

O presente estudo, do tipo longitudinal não randomizado, de caráter descritivo e comparativo, ocorreu no período compreendido entre julho de 1999 a dezembro de 2002 em gestantes com o diagnóstico de síndrome antifosfolípide, que deram à luz na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cujo pré-natal, feito no ambulatório de colagenoses e gestação dessa instituição, obedeceu o protocolo assistencial adotado.

4.1.1 – Grupo de Estudo

O grupo de estudo foi composto por 73 gestantes com o diagnóstico confirmado para SAF. Observamos que as pacientes portadoras dessa síndrome respondiam de maneira diferente à terapêutica anticoagulante administrada, apresentando graus variados de complicações maternas e perinatais. Portanto, idealizamos a existência de pacientes de médio risco, alto risco e muito alto risco para o desenvolvimento de insuficiência placentária e ocorrência de trombooses quando grávidas. O grupo foi subdividido em subgrupo A (médio risco), B (alto risco) e C (muito alto risco), obedecendo os critérios segundo tabela abaixo (tabela 2).

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO CARACTERÍSTICAS PRÉVIAS E TÍTULOS DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES NAS PACIENTES COM SAF

Subgrupo A – Médio risco	Perdas fetais de repetição Sem história clínica prévia de TVP Títulos da anticardiolipina < 20 MPL e/ou GPL Anticoagulante lúpico eventualmente positivo
Subgrupo B – Alto risco	TVP ocorrida há mais de um ano Títulos da anticardiolipina > 20 e <100 MPL e/ou GPL Anticoagulante lúpico persistentemente positivo Associação com outras trombofilias e doenças do colágeno
Subgrupo C – Muito alto risco	História de TEP TVP há menos de um ano Títulos da anticardiolipina > 100 MPL e/ou GPL Trombose arterial

Paralelamente ao grupo de risco, acompanhamos um grupo-controle de 32 pacientes, triadas para a ausência de SAF, e que não apresentaram nenhuma patologia materna na gestação, exceto trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, sofrimento fetal ante e intra-parto.

Todas as pacientes foram informadas acerca da gravidade do seu quadro clínico, da natureza científico-assistencial do estudo que estava sendo proposto e, uma vez de acordo, deram autorização por escrito para análise da placenta (ANEXO 1).

4.1.2 – Seleção de Pacientes

Critérios de inclusão

Primigestas ou multigestas que:

- Iniciaram pré-natal antes da 28ª semana
- Preencheram todos os critérios atualmente aceitos para SAF

Critérios de exclusão

Primigestas ou multigestas:

- Cujos exames ultra-sonográficos revelaram fetos malformados
- Tinham gestação gemelar

4.2. MÉTODOS

4.2.1 – Variáveis Estudadas

a) VARIÁVEIS MATERNAS –

- Diabetes gestacional
- Toxemia
- Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida
- Líquido amniótico diminuído
- Oligoâmnio
- Amniorrexe prematura
- Trabalho de parto prematuro
- Tipo e complicações do parto

b) VARIÁVEIS PERINATAIS E FETAIS –

- Restrição do crescimento fetal
- Sofrimento fetal ante e intra-parto
- Prematuridade
- Peso dos recém-nascidos
- Ocorrência de abortamentos, natimortos, neomortos precoces e tardios

c) VARIÁVEIS DA PLACENTA –

- Peso
- Alterações macroscópicas
- Alterações microscópicas

4.2.2 – Conceitos - Termos Clínicos

Para definição dos termos clínicos empregados, utilizamos aqueles adotados na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP (ZUGAIB & BITTAR, 1996).

RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL – quando o recém-nascido apresenta peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional (EVANS; LIN, 1984).

PREMATURO - recém-nascidos com idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas (STUBLEFIELD, 1984).

SOFRIMENTO FETAL - o significado englobou aqueles diagnosticados ante e intra-parto. Os critérios diagnósticos foram baseados na avaliação da cardiotocografia (ZUGAIB & BEHLE, 1981; MIYADAHIRA & ZUGAIB, 1993), do perfil biofísico fetal (MANNING, 1990), da dopplervelocimetria (ARDUINI & RIZZO, 1990; BOWER *et al.*, 1992) e da análise do líquido amniótico para a presença de mecônio.

OLIGOÂMNIO – caracterizado quando a avaliação ultra-sonográfica do líquido amniótico através do índice do líquido amniótico (ILA) mostrou-se inferior ou igual a 5 cm (RUTHERFORD *et al.*, 1987).

ABORTO – aborto precoce, quando o óbito se dá antes da 10ª semana de gestação, e o tardio, caracterizado quando ocorre antes da 20ª semana da idade gestacional (CUNNINGHAM *et al.*, 1993).

ÓBITO FETAL INTRA-UTERINO - o termo "fetal" atualmente se refere ao conceito a partir da décima semana da gravidez até o parto (BRANCH, 1998). Corresponde ao falecimento dentro do útero.

NATIMORTO - corresponde à expulsão de fetos que apresentaram óbito intra-uterino.

NEOMORTO - recém-nascidos que faleceram em até 28 dias do pós-parto. O óbito é precoce quando ocorre em até sete dias, e tardia quando ocorre do oitavo até 28º dia do nascimento.

O DESCOLAMENTO PREMATURO DA PLACENTA (DPPNI) - foi caracterizado quando ocorreu a separação da placenta normalmente inserida no corpo uterino, em gestação acima de 20 semanas, e antes da expulsão fetal (GILABERT *et al.*, 1985).

4.2.3 – Seguimento das Gestantes do Grupo de Estudo

Seguimos o protocolo assistencial do pré-natal adotado na clínica obstétrica do HC-FMUSP que inclui na primeira consulta:

1. Determinação da idade gestacional:

A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação referida pela gestante, pela mensuração da altura uterina expressa em semanas (WHO, 1977), e confirmada pelos exames ultra-sonográficos realizados o mais precoce possível. Nesta primeira consulta era realizada

uma anamnese cuidadosa no rastreio do mau passado obstétrico, história de trombose venosa profunda prévia (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) prévios à gestação.

2. Avaliação laboratorial:

2.1 - Solicitação de exames laboratoriais como tipagem sangüínea e fator Rh, hemograma completo, sorologia para sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B e C, HIV, Chagas, urina tipo I e protoparasitológico de fezes. Também era realizada a coleta para colpocitologia onco-parasitária. Foi providenciada a verificação laboratorial dos anticorpos antifosfolípidos anticardiolipina subtipos IgG e IgM, respectivos títulos e anticoagulante lúpico, repetidos após seis semanas. Os casos negativos foram excluídos.

O anticorpo anticardiolipina foi pesquisado através da técnica de imuno-ensaio enzimático ELISA (Harris *et al.*, 1988). Os resultados têm como base considerar uma unidade GPL ou MPL, correspondente a atividade de ligação de um micrograma/ml da anticardiolipina IgG ou IgM, respectivamente. São expressos como:

- a) negativos, se menores que 10 unidades GPL ou MPL/ml.
- b) positivos, quando maiores ou iguais a 10 unidades GPL ou MPL/ml, assim classificados:
 - baixos, entre 10 e 19 unidades GPL ou MPL.
 - moderados, entre 20 e 80 unidades GPL ou entre 20 e 50 unidades MPL.

- altos, acima de 80 unidades GPL ou acima de 50 unidades MPL.

O anticorpo anticoagulante lúpico foi pesquisado pelo teste de coagulação que utiliza método de diluição do veneno da víbora Russell (THIAGARAJAN *et al.*, 1986), cujo resultado é avaliado com ponto de corte de 1,2. Abaixo desse valor é considerado negativo. Acima desse valor, é aplicada a seguinte escala:

- maior que 2.0, fortemente positivo para aL
- entre 2.0 e 1.5, moderadamente positivo para aL
- entre 1.5 e 1.2, fracamente positivo para aL

2.2 - O rastreamento do diabetes gestacional (DG) foi realizado em todas as pacientes, baseando-se nos critérios já estabelecidos pelo NDDG, 1979. As pacientes de baixo risco foram submetidas ao teste de tolerância oral simplificado (TTGO-S) com a ingesta de 50g de glicose entre 24 e 26 semanas (O'SULLIVAN & MAHAN, 1964). Aquelas consideradas de alto risco para DG foram submetidas desde a primeira consulta de pré-natal à glicemia de jejum repetida mensalmente até a realização do teste de tolerância à glicose (TTG) de 100g via oral entre 26 e 28 semanas (O'SULLIVAN *et al.*, 1973).

2.3 - Investigação laboratorial do fator antinúcleo (FAN)

3. Investigação quanto às perdas gestacionais prévias:

As pacientes com LES ou outras colagenoses, já chegavam com diagnóstico confirmado, oriundas do ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP. As demais eram encaminhadas para investigação devido o mau passado obstétrico, e a maioria delas, a confirmação da SAF se deu durante o pré-natal.

Foram investigadas quanto aos principais fatores associados à perda gestacional de repetição:

- fatores anatômicos, através de exames ultra-sonográficos.
- fatores infecciosos, por meio de esfregaços da secreção vaginal e cultura para micoplasma e pesquisa de clamídia.
- fatores cromossômicos através do estudo do cariótipo do casal.
- trombofilias hereditárias associadas como deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina III.

4. Monitoramento do crescimento fetal com ultra-sonografia mensal.

5. A cardiotocografia e o perfil biofísico fetal foram realizados quinzenalmente a partir da 28ª semana de gestação, e a seguir, semanal, a partir da 32ª semana.

6. A Dopplervelocimetria mensal foi feita a partir de 16 semanas de gravidez e repetida à intervalos de 15/15 dias até 28ª semana. Se

doppler normal com quadro clínico estável, passava a ser repetido mensalmente até 36 semanas. Se alterado, mantinha-se o seguimento quinzenal.

4.2.3.1 – Terapêutica

As pacientes com gestação viável documentada através de exame ultra-sonográfico (visualização dos batimentos cardíofetais com saco gestacional íntegro) recebiam ácido-acetilsalicílico (AAS) na dose única de 100mg/dia por via oral tomado de forma ininterrupta até a 36^a semana, quando era suspenso (BALASCH *et al.*, 1993).

A anticoagulação era efetuada principalmente pela enoxaparina (HBPM), introduzida na dose de 20 mg/dia via subcutânea. O aumento da dose era diretamente proporcional à ausência da queda de resistência nos vasos umbilicais, presenciado no sonograma. Nas pacientes com história de trombose prévia, a dosagem inicial foi de 80 mg/dia obedecendo um teto máximo de 2 mg/kg/dia.

Foi feita suplementação terapêutica desde o início do pré-natal com ácido fólico 5 mg/dia via oral, uma vez que não tínhamos acesso à realização da dosagem de homocisteína, carbonato de cálcio 500 mg/dia, além da orientação dietética da ingestão de 1,5 g de cálcio na alimentação devido ao alto risco de osteopenia pela utilização prolongada de heparina (SANSON *et al.*, 1999).

4.2.3.2 – Considerações no Parto

O AAS era sistematicamente suspenso com 36 semanas de uso e o parto, sempre que possível, foi planejado. As pacientes em uso de até 60 mg/dia de enoxaparina eram internadas com 39 semanas de gestação e a via de parto era de indicação obstétrica, podendo ser realizado após 24 horas da última dose. As pacientes que utilizavam mais de 60 mg/dia, internavam-se com 34 semanas de gravidez e o AAS era suspenso. Procedia-se à troca da HBPM por HNF controlado pelo TTPA e contagem de plaquetas. A via de parto era de indicação obstétrica, realizada após 12 horas da última dose. Após o parto, a placenta foi colhida, pesada, acondicionada aberta em recipiente contendo formalina a 10% e tamponada por 24 hs a 48 hs para sua fixação. Findo o prazo, era submetida à análise histológica.

4.2.3.3 – Seguimento no Puerpério

No dia seguinte após o parto, as pacientes do subgrupo A voltavam a fazer uso de AAS e tinham alta hospitalar em uso desta droga por mais 40 dias. Aquelas do subgrupo B recebiam AAS 100 mg/dia e enoxaparina 20 mg/dia/subcutânea a partir do 1º PO e por mais 40 dias. Após este prazo, era considerado o uso de AAS de forma contínua. As pacientes do subgrupo C recebiam AAS 100 mg/dia e enoxaparina 20 mg/dia/subcutânea após 24hs do parto, aumentava-se a dose para 40 mg a partir do 2º PO, mantendo-se por 40 dias. Após este prazo, considerávamos a utilização de anticoagulante por via oral de forma contínua. Todas as pacientes recebiam a orientação

contraceptiva de não utilizar anticoncepcional oral combinado e foram encaminhadas ao serviço de planejamento familiar. Também recebiam como orientação inicial a utilização de progestágeno contraceptivo de dosagem mínima no caso das lactantes do subgrupo A, e métodos de barreira para o subgrupo B e C.

4.3. ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DA PLACENTA

O estudo anátomo-patológico da placenta foi realizado na Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP, pela mesma patologista.

A placenta foi submetida inicialmente a exame macroscópico, mediante técnica bem estabelecida (FOX, 1997a). Foram analisados dados gerais como dimensões, peso em gramas e forma da placenta (redonda, cordiforme, membranácea, oval e irregular). O cordão umbilical foi avaliado em seu comprimento, diâmetro, número de vasos, inserção na placenta, e as membranas, se transparentes ou opacas. Na superfície fetal, verificamos se a membrana amniótica era brilhante, opaca ou esverdeada e se havia hematoma subamniótico. Avaliamos se a superfície materna estava íntegra, incompleta, lacerada, e se havia edema, calcificações, hematoma retroplacentário ou sinais de compressão. Os achados foram anotados.

Após este primeiro estudo, retirou-se as membranas, o cordão umbilical, e foi providenciado cortes verticais paralelos em toda a extensão da placenta, investigando-se a presença de fibrina subcoriônica,

trombose intervilar, cistos, fibrina intervilar, trombose subcorial e infartos. Toda a área comprometida era estimada em percentual, tendo como base a área total da placenta. Foram retirados três fragmentos das lesões identificadas, e também das áreas consideradas normais, para análise histológica. Estes fragmentos foram processados, embrocados em parafina, e corados pela hematoxilina-eosina.

4.3.1 – Conceitos - Termos da Anatomia Patológica

As alterações placentárias patológicas observadas à microscopia ótica foram compiladas numa listagem e definidas de acordo com os critérios publicados (BENIRSCHKE & KAUFMANN, 1995; FOX, 1997).

INFARTOS – é uma área de necrose isquêmica do vilo placentário resultante da oclusão do suprimento sangüíneo materno no vilo placentário.

TROMBOSE INTERVILAR – é uma lesão caracterizada por um foco nodular de sangue coagulado localizada dentro do espaço intervilar. Este sangue coagulado é a consequência da ruptura da camada de trofoblasto que recobre o capilar viloso devido a isquemia local.

DEPOSIÇÃO DE FIBRINA PERIVILAR – É a infiltração na placenta por material fibrinóide no espaço intervilar. É um achado comum, se localizada na periferia de placentas de termo, não tendo significado clínico importante. Porém, o acúmulo maciço desse material dentro do parênquima, circundando múltiplos vilos, tende a isolá-los, alterando a consistência esponjosa normal da placenta. Os vilos envolvidos

freqüentemente perdem a camada trofoblástica circundante e demonstram processo degenerativo (necrose fibrinóide do trofoblasto).

NECROSE FIBRINÓIDE DO TROFOBlasto – caracterizada pela presença de alterações degenerativas no trofoblasto como eosinofilia e cariorrexe, podendo ser resultante da deposição maciça de fibrina perivilosa.

CORANGIOSE – são vilos contendo dez ou mais vasos capilares fetais, chamados vilos hipervasculares.

HIPERPLASIA DA CAMADA MÉDIA DE ARTÉRIAS – É a oclusão parcial ou total de artérias de troncos vilosos grandes ou pequenos e/ou coriônicos, por hiperplasia da camada média. É identificada pela diminuição ou ausência da luz e aumento da espessura da parede do vaso. A desorganização mural é diagnosticada quando a organização concêntrica da parede arterial está aumentada em 50% da circunferência normal (SALAFIA & PARKE, 1997).

EDEMA DA CAMADA ÍNTIMA DE ARTÉRIAS DE TRONCOS VILOSOS - caracteriza-se pela proliferação da camada íntima de troncos arteriais fetais que pode ser extremo a ponto de obstruir o vaso.

VASCULOPATIA TROMBÓTICA DE VASOS FETAIS – São lesões trombóticas envolvendo vasos fetais na placenta, resultando na degeneração e desaparecimento de vasos distais e capilares. É representada por uma massa de vilos fibróticos (vilos avasculares) apenas identificada ao microscópio.

VILOSITE CRÔNICA - caracteriza-se pela presença de infiltrado mono ou polimorfonuclear perivascular do tecido viloso.

VILOS MADUROS – são vilos pequenos, com vasos sinusoidais dilatados que preenchem todo o estroma, cuja membrana trofoblástica apresenta grande quantidade de nós sinciciais. (Os nós estão predominantemente na periferia do vilo.)

VILOS IMATUROS – são pequenos, com vasos sinusoidais não dilatados num estroma abundante, com trofoblasto uniforme e ausência de nós sinciciais.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.4.1 – Análise Descritiva

Para as variáveis quantitativas (idade materna, idade gestacional, paridade e tabagismo) esta análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas (presença ou não de determinado parâmetro) foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

4.4.2 – Análise Comparativa

Teste Qui-quadrado

Para se testar a homogeneidade de grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado (ROSNER, 1986).

Teste exato de Fisher

Este teste foi utilizado para se obter informações sobre a homogeneidade das proporções quando caselas de respostas apresentaram frequências esperadas menor que 5 (ROSNER, 1986).

Teste t de Student

Foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre médias de dois grupos de amostras independentes.

Teste de Bonferroni

Para a comparação entre média de três grupos independentes, foi utilizada a Análise de Variância a um fator com comparações múltiplas, baseadas no teste de Bonferroni (ROSNER, 1986).

Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

Quando a suposição de normalidade foi rejeitada ao aplicar-se o teste de Bonferroni, utilizou-se teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (ROSNER, 1986).

Todos os testes foram realizados admitindo-se nível de significância de 5%.

4.5. ASPECTO ÉTICO DA PESQUISA

O projeto de pesquisa deste trabalho foi aprovado nas seguintes instâncias:

- a) Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- b) Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas (CAPE-Pesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5. Resultados

Foram estudadas 73 gestações únicas e suas respectivas placentas de pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF), e 32 gestantes do grupo-controle (GC) no período de julho de 1999 a dezembro de 2002. Os dados epidemiológicos das pacientes podem ser observados na Tabela 3.

TABELA 3- DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS 73 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA EM SUBGRUPOS: A= SAF I, B= SAF II e C= SAF III e 32 DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP- JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos		Idade		Paridade		Tabagismo	
		Anos	média	gestações	Partos	n	(%)
A	(n=21)	24 a 39	33*	79	33	2	(9,5)
B	(n=37)	18 a 39	29,8	93	60	7	(18,9)
C	(n=15)	17 a 34	27,6	24	17	2	(13,3)
GC	(n=32)	17 a 37	24,5	36	28	6	(18,7)

*p<0,05 -teste de Bonferroni

GC=grupo controle

O subgrupo A totalizou 21 pacientes de médio risco, o subgrupo B, 37 pacientes de alto risco, e o subgrupo C, 15 pacientes de muito alto risco. No grupo-controle tínhamos 32 pacientes. Através da análise de variância a um fator, observamos, conforme tabela acima, que os

subgrupos diferem em relação à idade materna, isto é, o subgrupo A apresenta valores significativamente maiores. E as gestantes do grupo-controle eram mais jovens. Houve menos parturições e hábito do tabagismo no subgrupo A em relação aos demais. No grupo-controle não houve diferenças entre essas variáveis em relação ao grupo SAF.

Os antecedentes pessoais dessas pacientes podem ser observados nos gráficos 1a. para o subgrupo A, 1b. para o subgrupo B e 1c. para o subgrupo C.

No subgrupo A, a história clínica relatava sete (33,3%) pacientes com hipertensão arterial crônica e cinco (23,8%) com toxemia nas gestações prévias. No subgrupo B, 17 (45,9%) pacientes tinham diagnóstico firmado de LES, sendo que 15 (40,5%) delas apresentavam histórico da ocorrência de fenômeno de Raynaud. Ainda no subgrupo B, 13 (35,1%) tinham história de toxemia e 12 (32,4%) pacientes já haviam apresentado pelo menos um episódio de trombose venosa prévia. No subgrupo de muito alto risco para trombose e insuficiência placentária, 14 (93,3%) pacientes tinham história clínica de trombose venosa recente (menos de um ano), ou uma trombose arterial anterior. Neste subgrupo, quatro (26,6%) pacientes eram lúpicas. A análise estatística mostrou que o subgrupo C apresentou um percentual maior de trombozes, e o subgrupo B, percentual maior de LES e Raynaud. Nos demais antecedentes não houve diferença estatística entre os subgrupos.

GRÁFICO 1a – ANTECEDENTES PESSOAIS DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS EM SUBGRUPOS A, B e C, SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

LES=lúpus eritematoso sistêmico; HAC=hipertensão arterial crônica

GRÁFICO 1b -

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

LES=lúpus eritematoso sistêmico; HAC=hipertensão arterial crônica

(Observa-se que este subgrupo apresentou um percentual maior de **LES** e **Raynaud**)

GRÁFICO 1c - ANTECEDENTES PESSOAIS DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS EM SUBGRUPOS A, B e C, SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

LES=lúpus eritematoso sistêmico; HAC=hipertensão arterial crônica
(Ocorre neste subgrupo C um percentual maior de **Trombose**)

No total as 73 pacientes relatavam 196 gestações prévias. Os antecedentes obstétricos podem ser observados no gráfico 2, sendo 2a para grupo A, 2b para grupo B e 2c para grupo C.

GRÁFICO 2a - ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, NUM TOTAL DE 196 GESTAÇÕES PRÉVIAS, DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

(No subgrupo A houve sete gestações de termo e um total de 12 filhos vivos)

GRÁFICO 2b. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, NUM TOTAL DE 196 GESTAÇÕES PRÉVIAS, DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

(No subgrupo B houve duas gestações de termo e um total de 18 filhos vivos)

GRÁFICO 2c.

* $p < 0,05$ -teste Qui-quadrado

(No subgrupo C não houve nenhuma gestação de termo e tinha um total de cinco filhos vivos)

Podemos observar que, no subgrupo A, ocorreu maior incidência de abortamentos precoces (30,3%). Nos subgrupos B e C, predominaram os relatos de natimortos 37,6% e 37,5%, respectivamente. Havia relatos de cinco neomortos precoces no subgrupo A, seis no B e três no subgrupo C.

A história pregressa obstétrica das 36 gestações nas 32 pacientes do grupo-controle envolvia cinco (15,6%) abortamentos prévios e três (9,3%) abortamento tardios.

No gráfico 3, logo abaixo, podemos observar melhor a gravidade desta patologia na gestação sem tratamento quanto ao desenvolvimento do concepto. A análise estatística demonstrou que os três subgrupos apresentavam altos índices de perdas fetais, sem predomínio entre elas. Porém, quando comparamos ao grupo-controle observamos diferença estatisticamente significativa com menores taxas de perdas neste grupo.

GRÁFICO 3 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS PERDAS NOS SUBGRUPOS A, B e C, NUM TOTAL DE 160, NAS 196 GESTAÇÕES PRÉVIAS DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, E 36 GESTAÇÕES PRÉVIAS DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

* $p < 0,05$ - teste Qui-quadrado

Algumas pacientes utilizavam AAS ou anticoagulante previamente à gestação por indicação clínica (vide tabela 4). No subgrupo C, 53,3% delas tomavam AAS e 20% faziam uso de anticoagulante oral.

TABELA 4 – USO DE ASPIRINA E ANTICOAGULANTE ORAL, PREVIAMENTE A GESTAÇÃO NAS 73 GESTANTES ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS A, B e C – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A		B		C	
	n= 21		n= 37		n= 15	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Uso de AAS prévio	1	(4,7)	6	(16,2)	8	(53,3)*
Uso de anticoagulante oral prévio	0	—	0	—	3	(20)*

*p<0,05 -teste Exato de Fisher AAS=ácido acetil-salicílico

Como pode ser observado na tabela 5, a média de início do pré-natal foi bastante semelhante nos três subgrupos do grupo SAF, sendo de 11,8 semanas a idade gestacional, com variação de cinco a 26 semanas. Em relação ao GC, as pacientes do grupo SAF iniciaram o pré-natal em idades mais precoces da gestação. A média de idade gestacional com relação ao início do AAS foi de 12,2 semanas, não diferindo nos três subgrupos. A aspirina foi suspensa antes do trabalho de parto e a média de interrupção foi de 32,7 semanas, sendo semelhante em todos os subgrupos. A enoxaparina foi introduzida em média com 14,5 semanas, e a idade gestacional variou de duas a 29 semanas.

A média de interrupção do uso foi de 34,4 semanas, e variou de 15 a 39 semanas sem diferença estatística entre os subgrupos. Iniciaram o pré-natal com diagnóstico prévio de SAF três (8%) pacientes no subgrupo B e três (20%) no C. Em todas as pacientes do subgrupo A, o diagnóstico foi feito no decorrer da gestação.

TABELA 5 - DADOS DO SEGUIMENTO PRÉ-NATAL DAS 73 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS E DAS 32 DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	A		B		C		controle		Valor p
	n=21		n=37		n=15		n=32		
	semanas	média	semanas	média	semanas	média	semanas	média	
Ig [†] . início pré-natal*	6,6 a 22,4	12,1	5 a 26	12,3	5 a 21	11	8,2 a 27	16,9	0,001**
Ig. início AAS*	6 a 22,4	11,4	2 a 26	14	6,4 a 20	11,4	-		0,2
Ig. parou AAS*	15 a 38	33,2	16,5 a 38	32,4	12 a 39	32,6	-		0,8
Ig. início heparina*	6 a 28,6	15	5 a 29	16,6	2 a 21	12	-		0,1
Ig.parou heparina*	15 a 39	34	16,5 a 39	33,4	28 a 39	36	-		0,2

*não significante entre os subgrupos **estatisticamente significante entre os subgrupos e controle

†ig=idade gestacional AAS=ácido acetil-salicílico

Assim (vide tabela 6), o AAS foi utilizado em 85,7% das pacientes do subgrupo A, 94,5% do subgrupo B e em 86,6% do subgrupo C. A anticoagulação foi realizada com enoxaparina por 90,4% das pacientes do subgrupo A, 94,5% do subgrupo B e 93,3% do subgrupo C. Houve necessidade de utilização de heparina não fracionada (NF) em alguns casos, devido à falta de enoxaparina ou planejamento para o parto. No grupo total, sete (9,5%) pacientes apresentaram reação alérgica ao AAS com três gestantes no subgrupo A, duas no subgrupo B e duas no subgrupo C, sendo necessário suspender a droga.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS 73 GESTANTES COM SAF POR SUBGRUPOS E ESTUDADAS SEGUNDO A UTILIZAÇÃO DE AAS E HEPARINA - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n= 21 n (%)	B n=37 n (%)	C n= 15 n (%)	p
Uso de AAS	18 (85,7)	35 (94,5)	13 (86,6)	0,4
Uso de enoxaparina	19 (90,4)	35 (94,5)	14 (93,3)	0,8
Uso de heparina	6 (28,5)	14 (37,8)	14 (93,3)*	0,001
Aumento da dose de heparina pelo menos uma vez.	16 (76,1)	32 (86,4)	15 (100)	
Idade gestacional	12 a 29,3 semanas	6,6 a 36 semanas	10,4 a 28,2 semanas	
↑ hepa/ enoxaparina	média = 23,3	média = 20,1	média = 17,5	

*teste Exato de Fisher AAS=ácido acetil salicílico; ↑=aumento de heparina/enoxaparina (Observamos que o subgrupo C apresentou maior uso de heparina com significativa estatística em relação aos outros subgrupos)

No decorrer do tratamento anticoagulante, houve necessidade de aumentar a dose de heparina (HBPM ou NF), em todos os subgrupos, em razão da alteração do exame de doppler ou outros sinais de insuficiência placentária. No subgrupo A, em 16 (76%) pacientes, a dose foi aumentada com média de idade gestacional de 23,3 semanas. No subgrupo B, também em 32 (86%) gestantes com média de idade gestacional de 20,1 semanas. No subgrupo C em todas as pacientes aumentou-se a dose com média de 17,5 semanas.

As principais complicações das 73 gestantes foram: toxemia (24,6%); trabalho de parto prematuro-(TPP), (49,3%); diabetes gestacional-(DG), (15%); amniorrexe prematura (5,4%) e DPP (4,1%). Todos os casos de DPP ocorreram no subgrupo B, sendo que, através dos

testes estatísticos, observamos que os subgrupos não diferiram entre si no que se refere às complicações da gestação. Porém, quando comparado ao grupo-controle, o grupo SAF apresentou predominância em toxemia, DG e TPP. (Vide tabela 7).

TABELA 7 - PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES MATERNAS DAS 73 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS E 30 GESTANTES NO GRUPO-CONTROLE- HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n=21 n (%)	B n=37 n (%)	C n=15 n (%)	média n=73 n (%)	controle n=30 n (%)
Toxemia*	8 (38)	8 (21,6)	2 (13,3)	18 (24,6)**	0 _
TPP*	9 (42,8)	21 (56,7)	6 (40)	36 (49,3)**	3 (10)
Diabetes gestacional*	6 (28,5)	4 (10,8)	1 (6,6)	11 (15)**	0 _
Amniorrexe prematura	0 _	3 (8,1)	1 (6,6)	4 (5,4)	2 (6,6)
DPP	0 _	3 (8,1)	0 _	3 (4,1)	0 _

* não significante entre subgrupos. TPP=trabalho de parto prematuro;

**p<0,05 com o grupo-controle DPP=descolamento prematuro da placenta
(duas pacientes do grupo-controle abortaram no 1º trimestre gestacional)

As alterações dopplervelocimétricas na circulação útero-feto-placentária ocorreram em algum momento durante a gestação em 45 (63,3%) pacientes, conforme a tabela 8. Não houve diferença entre os subgrupos através da análise estatística. A diástole zero foi documentada em 17,7% pacientes, das quais 20,8% pertenciam ao subgrupo B, sem predominância entre os subgrupos nesta variável. No subgrupo B, duas

pacientes não utilizaram heparina nem houve alterações no sonograma dos vasos placentários.

TABELA 8 - ALTERAÇÕES DOPPLERVELOCIMÉTRICAS DA CIRCULAÇÃO ÚTERO-FETO – PLACENTÁRIA NO SEGUIMENTO PRÉ-NATAL DAS 71 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	A n=21			B n= 35			C n= 15			média n=71	p				
	n (%)	sem	média	n (%)	sem	média	n (%)	sem	média	n (%)					
Doppler alterado	13 (61,9)	—	—	24 (68,5)	—	—	8 (53,3)	—	—	45 (63,3)	0,5*				
Ig†.Doppler alterado	—	—	15,3 a 31	25,2	—	—	12 a 36	22,3	—	—	16,6 a 31	25,7	—	—	0,2*
Diástole zero	1 (7,6)	—	—	5 (20,8)	—	—	2 (25)	—	—	8 (17,7)	0,6*				
Ig.diástole zero	—	—	24	—	—	—	17,2 a 30	24,8	—	—	23,3 a 34	28,6	—	—	
Melhora com heparina	10 (76,9)	—	—	18 (75)	—	—	7 (87,5)	—	—	35 (77,7)	0,8*				
Não houve melhora	3 (23)	—	—	6 (25)	—	—	1 (12,5)	—	—	8 (17,7)					

*teste Qui-quadrado [†] ig=idade gestacional; sem=semanas de gestação

Ainda na tabela 8, nas pacientes onde foi detectada alterações no doppler, aumentamos a dose de heparina. Houve melhora em 35 (77,7%) pacientes, com resposta semelhante em todos os subgrupos, não ocorrendo diferenças entre os subgrupos nesta variável.

Na tabela 9, apresentamos os principais resultados perinatais dessas gestantes, a saber: índice de prematuridade de 44,2% com resultado bastante semelhante em todos os subgrupos. A ocorrência de líquido

amniótico (ILA) diminuído foi de 41,4% no grupo SAF, sendo que, no subgrupo B esse valor foi de 52,7%. Porém, não foi significante quando aplicado os testes estatísticos em relação aos outros subgrupos. A frequência de sofrimento fetal anteparto (SFA) foi de 40%; RCF 34,2%; oligoâmnio 31,4% e sofrimento fetal intraparto (SFI) 38%.

Quando foi comparado ao grupo-controle, o grupo SAF apresentou percentagens significativamente maiores de RCF, oligoâmnio, ILA diminuído, SFA, SFI e prematuros. Ocorreram seis (8,5%) neomortos no grupo SAF, sendo quatro no subgrupo B. Houve três (4,2%) natimortos no grupo SAF.

TABELA 9 - PRINCIPAIS RESULTADOS PERINATAIS DAS 70 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA EM SUBGRUPOS E 30 DO GRUPO-CONTROLE - HC FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	A n=19 n (%)	B n=36 n (%)	C n=15 n (%)	média n=70 n (%)	controle n=30 n (%)	valor - p
Prematuros	7 (36,8)	18 (50)	6 (40)	31 (44,2)*	2 (6,6)	0,001*
ILA diminuído	5 (26,3)	19 (52,7)	5 (33,3)	29 (41,4)*	1 (3,3)	0,001*
SFA	9 (47,3)	14 (38,8)	5 (33,3)	28 (40)*	0 -	0,003*
RCF	6 (31,5)	14 (38,8)	4 (26,6)	24 (34,2)*	0 -	0,007*
Oligoâmnio	5 (26,3)	13 (36,1)	4 (26,6)	22 (31,4)*	2 (6,6)	0,007*
SFI	4/10 (40)	8/22 (36,3)	4/10 (40)	16/42 (38)	4 (13,3)	0,2
Neomortos	1 (5,2)	4 (11,1)	1 (6,6)	6 (8,5)	0 -	
Natimortos	1 (5,2)	2 (5,5)	0 -	3 (4,2)	0 -	

* teste Qui-quadrado ILA=índice do líquido amniótico; SFA=sofrimento fetal ante-parto
RCF=restrrição do crescimento fetal; SFI= sofrimento fetal intra-parto
(duas pacientes do subgrupo A e uma no B abortaram no 2º trimestre gestacional)

No grupo SAF, três pacientes sofreram abortamento no primeiro trimestre, sendo duas (9,5%) no subgrupo A e uma (2,7%) no subgrupo B. No grupo-controle duas (6,6%) pacientes abortaram no primeiro trimestre. A análise estatística não revelou diferença estatística significativa entre os subgrupos nesta variável.

As internações no grupo SAF foram bastante freqüentes com 55 (78,5%) pacientes necessitando de internação pelo menos uma vez no decorrer da gestação, sem contabilizar a internação resolutive com diferença estatística significativa em relação ao grupo-controle, principalmente o subgrupo B (vide gráfico 4).

A maior freqüência de internações se deu no subgrupo B, com 30 (54,5%) internações, das quais, em 12 (40%) pacientes o episódio se repetiu. No subgrupo A, 15 (27,2%) se internaram e seis (40%) repetiram o processo. No subgrupo C, dez (18%) pacientes internaram durante a gestação e quatro (40%) internaram-se novamente. Neste subgrupo, tivemos três (30%) pacientes que foram internadas no segundo trimestre, permanecendo até o parto devido a gravidade do quadro clínico: oligoâmnio grave, TPP e RCF em extrema prematuridade.

Uma das mais graves complicações ocorreu no subgrupo C. Uma das pacientes na vigência da internação por RCF na 28ª semana gestacional, e em uso de 80mg de enoxaparina, apresentou episódio de AVC isquêmico com hemiparestesia esquerda e afonia. A tomografia do crânio revelou AVC na região parieto-temporal esquerda e evento isquêmico cerebelar à direita com vários infartos cerebrais. Esta paciente não era portadora de

LES e tinha fenômeno de Raynaud positivo. Foi estabelecido anticoagulação plena com 120mg de enoxaparina. Houve recuperação progressiva do quadro clínico.

GRÁFICO 4 - TOTAL DE INTERNAÇÕES DURANTE O CICLO GRAVÍDICO DAS 70 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA EM SUBGRUPOS, E DAS 30 GESTANTES DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

*p<0,05

Na tabela 10, analisando no grupo SAF as causas das 55 (78,5%) internações ocorridas, observamos que as principais causas foram: TPP (65,4%); SFA (43,6%); oligoâmnio (36,3%); toxemia (25,1%); DG (14,5%); diástole zero (10%) e DPP (5,4%). Observamos que, no subgrupo A, houve uma incidência maior de toxemia (46,6%) e de DG (26,6%), embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos. No grupo-controle, as três pacientes que internaram durante a gestação tiveram como causa: uma (3,3%), descolamento ovular no primeiro trimestre que não evoluiu com os cuidados clínicos, e duas (6,6%) TPP com alta hospitalar após inibição do trabalho.

TABELA 10 - PRINCIPAIS CAUSAS DAS 55 INTERNAÇÕES DAS 70 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS DE ACORDO COM CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n= 15 n (%)	B n= 30 n (%)	C n= 10 n (%)	média * n=55 n (%)	p
SFA	7 (46,6)	12 (40)	5 (50)	24 (43,6)	0,8
Oligoâmnio	4 (26,6)	12 (40)	4 (40)	20 (36,3)	0,6
TPP	9 (60)	21 (70)	6 (60)	36 (65,4)	0,7
Toxemia	7 (46,6)	5 (16,6)	2 (20)	14 (25)	0,1
Diabetes gestacional	4 (26,6)	3 (10)	1 (10)	8 (14,5)	0,3
Diástole zero	0 _	3 (10)	2 (20)	5 (9)	0,2
DPP	0 _	3 (10)	0 -	3 (5,4)	0,4

*não significante -teste Qui-quadrado SFA=sofrimento fetal ante-parto;TPP=trabalho de parto prematuro;DPP=descolamento prematuro da placenta

A via de parto das 70 gestantes com SAF foi distribuída, conforme pode ser observado na tabela 11, sem diferença estatística entre os subgrupos.

TABELA 11 - VIA DE PARTO DAS 70 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA E 30 DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n=19 n (%)	B n= 36 n (%)	C n= 15 n (%)	média n=70 n (%)	controle n=30 n (%)	valor -p
Parto cesárea	16 (84,2)	31 (86,1)	12 (80)	59 (84,2)	10 (33,3)*	0,001
Parto vaginal	3 (15,7)	5 (13,8)	3 (20)	11 (15,7)	20 (66,6)*	0.001

* teste Qui-quadrado

O parto cesárea foi realizado em 59 (84,2%) pacientes. As principais indicações podem ser observadas no gráfico 5, sendo a mais freqüente o SFA 31=52,5%, seguido de falha de indução 13=22%, cesária anterior e patologia materna grave oito=13,5%, distocia de dilatação três=5%, apresentação pélvica três=5% e desproporção feto-pélvica duas=3%.

Comparando a via de parto entre o grupo-controle e o grupo SAF, este último apresentou maior porcentagem de parto cesárea estatisticamente significativa.

GRÁFICO 5 - PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE CESÁREA NAS 59 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS – HC - FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

A média da idade gestacional no parto foi de 35,8 semanas no grupo SAF, sendo semelhante em todos os subgrupos (vide tabela 11). Através da análise de variância, observamos que os subgrupos não diferem em relação a esta variável nem divergem do grupo-controle.

TABELA 12 - IDADE GESTACIONAL NO PARTO DAS 70 GESTANTES COM SAF ESTUDADAS E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS E 30 DO GRUPO CONTROLE – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	A n= 19	B n= 36	C n= 15	média geral n=70	controle n=30	valor- p
	semanas	semanas	semanas	semanas	semanas	
idade gestacional*	26 a 39	26 a 39,1	28 a 39,1	26 a 39,1	28 a 42	0,1
média em semanas	36	35,3	36,2	35,8	38,5	
natimortos	1 [†]	1 [†] 1 [•]	0	3 (4,3%)	0	

*não significante com o controle

[†] natimorto com 26 semanas

[•] natimorto com 37 semanas

A tabela 13 demonstra o peso médio dos recém-nascidos que foi de 2,493g. A menor média ocorreu no subgrupo B (2,265g) e a maior, no subgrupo A (2,707g), sem predomínio estatístico de nenhum subgrupo e sem diferença com o grupo-controle nesta variável.

TABELA 13 - PESO FETAL DOS 67 NASCIDOS VIVOS DAS 70 GESTANTES COM SAF, ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS E 30 DO GRUPO-CONTROLE – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	A n=18	B n=34	C n=15	média geral	controle n=30	p
Peso fetal em gramas*	1270 a 4270	550 a 3680	610 a 3310		1200 a 3500	0,6*
Média	2.707	2.265	2.509	2.493	3000	

* teste Exato de Fisher

A tabela 14 ilustra o índice de fetos vivos com alta hospitalar (*baby-home*) e as perdas ocorridas no grupo SAF das 73 gestantes. Foi obtido êxito nas gestações em 83,5%. No tocante às perdas, ocorreram três abortos (4,1%), três natimortos (4,1%) e seis neomortos (8,2%)

totalizando 16,4% de perdas. Não houve significância estatística entre os subgrupos nesta variável nem em relação ao grupo-controle.

TABELA 14 - RESULTADOS OBSTÉTRICOS OBTIDOS NAS 73 GESTANTES PORTADORAS DE SAF ESTUDADAS, E DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA E 32 DO GRUPO-CONTROLE- HC-FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n=21	B n=37	C n=15	média n=73	controle n=32	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Feto vivo com alta hospitalar (baby-home)	17 (80,9)	30 (81)	14 (93,3)	61 (83,5)	30 (93,7)	0,2*
Neomortos	1 (4,7)	4 (10,9)	1 (6,6)	6 (8,2)	0 _	
Natimortos	1 (4,7)	2 (5,4)	0 _	3 (4,1)	0 _	
Abortos	2 (9,5)	1 (2,7)	0 _	3 (4,1)	2 (6,2)	0,6*

* teste Exato de Fisher

GRÁFICO 6 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA TABELA 14 - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

As 73 placentas do estudo foram submetidas a exame anátomo-patológico. Contudo, no subgrupo A, uma placenta foi excluída por demonstrar sinais de corioamnionite. A paciente havia apresentado quadro clínico de insuficiência istmo-cervical e amniorrexe prematura com 21 semanas.

Na tabela 15, observamos que as alterações macroscópicas estiveram presentes numa média de 44,4% das 72 placentas analisadas, com incidência bastante semelhante em todos os subgrupos. Porém, quando comparamos ao grupo-controle, tivemos apenas uma (3,1%) placenta com alterações macroscópicas, sendo este achado estatisticamente significativo.

TABELA 15- ESTUDO NAS 72 PLACENTAS DAS GESTANTES COM SAF ESTUDADAS, EVIDENCIANDO OS ACHADOS MACROSCÓPICOS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS A, B e C e 32 DO GRUPO-CONTROLE – HC – FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

subgrupos	Macro alterada placenta	Infartos placentários	Peso da placenta		Variação da área infartada
	n (%)	n (%)	Variação	média(g)	(%)
A n= 20	8 (40)	6 (75)	100 a 760	426	3 a 20
B n= 37	18 (48,6)	13 (72,2)	50 a 645	376	5 a 60
C n= 15	6 (40)	5 (83,3)	145 a 670	452	10 a 20
média	32 (44,4)*	24/32 (75)*	—	418	—
controle n=32	1 (3,2) [†]	—	225 a 625	456	—

*p<0,05 - teste Qui-quadrado Macro=macroscopia
(No subgrupo A, excluímos uma placenta com corioamnionite devido
incompetência istmo-cervical com 21 semanas)

[†] área de calcificação antiga

Ainda nesta tabela, verificando o grupo SAF na análise macroscópica, foram os infartos placentários foram identificados em 24 (75%) das placentas, com discreto predomínio no subgrupo B (48,6%), mas sem diferença estatisticamente significativa frente aos demais subgrupos. A variação da área infartada foi de 3% a 60%, sendo que os infartos mais extensos aconteceram nas placentas do subgrupo B.

Relacionando este achado ao grupo-controle, tivemos resultados estatisticamente significativo uma vez que as áreas infartadas nessas placentas apresentavam características normais segundo FOX, 1967. O peso das placentas foi em média de 418 kg, semelhante em todos os subgrupos estudados, e do grupo-controle foi de 452g.

Os achados microscópicos das 72 placentas podem ser observados na tabela 16, sendo os infartos os mais freqüentes, com 60% placentas afetadas. Hiperplasia da camada média de — artérias de troncos vilosos (ATV)— ocorreu em 44,6%; trombose intervilar 33,8%; necrose fibrinóide do trofoblasto 27,6%; deposição de fibrina perivilar maciça 26,1%; vasculopatia trombótica fetal (VTF) 26,1%; edema da camada íntima de — artérias de troncos vilosos (ATV)— 13,8%; corangiose 9,2% e vilosidade crônica 6,1%.

No total das placentas, 37 (51,3%) apresentaram vilos maduros sem diferença estatística entre os subgrupos. Comparando-se o grupo SAF ao grupo-controle, observamos uma porcentagem maior de vilos imaturos no primeiro, com estatística significativa. A predominância estatística

ocorreu no subgrupo C, com a deposição maciça de fibrina perivilosa despontando com maior porcentagem em relação aos outros subgrupos.

TABELA 16- ESTUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DE 72 PLACENTAS DAS PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, EVIDENCIANDO OS ACHADOS MICROSCÓPICOS, DISTRIBUÍDAS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA e 32 DO GRUPO-CONTROLE - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Subgrupos	A n=20	B n=37	C n=15	média n=65	controle n=32	valor- p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Infartos	9 (45)	22 (59,4)	8 (53,3)	39 (60)*	3 (9,3)	0,001
Hiperplasia da camada média de ATV	9 (45)	15 (40,5)	5 (33,3)	29 (44,6)*	1 (3)	0,001
Trombose intervilar	4 (20)	15 (40,5)	3 (20)	22 (33,8)*	2 (6,2)	0,007
Necrose fibrinóide do trofoblasto	6 (30)	10 (27)	2 (13,3)	18 (27,6)*	0 _	0,002
Deposição maciça de fibrina perivilosa	5 (25)	5 (13,5)	7 (46,6)*	17 (26,1)*	3 (9,3)	0,001 0,004
Vasculopatia trombótica fetal	4 (20)	9 (24,3)	4 (26,6)	17 (26,1)*	0 _	0,003
Edema da camada íntima de ATV	3 (15)	6 (16,2)	0 _	9 (13,8)**	0 _	0,05
Corangiose	3 (15)	2 (5,4)	1 (6,6)	6 (9,2)**	0 _	0,17
Vilosidade crônica	2 (10)	2 (5,4)	0 _	4 (6,1)**	0 _	0,3
Vilos maduros	10 (50)	18 (48,6)	9 (60)	37/72 (51,3)	25 (78,1)	
Vilos imaturos	10 (50)	19 (51,3)	6 (40)	35/72 (48,6)*	7 (21,8)	0,001

*teste Qui-quadrado ATV=artérias de troncos vilosos

**teste Exato de Fisher

(No total de placentas alteradas à microscopia temos: 18 no grupo A,
34 no grupo B
13 no grupo C)

No grupo SAF, 65 (90,2%) placentas apresentaram alterações à microscopia ótica, enquanto no grupo-controle nove (28,1%) de um grupo de 32 placentas demonstraram alguma lesão. No grupo-controle, a incidência de infartos placentários foi de 9,3%, trombose intervilar 6,2%; fibrina perivilar 9,3% e hiperplasia da camada média de ATV, 3%. Ao aplicar os testes estatísticos comparando os dois grupos, foi verificado que a ocorrência de infartos placentários, trombose intervilar, hiperplasia da camada média de ATV, VTF e deposição maciça de fibrina perivilar estiveram presentes de forma significativa no grupo SAF.

Na figura 1, uma placenta mostrando infartos extensos numa placenta cuja paciente havia sido tratada com enoxaparina e AAS.

FIGURA 1 – SECÇÃO DE PLACENTA COM EXTENSA ÁREA INFARTADA E VILOS FIBRÓTICOS (HE- 40X)

No seguimento pré-natal das pacientes estudadas, um total de 45 gestantes apresentou alterações à dopplervelocimetria conforme a tabela 8 demonstrou anteriormente. Analisando esta tabela em comparação com a tabela 17 abaixo, podemos observar que, neste grupo de pacientes, 30

(66,6%) placentas apresentaram infartos na análise microscópica, sendo que no grupo total a incidência foi de 54%.

TABELA 17 - ALTERAÇÕES NA DOPPLERVELOCIMETRIA, COMPARADAS À PRESENÇA DE INFARTOS PLACENTÁRIOS DETECTADOS NA ANÁLISE MICROSCÓPICA DAS 65 PLACENTAS DAS GESTANTES COM SAF ESTUDADAS E DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS - HC - FMUSP - JUL /1999 A DEZ/2002

Subgrupos	Alterações do Doppler*			Infartos**	
	n	(%)	média em semanas	n	(%)
A n=20	13	(65)	25	6/13	(46,1)
B n=37	24	(64,8)	22	18/24	(75)
C n=15	8	(53,3)	26	6/8	(75)
Média geral	45/65	(69,2)		30/45	(66,6)

*p=0,7- teste Qui-quadrado **p=0,2 -teste Exato de Fisher

Individualizando por subgrupos, observamos que, no B e C, quando houve alteração do doppler, em 24 e oito pacientes, respectivamente, detectou-se 75% de infartos placentários em cada subgrupo, sem predomínio de nenhum.

Os resultados perinatais, quando correlacionados com a presença de infartos placentários, podem ser observados na tabela 18. Esta lesão foi a mais freqüente nas placentas em nossos estudos, com nove no subgrupo A, 22 no B e oito no C, totalizando 39 placentas envolvidas. A RCF esteve presente em 63,3% das pacientes do subgrupo B e este valor foi aproximadamente o dobro do encontrado no grupo total em 32,8%. A ocorrência de infartos também aumentou a incidência de ILA diminuído neste mesmo subgrupo e os insucessos gestacionais foram mais freqüentes (31,8%). No subgrupo A, os infartos se correlacionaram com

SFA (66,6%). Observamos uma incidência maior de prematuros no subgrupo C (66,6%). Estas lesões não se correlacionaram com SFI. E não houve predomínio estatístico entre os subgrupos.

TABELA 18 - PRESENÇA DE **INFARTOS** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS PLACENTAS DAS 72 PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS, COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS – HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPOS	Infartos n	RCF* n (%)	ILA < * n (%)	Oligoâmnio* n (%)	SFA* n (%)	SFI * n (%)	Prematuros* n (%)	Perdas* n (%)
A	9	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	6 (66,6)	2 (22,2)	4 (44,4)	2 (22,2)
B	22	14 (63,6)	14 (63,6)	10 (45,4)	10 (45,4)	7 (31,8)	9 (40,9)	7 (31,8)
C	8	3 (37,5)	4 (50)	3 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (66,6)	1 (16,6)

* não significante -teste Exato de Fisher – RCF=restrrição do crescimento fetal;ILA<=índice do líquido amniótico diminuído;SFA=sofrimento fetal ante-parto;
SFI=sofrimento fetal intra-parto

perdas nas placentas infartadas: grupo A: um natimorto, um neomorto
grupo B: dois natimortos, um aborto, quatro neomortos
grupo C: um neomorto

Na tabela 19, comparamos o achado de hiperplasia da camada média das artérias de troncos vilosos no estudo microscópico, com os resultados perinatais das pacientes estudadas do grupo SAF.

TABELA 19 – PRESENÇA DE **HIPERPLASIA DA CAMADA MÉDIA DE ARTÉRIAS DE TRONCOS VILOSOS** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS PLACENTAS, DAS 72 PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS, COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPO	Hiperplasia da camada média de ATV n	RCF n (%)	ILA < n (%)	Oligoâmnio n (%)	SFA n (%)	SFI n (%)	Prematuros n (%)	Perdas n (%)
A	9	0 _	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 -
B	15	2 (13,3)	5 (33,3)	1 (6,6)	5 (33,3)	3 (20)	5 (33,3)	2 (13,3)
C	5	3 (60)*	3 (60)	2 (40)	4 (80)	3 (60)	4 (80)*	0 -

*p<0,05-teste Exato de Fisher – RCF=restrrição do crescimento fetal ILA<=índice do líquido amniótico diminuído;SFA=sofrimento fetal ante-parto;SFI=sofrimento fetal intra-parto; ATV= artérias de troncos vilosos

Tivemos nove placentas no subgrupo A, 15 no B, e cinco no C com a referida alteração, ocupando o segundo lugar nos achados microscópicos com 29 placentas afetadas. No subgrupo C esta lesão esteve associada com sofrimento fetal anteparto (80%), líquido amniótico diminuído (60%), sem diferença estatística entre os subgrupos. Porém prematuridade e restrição do crescimento fetal associaram-se de forma significativa em relação aos demais subgrupos. No subgrupo A, das nove placentas com hiperplasia da camada média de ATV, três (33%) tinham toxemia e nenhuma tinha LES. No subgrupo B, das 15 placentas que apresentaram esta lesão, oito (53,3%) pacientes tinham LES e três (20%) desenvolveram toxemia na gestação. No subgrupo C, das cinco placentas que apresentaram hiperplasia dos vasos, duas (40%) pacientes tinham LES e uma (20%), toxemia. Assim, no subgrupo B e C, a incidência de LES associada à presença de hiperplasia da camada média de ATV foi bastante semelhante. Entretanto, no subgrupo A, cujas pacientes, por critério de seleção, não tinham LES, a incidência foi similar aos demais subgrupos.

Na tabela 20, observamos que a trombose intervillosa ocorreu em 22 placentas distribuídas em quatro, 15 e cinco placentas nos subgrupos A, B e C respectivamente, colocando-a em terceiro lugar nos resultados do estudo anátomo-patológico da amostra. A natureza desta lesão repercute nos resultados perinatais, demonstrando sinais clínicos de insuficiência placentária. RCF esteve associado em 53,3% dos casos no subgrupo B, diminuição do ILA em 60% dos casos no subgrupo C e 53,3% no subgrupo B. Também apareceu 60% de casos de oligoâmnio no subgrupo C. No subgrupo A as taxas foram irrelevantes. Entretanto, o estudo estatístico

não demonstrou correlação significativa entre trombose intervilar, os subgrupos e os resultados perinatais.

TABELA 20 PRESENÇA DE **TROMBOSE INTERVILOSA** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS PLACENTAS DAS 72 PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS, COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPOS	Trombose Intervilosa n	RCF* n (%)	ILA <* n (%)	Oligoâmnio* n (%)	SFA* n (%)	SFI* n (%)	Prematuros* n (%)	Perdas* n (%)
A	4	0 _	0 _	0 _	1 (25)	0 _	0 _	0 _
B	15	8 (53,3)	8 (53,3)	7 (46,6)	7 (46,6)	4 (26,6)	8 (53,3)	2 (13,3)
C	5	2 (40)	3 (60)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	0 _

*não significativa- teste Exato de Fisher - RCF=restricção do crescimento fetal;ILA<=índice do líquido amniótico diminuído;SFA=sofrimento fetal ante-parto; SFI=sofrimento fetal intra-parto

FIGURA 2 – SECÇÃO DE PLACENTA MOSTRANDO EXTENSA ÁREA DE TROMBOSE INTERVILOSA (HE- 100X)

A ocorrência de edema da camada íntima das artérias de trancos vilosos esteve presente apenas nas placentas do subgrupo A (4) e B (7). Entretanto, esta lesão não se correlacionou com nenhum resultado

adverso nos recém-nascidos quando comparamos os subgrupos entre si (vide tabela 21).

TABELA 21 – PRESENÇA DE EDEMA DA CAMADA ÍNTIMA DE ARTÉRIAS DE TRONCOS VILOSOS NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS 72 PLACENTAS DAS PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS - HC - FMUSP - JUL/1999 À DEZ/2002

Sub-GRUPOS	Edema da camada íntima de ATV n	RCF* n (%)	ILA < * n (%)	Oligoâmnio* n (%)	SFA* n (%)	SFI* n (%)	Prematuros* n (%)	Perdas* n (%)
A	4	0 _	0 _	0 _	0 _	1 (25)	0 _	0 _
B	7	0 _	3 (42,8)	0 _	2 (28,5)	0 _	3 (42,8)	0 _
C	0	0 _	0 _	0 _	0 _	0 _	0 _	0 _

*não significante-teste Exato de Fisher – ILA < = índice do líquido amniótico diminuído; ATV=artérias de troncos vilosos RCF=restrição do crescimento fetal; SFA=sofrimento fetal ante-parto; SFI=sofrimento fetal intra-parto

A presença de necrose fibrinóide do trofoblasto também despontou como importante achado no estudo anátomo-patológico das placentas estudadas nas pacientes com síndrome antifosfolípide. Obtivemos 18 (25%) placentas acometidas com esta lesão no grupo SAF. Na tabela 22, observamos que seis (60%) das dez placentas do subgrupo B estavam relacionadas com diminuição do ILA durante a gestação que, à análise estatística, mostrou ser significativa. No subgrupo C, as duas placentas nas quais se encontrou esta alteração foram associadas com SFI (50%) e SFA (50%) sem significado estatístico. No subgrupo A, seis placentas apresentaram essa lesão que, todavia, não se correlacionou significativamente com resultados perinatais adversos.

TABELA 22- PRESENÇA DE **NECROSE FIBRINÓIDE DO TROFOBLASTO** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS 72 PLACENTAS DAS PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS, COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPOS	Necrose fibrinóide n	RCF n (%)	ILA < n (%)	Oligoâmnio n (%)	SFA n (%)	SFI n (%)	Prematuros n (%)	Perdas n (%)
A	6	1 (16,6)	0 _	1 (16,6)	1 (16,6)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)
B	10	4 (40)	6 (60)*	3 (30)	4 (40)	1 (10)	5 (50)	2 (20)
C	2	0 _	0 _	0 _	1 (50)	1 (50)	1 (10)	0 _

*p<0,05 -teste Exato de Fisher –RCF=restrrição do crescimento fetal;ILA<=índice do líquido amniótico diminuído;SFA=sofrimento fetal ante-parto;SFI=sofrimento fetal intra-parto

Na avaliação macroscópica, encontrou-se 17 placentas com aspecto endurecido e coloração empalidecida, que a análise microscópica revelou, com mais exatidão, tratar-se de deposição maciça de fibrina perivilosa. Os resultados perinatais concernentes a estas placentas podem ser vistos na tabela 23.

TABELA 23 - PRESENÇA DE **DEPOSIÇÃO MACIÇA DE FIBRINA PERIVILOSA** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS 72 PLACENTAS DAS PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS, – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPOS	Fibrina perivilosa maciça n	RCF n (%)	ILA < n (%)	Oligoâmnio n (%)	SFA n (%)	SFI n (%)	Prematuros n (%)	Perdas n (%)
A	5	3 (60)	2 (40)	3 (60)	5 (100)*	1 (20)	2 (40)	1 (20)
B	5	2 (40)	3 (60)	4 (80)	1 (20)	3 (60)	4 (80)	2 (40)
C	7	2 (28,5)	2 (28,5)	1 (14,2)	2 (28,5)	2 (28,5)	3 (42,8)	0 _

*p<0,05-teste Exato de Fisher – RCF=restrrição do crescimento fetal;ILA<=índice do líquido amniótico diminuído;SFA=sofrimento fetal ante-parto; SFI=sofrimento fetal intra-parto

FIGURA 3-SECÇÃO DE PLACENTA MOSTRANDO GRANDE ÁREA DE DEPOSIÇÃO DE FIBRINA INTERVILOSA COM VILOS ESCLERÓTICOS (HE - 200X)

No subgrupo A, houve associação com RCF em 60% e oligoâmnio em 60%. Todas as placentas afetadas (5) estavam relacionadas de forma estatisticamente significativa com SFA. No subgrupo B, cinco placentas também continham esta lesão com RCF 60%; diminuição do ILA 60%; oligoâmnio 80%; SFI 60%; prematuridade 80% e 40% de perdas fetais, mas sem significado estatístico. Embora sete placentas no subgrupo C fossem acometidas por esta alteração, seus efeitos não atingiram significativamente os fetos.

Nesta amostra, a vasculopatia trombótica nos vasos fetais foram encontradas em 17 placentas do grupo geral, demonstrada na tabela 24. Os resultados perinatais associados a essas placentas demonstram o quão grave é esta lesão para o fluxo feto-placentário. O subgrupo A e o C tinham quatro placentas acometidas e no B, nove. Sendo que, no subgrupo A, as quatro (100%) placentas estavam associadas com SFA, três (75%) com prematuridade havendo predominância estatística deste subgrupo, comparando-se aos demais. Duas (50%) (50%) gestações

evoluíram com RCF. No subgrupo B, as gestações cursaram com vários sinais clínicos de insuficiência placentária, ocorrendo significância estatística com RCF (77,7%) e perdas fetais (44,4%). Nas placentas do subgrupo C onde se encontrou esta lesão, duas (50%) se correlacionaram com RCF e SFA.

TABELA 24- PRESENÇA DE **VASCULOPATIA TROMBÓTICA FETAL** NO ESTUDO MICROSCÓPICO DAS PLACENTAS DAS 72 PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS COMPARANDO-SE AOS RESULTADOS PERINATAIS – HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

Sub GRUPOS	Vasculopatia trombótica fetal n	RCF n (%)	ILA < n (%)	Oligoâmnio n (%)	SFA n (%)	SFI n (%)	Prematuros n (%)	Perdas n (%)
A	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (100)*	1 (25)	3 (75)*	1 (25)
B	9	7 (77,7)*	4 (44,4)	4 (44,4)	4 (44,4)	3 (33,3)	3 (33,3)	4 (44,4)
C	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	1 (25)

*p<0,05 -teste Exato de Fisher – RCF=restrrição do crescimento fetal;ILA<=índice do líquido amniótico diminuído; SFA=sofrimento fetal ante-parto; SFI=sofrimento fetal intra-parto

Considerando as características anátomo-patológicas do estado de maturação das 72 placentas envolvidas neste estudo, e comparando-as com o desfecho do período gestacional, obtivemos 37 placentas oriundas de gestação de termo e 35 de gestações pré-termo. Nas gestações que conseguiram evoluir além de 37 semanas, a análise microscópica de suas placentas revelou que elas continham 56% de vilos maduros em relação a 43% de vilos imaturos. As placentas provenientes de gestações prematuras apresentavam 46% de vilos maduros em relação a 54,3% de

vilos imaturos. Estes resultados não tiveram significância estatística (vide tabela 25).

TABELA 25– ESTUDO COMPARATIVO, RELACIONANDO-SE **A IDADE GESTACIONAL NO PARTO** DAS 72 PACIENTES COM SAF ESTUDADAS, DISTRIBUÍDAS POR SUBGRUPOS SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PRÉVIA, E OS ACHADOS MICROSCÓPICOS DA **MATURAÇÃO PLACENTÁRIA** - HC - FMUSP - JUL/1999 A DEZ/2002

SubGRUPOS	Gestações de Termo		Gestações Pré-Termo	
	vilos maduros* n (%)	vilos imaturos* n (%)	vilos maduros* n (%)	vilos imaturos* n (%)
A n= 20	7 (63,6)	4 (36,3)	3 (33)	6 (66,6)
B n= 37	9 (53)	8 (47)	9 (45)	11 (55)
C n= 15	5 (55,5)	4 (44,4)	4 (66,6)	2 (33,3)

*não significante -teste Exato de Fisher

Na tabela 26, observamos a percentagem estatisticamente significativa de vilos imaturos em relação às placentas do grupo-controle.

TABELA 26 – PRESENÇA DE VILOS MADUROS EM RELAÇÃO A VILOS IMATUROS NOS ACHADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS DAS 32 PLACENTAS DO GRUPO-CONTROLE E 72 DO GRUPO SAF HC – FMUSP – JUL/1999 A DEZ/2002

	Gestações de Termo		Gestações Pré-Termo		valor-p
	vilos maduros n (%)	vilos imaturos n (%)	vilos maduros n (%)	vilos imaturos n (%)	
Grupo Controle n=32	25 (78)	3 (9,3)	0 -	4 (12,5)	
Grupo SAF n=72	21 (29,1)	16 (22,2)	16 (22,2)*	19 (26,4)	0,001

*teste Qui-quadrado

6. Discussão

A presença de abortamentos repetidos de causa desconhecida há muito estimula pesquisadores que não se contentam com o termo “aborto habitual”. Na década de 1980, a identificação da SAF possibilitou a maternidade para muitas mulheres, e hoje o reconhecimento desta síndrome ultrapassou os limites da obstetrícia. Pesquisadores de diversas clínicas têm encontrado respostas para manifestações trombóticas até então não esclarecidas (VARALA *et al.*, 1996; TIETJEN *et al.*, 1998).

Este estudo centrado na análise de placentas oriundas de gestantes com SAF e suas correlações anátomo-clínicas também ensaiou os primeiros passos na contribuição da elaboração de um protocolo terapêutico para essas pacientes a fim de que venham a obter êxito em suas gestações. Embora a casuística do nosso estudo possa incorrer em viés de seleção, uma vez que nosso serviço representa referência para gestação de alto risco, procuramos satisfazer com rigor a obediência aos atuais critérios da SAF, mesmo que, para isto, tenhamos excluído oito (11%) pacientes com suspeita clínica que não apresentaram positividade dos anticorpos antifosfolípides em mais de uma ocasião, haja vista a ocorrência de flutuação dos títulos desses anticorpos durante a gestação (ROBERTS *et al.*, 2002).

Vale lembrar aqui que as pacientes foram distribuídas em três subgrupos embasados no mau passado obstétrico, acidentes tromboembólicos prévios e títulos dos anticorpos, considerando-se o potencial de desenvolverem insuficiência placentária.

A idade materna é parâmetro importante para complicações hipertensivas na gestação (ABU-HEIJA *et al.*, 2000), e o tabagismo (ANANTH *et al.*, 1999) tem sido apontado como uma das causas para o desenvolvimento de insuficiência placentária. Embora nosso subgrupo A tenha demonstrado certa predominância estatística em relação à idade das pacientes em nossa casuística, este também foi o subgrupo que possuía menor porcentagem de fumantes (tabela 1).

As perdas fetais constituem o estigma desta síndrome em obstetrícia. Analisando o mau passado obstétrico dessas pacientes no gráfico 3, e detalhado nos gráficos 2a, 2b e 2c, observamos a gravidade desta patologia sem tratamento durante a gestação, que apresentava um índice de perdas fetais prévias em torno de 83,5%. As gestantes do subgrupo A relatavam perdas abrangendo todos os trimestres gestacionais. Nas gestantes do subgrupo B, que em razão de sua associação com as collagenoses já vinham recebendo corticoterapia, e, por vezes, antimaláricos, substâncias que fazem parte do regime terapêutico da SAF (SILVER *et al.*, 1993; PETRI, 1996), tinham um passado obstétrico principalmente calcado em natimortos. A exigência de melhor aporte sangüíneo para o feto através da placenta ocorre normalmente no terceiro trimestre, porém, nessas pacientes, tal necessidade não era atendida em

razão da ausência do tratamento anticoagulante. É possível que tenha sido este o motivo que levou ao óbito fetal intraútero.

Setenta por cento das pacientes do subgrupo C, por terem um passado clínico de tromboembolismo, faziam uso de AAS ou mesmo anticoagulante oral prévio como vemos na tabela 2. De acordo com Carmona *et al.*, 2001, a utilização de AAS preconceptual proporciona às portadoras de SAF melhor desempenho gestacional, o que provavelmente justifica a menor porcentagem de abortamentos precoces na história clínica pregressa deste subgrupo (gráfico 2c). E, mesmo sendo considerado o subgrupo de mais alto risco para complicações obstétricas, os resultados nessa gestação assistida demonstrou as menores taxas de toxemia (tabela 5) e sinais clínicos de insuficiência placentária (tabela 7). Talvez em parte pelo uso de AAS prévio, em parte pela anticoagulação mais agressiva utilizada no protocolo.

Como mostra nossa tabela 3, a média de início de pré-natal das pacientes foi em torno de 12 semanas, quando era administrado o AAS, mas, provavelmente, grandes lesões já estavam instaladas. Fox, 1997c, lembra que uma lesão grande numa placenta sadia é compensada devido à grande capacidade de reserva funcional deste órgão, mas uma lesão pequena numa placenta comprometida causa resultados desastrosos para o desenvolvimento do feto.

Atualmente, esta síndrome tem sido considerada como causa tratável de perdas fetais com chances de sucesso na gestação em torno de 70% (BRANCH & KHAMASHTA, 2003). Tal assertiva baseia-se

principalmente, no diagnóstico antenatal e no planejamento da gestação, com a utilização profilática de AAS em baixas doses. Contudo, na busca para diagnosticar causas de abortamentos de repetição, grande maioria de ginecologistas não canaliza o raciocínio para a SAF, o que sem dúvida retarda os benefícios da terapêutica e compromete a evolução da gestação.

Em razão da falta do diagnóstico precoce, a associação com heparina ocorre após três semanas do início do pré-natal (tabela 3), o que atualmente é considerada uma introdução tardia. Muitos pesquisadores defendem a utilização desta droga a partir do período embrionário e tão logo o exame ultrassonográfico demonstre embrião vivo por volta da 6ª semana (CLIFFORD *et al.*, 1994; GINSBERG *et al.*, 2001).

Trabalhos têm sido publicados chamando a atenção sobre a interferência dos anticorpos antifosfolípides na fisiologia da gestação incipiente por prejudicarem a função trofoblástica (CHAMLEY *et al.*, 1998; SIBAI, 1999; DI SOMONE *et al.*, 2000) causando distúrbios na implantação ovular (COHEN *et al.*, 1995) e pré-eclâmpsia grave (DREYFUS *et al.*, 2001) em pacientes com SAF.

Salafia, 1997, refere que as trombozes ocorridas na decídua basal e/ou as lesões resultantes da inadequada invasão das artérias espiraladas determinam uma irrigação insuficiente para o vilo corial conseqüente da má perfusão placentária. As pacientes portadoras de SAF apresentam alta prevalência de complicações obstétricas (GALLI & BARBUI, 2003) e a ocorrência de 50% de trabalho de parto prematuro nas gestantes

acompanhadas neste estudo parece confirmar o quadro de irritação uterina pela hipoperfusão. O tratamento também não impediu que elas desenvolvessem 24% de toxemia e 4% de DPP (tabela 5).

A vasculopatia na placenta se instala de forma lenta e insidiosa, já por ocasião da implantação ovular, com suas trombozes repetidas e tentativas de recanalização, segundo LEE (1996). O acúmulo gradativo dessas lesões terminam por causar danos ao fluxo placentário na medida em que a gestação progride e com ela as necessidades para manutenção do conceito. As trombozes e os infartos ocorridos no leito placentário são transferidos à câmara fetal através dos sinais clínicos da insuficiência placentária. Observamos taxas elevadas de oligoâmnio, sofrimento fetal, RCF e prematuridade nessas gestações assistidas, e as complicações materno-fetais ocorreram apesar do tratamento empregado, fato relatado também por outros pesquisadores (BACKOS, 1999).

As placentas do nosso estudo apresentaram altos índices de infartos, trombose intervilosa, deposição maciça de fibrina perivilosa e necrose fibrinóide do vilos, lesões consideradas secundárias à agressão na decídua basal (SALAFIA, 1997). Encontramos como segunda lesão mais freqüente a hipertrofia da camada média de artérias de troncos vilosos, também documentada em 66% no estudo anátomo-patológico de placentas oriundas de LES efetuado em nosso serviço por Barros, em 1998.

O LES tem reconhecida patogenia auto-imune e há fortes evidências de que haja agressão imunológica materna aos tecidos fetais na placenta

(Barros, 1994). Nas gestantes do subgrupo A, que por critério de seleção não eram portadoras de colagenoses, foi identificada 45% de hipertrofia da camada média de artérias de troncos vilosos, o que sugere um caráter auto-imune na SAF, além de trombótico.

Nayar & Lage, 1996, referem que grandes infartos estão mais envolvidos com repercussões clínicas perinatais, principalmente quando localizados na região central da placenta. As placentas analisadas por nós, na grande maioria, apresentaram estas características.

Redline & Pappin, 1995, referem que lesões trombóticas envolvendo troncos vilosos fetais com oclusão vascular, denominadas por estes autores de vasculopatia trombótica fetal (VTF), causam interrupção do fluxo sangüíneo com conseqüente fibrose, traduzindo-se em vilos avasculares. A presença desses vilos acometendo mais que do 2,5% do parênquima placentário associam-se a vilosite crônica e corangiose, repercutindo clinicamente com RCF, oligoâmnio, prematuridade, alterações na cardiotocografia anteparto e sofrimento e óbito fetal.

Em nossos resultados, observamos a presença de VTF em 17 26,3% das placentas examinadas que se correlacionaram com resultados perinatais adversos semelhantes. Em seis (35,2%) dessas gestações foram necessários cuidados intensivos com internação materna prolongada, anticoagulação plena e controle diário da vitalidade fetal. Porém, tivemos dois casos de prematuridade nos resultados perinatais e um dos prematuros faleceu após cinco dias.

Rayne & Kraus, 1993, encontraram em seus estudos a vasculopatia trombótica nos vasos fetais associada com anticorpos antifosfolípidos maternos. Kraus, 1997, tem levantado a hipótese de passagem destes anticorpos para o feto, determinando eventos tromboembólicos nestes, podendo levar ao óbito intraútero. Embora este assunto não seja tema nesta tese, não tivemos nenhum caso de trombose neonatal nos recém-nascidos em nosso material. Fica este campo aberto para futuras pesquisas a partir de um desenho metodológico mais adequado, direcionando a análise da placenta na pesquisa de VTF e diagnóstico de fenômenos tromboembólicos no feto ou no exame pós-morte fetal.

Apesar dos esforços, em nosso material a deposição maciça de fibrina perivilosa esteve presente em 26% e, segundo Salafia, 1997, é a patologia mais comum em pacientes portadoras de SAF que não foram satisfatoriamente anticoaguladas. Isto indica que a terapia anticoagulante utilizada no protocolo foi insuficiente em algum momento.

É consenso geral tratar os pacientes com SAF confirmada (WILSON *et al.*, 1999), principalmente aqueles que tiveram eventos trombóticos recentes, na presença de moderados a altos títulos de aCL, em que os riscos de recorrência beira os 50% (SCHULMAN *et al.*, 1998). Porém, tal condição esbarra na variação interlaboratorial, dificultando estabelecer o que sejam baixos e altos títulos, comprometendo a interpretação dos resultados (ROBERTS *et al.*, 2002; GALLI & BARBUI, 2003) e fomentando a recomendação terapêutica mesmo com baixos títulos (KWAK *et al.*, 2000).

Recentes trabalhos utilizando AAS em baixas doses em gestantes com SAF obtiveram 70% de nascidos vivos (PATTISON *et al.*, 2000; FARQUHARSON *et al.*, 2002). Contudo, é preciso levarmos em conta não apenas o índice de nascidos vivos, mas também as condições com as quais esses recém-nascidos chegam ao final do seu período gestatório, considerando a alta incidência de RCF e prematuridade, sinalizadores de trombooses placentárias.

Estudando os resultados do exame de dopplervelocimetria em pacientes atendidas no período de um ano no setor de vitalidade fetal do hospital das clínicas da FMUSP, no curso de gestações de alto risco com as mais diversas doenças, Francisco *et al.*, 2001, detectou a ocorrência de diástole zero, reveladora incontestemente dos insultos hipóxicos no compartimento fetal em 30% dos casos. Em nossa casuística de 73 gestantes, 45 (63,3%) pacientes demonstraram alteração do Doppler e em 20% delas inevitavelmente houve evolução para diástole zero, a despeito da trombopprofilaxia (Tabela 6).

Outro fato a considerar quando se trata de SAF, é o diagnóstico de comorbidades como collagenoses e trombofilias hereditárias presentes nas pacientes do subgrupo B e C. Estas doenças, por agredirem também os vilos placentários, elevam a gravidade da SAF determinando a necessidade de um regime terapêutico precocemente mais agressivo (BRENNER, 2000). Para ilustrar, citamos o caso de FA, 27 anos, portadora de esclerodermia, não hipertensa, com SAF diagnosticada na gestação e incluída no subgrupo B. Fazia uso de AAS 100mg/dia e 40mg/dia de enoxaparina. Internada devido oligoâmnio e RCF com 27 semanas foi

estabelecido anticoagulação plena. Mas, fomos surpreendidos pela diástole zero com 30 semanas. A gestação foi interrompida com 30 semanas e dois dias. O recém-nascido pesou 640g. A placenta pesou 280g e o estudo anátomo-patológico revelou 60% de infartos e muitas outras lesões trombóticas.

Obtivemos como média de idade gestacional no parto 35 semanas, e peso médio dos recém-nascidos de aproximadamente 2500g, sem diferença estatística com o grupo-controle. Houve uma taxa quase irrelevante de perdas (16,4%) quando comparamos aos 80% em média na história prévia relatada por estas pacientes. Leve-se em conta que englobamos neste trabalho pacientes portadoras de LES, collagenose que se associa em 40% à SAF (Andrews *et al.*, 1993), e pacientes com antecedente recente de TVP e/ou com episódio de TEP, consideradas de alto risco para lesões placentárias e agravantes temidos de complicações materno-fetais.

No entanto, para conseguirmos tais resultados, houve incidência de 78,5% de internações hospitalares no decorrer da gestação, sem contabilizar a internação resolutiva, onerando o serviço. Estas internações ocorreram principalmente por conta de trabalho de parto prematuro, oligoâmnio, RCF e toxemia, com 59 das 70 gestantes submetidas a parto cesárea. Metade das indicações teve como causa sofrimento fetal.

Esta doença tem-se tornado muito importante pelo aspecto multidisciplinar, e não existe padronização de anticoagulação eficiente para as gestantes, que vise não só ao sucesso da gestação, mas também

que previna as morbidades associadas. Apesar da nossa assistência e monitorização fetal, grávidas fazendo uso de doses altas de heparina apresentaram episódio de AVC isquêmico ou oligoâmnio e RCF grave com o evoluir da gestação, indicando que a anticoagulação empregada estava aquém das necessidades para garantir um bom fluxo placentário.

Entendíamos existir níveis diferentes de gravidade para SAF quando subdividimos as pacientes em subgrupos e implementamos o protocolo terapêutico. As pacientes incluídas no subgrupo A apresentaram, no curso de suas gestações, complicações materno-fetais bem semelhantes às aquelas consideradas por nós como de alto risco para desenvolver insuficiência placentária. Em oito (38%) pacientes desse subgrupo A fomos intimados a aumentar a dose de enoxaparina, até então profilática, devido resistência das artérias umbilicais no exame do Doppler. Parece que realmente as respostas imunológicas aos anticorpos são individuais, de forma que o diagnóstico de SAF por si só já indica sérios riscos de prejuízos placentários.

A SAF é uma patologia grave para o ciclo gravídico-puerperal independente das manifestações clínicas maternas prévias à gestação, o que foi demonstrado pelos resultados perinatais e morbidades associadas sem grandes diferenças entre os subgrupos, bem como a incidência de infartos placentários. Vemos que as gestantes portadoras requerem atenção especial elevando de forma exponencial os custos hospitalares no atendimento pré-natal das mesmas. Portanto, é preciso que a gestação seja planejada no intuito de permitir a utilização de AAS pré-conceitual, o que auxilia na redução das morbidades no curso da gravidez.

Paralelamente, é urgente estabelecermos um protocolo de anticoagulação aplicado o mais precoce possível na gestação, e eficaz, que atenda não apenas o êxito gestacional, mas que também, assegure um melhor desempenho da placenta.

7. Conclusões

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

7.1 Da amostra total de 72 gestantes com SAF, o estudo anátomo-patológico revelou 65 placentas com características graves de má perfusão útero-placentária como consequência de patologia vascular materna, apesar da trombopprofilaxia empregada.

a) Os infartos foram encontrados em 60% dessas placentas

b) As lesões associadas aos infartos, em ordem decrescente de frequência foram:

hiperplasia da camada média de artérias de troncos vilosos....	44,6%
trombose intervilosa.....	33,8%
necrose fibrinóide do trofoblasto.....	27,6%
deposição maciça de fibrina perivilosa.....	26,1%
vasculopatia trombótica fetal.....	26,1%

Das 45 placentas que apresentaram alterações no exame de dopplervelocimetria, em 30 foram encontrados extensos infartos no estudo anátomo-patológico.

O infarto foi a lesão placentária que mais se associou com as complicações do ciclo gravídico como RCF, oligoâmnio, sofrimento fetal ante e intraparto, elevando também as taxas de prematuridade e insucessos gestacionais.

Hiperplasia da camada média de artérias de troncos vilosos apresentou correlação com RCF e índice de prematuridade no subgrupo C. Necrose fibrinóide se correlacionou com ILA diminuído no subgrupo B. Deposição maciça de fibrina perivilosa se correlacionou com sofrimento fetal no subgrupo A.

- 7.2 As pacientes portadoras de SAF submetidas ao protocolo terapêutico apresentaram como complicações materno-fetais mais freqüentes em média geral:

Trabalho de parto prematuro	49,3%
Prematuros	44,2%
Sofrimento fetal anteparto	40%
RCF	34,2%
Oligoâmnio	31,4%
Toxemia	24,6%
Diabetes gestacional	15%
DPP	4,1%
Trombose materna	1,3%

Com a terapêutica empregada, foi possível reduzir taxas de perdas gestacionais prévias de 83,5% para 16,4%, na seguinte freqüência:

Neomortos	8%
Natimortos	4%
Abortamentos	4%

7.3 O protocolo terapêutico foi eficaz, porém ainda é elevado o índice de morbidades na gestação. O sucesso foi obtido à custa de internações hospitalares freqüentes, (principalmente pelos sinais clínicos de insuficiência placentária apresentados), com o objetivo de permitir assistência materno-fetal mais intensiva e aumento da anticoagulação. A alta incidência de infartos e outras complicações trombóticas na placenta confirmam a agressão placentária e a necessidade de adequação nos protocolos de anticoagulação.

8. Anexo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA**Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa****APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28.03.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 089/02, intitulado: "Estudo das alterações placentárias de gestantes com Síndrome Antifosfolípide. Correlações anátomo-clínicas", do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Soubhi Kahhle

Pesquisador(a) Executante: Dra. Lenice Fortunato de Oliveira

CAPPesq, 1 de abril de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996 inciso IX.2, letra "c")

9. Referências bibliográficas

Abu-heija AT; Jallad MF; Abukteish F. Maternal and perinatal outcome of pregnancies after the age of 45. J Obstet Gynecol Res 2000;26(1):27-30.

Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989;16:482-8.

Alarcon-Segovia D; Perez-Vazquez ME; Villa AR; Drenkard C; Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992;21:275-86.

Alving BM. Seminars in Hematology: New treatment strategies for thrombotic disorders 2002;39(3):143-4.

Alving BM; Barr CF; Johansen LE & Tang DB. Comparison between a one-point dilute phospholipid APTT and the dilute Russell Viper Venom Time for verification of lupus anticoagulants. Thromb Haemost 1992;67:672-8.

Amigo MC. The antiphospholipid syndrome: What is the prognosis? Lupus 1998;7:1-2.

Ananth CV; Smulian JC; Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol 1999;93(4):622-8.

Andrews PA; Frampton G; Cameron JS: Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Lancet 1993;342:988.

Aquino MA. Síndrome antifosfolípide e gestação: tratamento com heparina e aspirina em baixas doses. São Paulo, 1998. 105p. Dissertação de Mestrado – FMUSP - São Paulo.

Arduini D; Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinatol Med* 1990; 18:165-70.

Arias F; Romero R; Joist H; Kraus FT. Thrombophilia: A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal* 1998;7(6):277-86.

Arnout J; Huybrechts E; Vanrusselt M & Vermynen J. A new lupus anticoagulant neutralization test based on platelet derived vesicles. *Br J Haematol* 1992;80:341-6.

Arnoux DB; Bouteire et al. Antiphospholipid antibodies: clinical significance and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58(5):557-74.

Asherson RA et al. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985;44:823-5.

Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-77.

Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.

Audrain MAP, El Kouri D, Hamidou MA, Mioche L, Ibara A, Langlois ML and Muller JY. Value of autoantibodies to B2-glycoprotein I in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002;41:550-3.

Babaracco MA; Vessey M. Recurrence of venous thromboembolism in the use of the oral contraceptives. *Br Med J* 1974; 2:215-7.

Backos M; Raí R; Baxter N; Chilcott IT; Cohen H; Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:102-7.

Bajaj AP; Rapaport SI; Fierer DS; Herbst KD; Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulants syndrome. *Blood* 1983;61:684-92.

Balasch G; Reverter JC; Creus M et al. Human reproductive failure is not a clinical feature associated with beta2-I antibodies en anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients (the antiphospholipid cofactor syndrome). *Human Reprod* 1999;14:1956-9.

Balasch J et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome *Hum Reprod* 1993;8:2234-9.

Balestrieri G; Tincani A; Spatola L; Allegri F; Prati E; Cattaneo R; Valesini G; Del Papa N; Meroni P. Anti-beta sub 2-glycoprotein I antibodies: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1996;4:122-30.

Bancsi LFJMM; van der Linden IK; Bertina RM: beta sub 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost* 1992;67:649-53.

Barros VIPVL; Rodrigues C; Schultz R; Cossermelli W; Zugaib M. Placental analysis by direct immunofluorescence (DIF) and histology of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reum* 1994;9:44. 11º Panamerican Congress of Rheumatology, Recife-Pe.

Barros VIPVLB. Estudo Comparativo Anátomo-clínico das Alterações Placentárias de Gestantes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Formas Graves de Hipertensão Arterial. São Paulo, 1998. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Bates SM; Ginsberg JS. Anticoagulant in pregnancy: fetal defects. In: Greer IA, ed. Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology. London: Bailliere Tindall 1997:479-88.

Belin D. Biology and facultative secretion of plasminogen activator inhibitor 2. *Thromb Haemost* 1993;70:144-7.

Benigni A; Gregorini G; Frusca T; Chiabrando C; Ballerini S;Valcamonico A; Orisio S; Piccinelli A; Pinciroli V; Fanelli R. Effect of low dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy induced hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:357-62.

Benirschke K, Kaufmann P (eds). *Lupus Erythematosus and Lupus Anticoagulant in Pathology of the Human Placenta* (2^a ed). New York, Springer Verlag (1990); 530-41.

Benirschke K; Kaufmann P. Maternal diseases complicating pregnancy: diabets, tumors, pre-eclampsis, lupus anticoagulant. *Pathology of the human placenta*. 3a ed. New York, Springer-Verlag, 1995. 3^a ed. cap. 19:476-536.

Bervers EM; Galli M; Barbui T; Comfurius P; Zwaal RFA. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991;66:629-32.

Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:241.

Birdsall MM; Pattison NS & Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1992;32:328-30.

Blank M; Krause I; Fridkin M; Keller N; Kopolovic J; Goldberg I et al. Bacterial induction of autoantibodies to b2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:797-804.

Blank M; Krause I; Lanir N; Vardi P; Gilburd B; Tincani A; Tomer Y; Shoenfeld Y. Transfer of experimental antiphospholipid syndrome by bone marrow cell transplantation: The importance of the T cell. *Arthritis Rheum* 1995;38:115-22.

Bokarewa MI; Bremme K; Blomback M et al. Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996;92:473-78.

Bower S; Vyas S; Campbell S Nicolaides K. Color flow imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:1-5.

Bowie EJ; Thompson JH Jr.; Pascuzzi CA; Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-30.

Branch DW. Antiphospholipid antibodies and reproductive outcome: the current state of affairs. *J Reprod Immunol* 1998;38:75-87.

Branch DW. Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994;3:275-280.

Branch DW; Hales K; Rote NS et al. Incidence of antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1987;14:1.

Branch DW; Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333-44.

Branch DW; Peaceman AM; Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-7.

Branch DW; Porter TF; Paidas MJ; Belfort MA; Gonik B. Obstetric uses of Intravenous immunoglobulin: Sucecesses, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001b;108:133.

Branch DW; Porter TV; Rittenhouse L; Karitis S; Sibai B. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001a;184:825.

Branch DW; Silver RM; Pierangeli S et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.

Brandt JT; Triplett DA; Alving B & Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.

Brenner B. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Loss. *Thromb Haemost* 1999;82(2):634-40.

Brenner B; Hoffman R; Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-7.

Brenner B; Mandel H; Lanir N; Younis J; Rothbart H. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997;97:551-4.

Brenner B; Sarig G; Weiner Z et al. Thrombophilic polymorphisms are commun in woment with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.

Brosens I; Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia. *J Obstet Gynaec Br Cwlth* 1972;79:794-9.

Brosens I; Robertson WB; Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Path Bact* 1967;93:569-79.

Cabiedes J; Cabral AR; Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta sub 2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995;22:1899-906.

Cabral AR; Amigo MC; Cabiedes J; Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid / cofactor syndrome: a primary variant with antibodies to (beta)2-blycoprotein-I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996;101:472-81.

Caritis S; Sibai B; Hauth J; Lindheimer MD; Klebanoff M; Thom E; Van Dorsten P; Landon M; Paul R; Miodovnik M; Meis P; Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1998;38:701-5.

Carmona F; Font J; Azulay M et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:274-9.

Caruso A; De Carolis S; Di Simone N. Antiphospholipid antibodies syndrome in obstetrics: new complexities and sites of action. *Hum Reprod Update* 1999;5:267.

Caruso A; De Carolis S; Ferrazzani S; Valesini G; Caforio L Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;82:970-7.

Castelino G; Cuadrado MJ; Godfrey T et al: Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:527-30.

Cervera R & Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003;207(1):5-11.

Chamley LW; Duncalf AM; Mitchell MD et al. Action of anticardiolipin and antibodies to b2-glycoprotein I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet* 1998; 352:1037-8.

Chi HS. Recent advances in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Int J Hematol* 2002;2(suppl 76):47-51.

Chilcott IT; Margara R; Cohen H et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;73:526.

Clark P; Brennand J; Conkie JA; McCall F; Greer IA; Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70.

Clifford K; Raí R; Watson H; Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-31.

Cohen J; Bakimer R; David M; Shoenfeld Y. Early pregnancy loss and the antiphospholipid syndrome. In: Barnea ER; Check JH; Grudzinskas JG; Maruo T. *Implantation and early pregnancy in humans*. (1995) The Parthenon Publishing Group.

Cohen SB; Goldenberg M, et al. Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome. *Hum Reprod* 2000;15(5):1170-2.

Collins J A; Hornstein MD. American Society for Reproductive Medicine. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. A practice committee report. November, 1999.

Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621.

Cook CL; Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:357-66.

Cook FG; Taylor R & Gillan JE. Placental venous thrombosis. A clinically significant finding in intrauterine death. *Lab Invest* 1987;56:11.

Coulam CB. Understanding the immunobiology of pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000;4:19.

Cowchock FS; Balaban DJ. Efficacy of prednisone treatment to prevent recurrent fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1128.

Cowchock FS; Reece EA. Do low-risk pregnancy women with antiphospholipid antibodies need to be treated? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1099-100.

Cowchock FS; Reece EA; Balaban D et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone to low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.

Cucurull E; Gharavi AE et al. Antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003;5(2):127-36.

Cunningham FG; MacDonald PC; Gant NF; Leveno KJ; Gilstrap III LC. *Williams Obstetrics*. 19ed. 1993;661-842. New Jersey, Prentice-Hall International.

De Carolis S; Caruso A; Ferrazzani S; Carducci B; De Santis L; Mancuso S. Poor pregnancy outcome and anticardiolipin antibodies. *Fetal Diagn Theraphy* 1994;9:296.

De Groot PG; Derksen RHW. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995;1:22-6.

De Stefano V; Leone G; Masterangela S et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of anti-thrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haematol* 1994;71:799-800.

De Wolf F; Carreras LO; Moerman P. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829-34.

Dekker GA; de Vries JP; Doelitsch PM; Huijens PC; v. Blomberg PME; van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;173:1042.

Del Papa N; Raschi E; Catelli L et al. Endotelial cells as target for anti-phospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-B2 glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent B2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997;40:551-61.

Derksen RHW; de Groot PG; Kater L; Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.

Derksen RHW; De Groot PhG; Nieuwenhuis HK; Christiens GCML. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 2001;60:1-3.

Di Somone NR; Castellani et al. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002;77(4):805-11.

Di Somone NR; Meroni PL; del Papa N et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.

Dizon-Townson D; Branch DW. Obstetric vascular disease in antiphospholipid syndrome. In: Levine SR; Brey RL; ed. Clinical Approach to Antiphospholipid Antibodies. Woburn, MA: Butterworth Heinemann, 2000:81-94.

Dommissie J; Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. Br J Obstet Gynecol 1992;99:651-4.

Donohoe S; Kingdom JCP & Mackie IJ. Affinity purified human antiphospholipid antibodies bind normal tem placenta. Lupus 1999;8:525-31.

Donohoe S; Kingdom JCP; Jauniaux E et al. Localization of B2-GPI and annexin V in villous placenta during normal and IUGR/APS pregnancies. J Soc Gynecol Invest 1998;5: (abstract 56A).

Doss BJ; Greene MF; Hill J et al. Massive chronic intervillousite associated with recurrent abortions. Hum Pathol 1995;20:1245-51.

Dreyfus M; Hedlin G; Kutnahorsky R et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: A case-control study. Obstet Gynecol 2001; 97:29.

Dulitzki M; Pauzner R; Langevitz P; Pras M; Many A; Schiff E. Low-dose-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996; 87:380-3.

Ebeling, FT; Pettersson K. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. Scand J Clin Lab Invest 2003;63(2):111-8.

Edson JR; Vogt JM; Hasegawa DK. Abnormal prothrombin crossed-immunoelectrophoresis in patients with lupus inhibitors. Blood 1984;64:807-16.

Erkan D; Merrill JT; Yazici Y; Sammaritano L; Buyon JP; Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum 2001;44:1466-7.

Escalante A; Brey RL; Mitchell BD Jr.; Dreiner U. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:559-65.

Estelles A; Gilabert J; Keeton M et al. Altered expression of plasminogen activator inhibitor type I in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation. *Blood* 1994;84:143-50.

Evans MI; Lin CC. Retard fetal growth. In: Lin CC; Evans MI. ed. *Intrauterine Growth Retardation* 1984; New York, McGraw-Hill.

Exner T; Rickard A & Kronberg H. A sensitive test for demonstration lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br J Haematol* 1979;40:143-51.

Farquharson RG; Quenby S; Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomised, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13.

Faulk WP; Labarrere CA; Carson SD. Tissue factor: identification and characterization of cell types in human placentae. *Blood* 1990;76:86-96.

Feinstein DI; Francis RB: The lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, in Wallace DJ; Hahn BH (eds): *Dubois' Systemic Lupus Erythematosus* (4th ed). Philadelphia, PA, Lea and Febinger, 1992;246-53.

Finazzi G, Brancaccio V; Moia M; Ciaverella N; Mazzucconi MG; Schinco PC et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996;100:530-6.

Fleck RA; Rapaport SI; Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulants. *Blood* 1988;72:512-19.

Forastiero RR, Martinuzzo ME., Kordich LC, Carreras LO. Reactivity to B2-glycoprotein I clearly differentiates anticardiolipin antibodies from antiphospholipid syndrome and syphilis. *Thromb Haemost* 1996;75:717-20.

Fox H. Abnormalities of the foetal stem arteries in the human placenta. *J Obst Gynaecol Br Commonw* 1967;74:734-8.

Fox H. Pathology of the placenta. 2.ed. London, W. B. Saunders, 1997c. Appendix 1:470-2: Pathological examination of the placenta.

Fox H. Pathology of the placenta. 2.ed. London, W.B.Saunders, 1997a. Ch. 5, p. 102-50: Macroscopic abnormalities of the placenta.

Fox H. Pathology of the placenta. 2.ed. London, W.B.Saunders, 1997b. Ch. 8, p.206-36: The placenta in maternal disorders.

Fox H. Pathology of the placenta. London, W B Saunders, 1997; Ch.6:151-91: Histological abnormalities of the placenta.

Fox H. Perivillous fibrin deposition in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1967a;98:245-50.

Francisco RPV; Nomura RM; Miyadahira S; Zugaib M. Diástole zero ou Reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:30-6.

Frick, PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic collagen disease auto-immune thromboplastin deficiency. *Blood* 1955;19:691-706.

Galli M. Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening for the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15:101-5.

Galli M; Barbui T. Antiphospholipid syndrome: definition and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:195-203.

Galli M; Comfurius P; Maassen C; Hemker HC; De Baets MH; van Breda-Vriesman PJC; Barbui T; Zwaal RFA; Bevers EM. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-547.

Galli M; Diott J; Norbis F et al. Lupus anticoagulants and thrombosis: clinical association of different coagulation and immunologic tests. *Thromb Haemost* 2000;84:1012-6.

Gharavi AE. IgG subclass and light chain distribution of anticardiolipin and antiDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988;47:286-90.

Gharavi AE; Pierangeli SS; Espínola RG; Liu X; Colden-Stanfield M; Harris EN. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum* 2002;46:545-52.

Gilabert J; Estelles A; Aznar J; Galbis M. Abruptio placentae and disseminated Intravascular coagulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:35-9.

Ginsberg J; Greer IA; Hirsch J. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy: use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122-31.

Ginsburg KS; Liang MH; Newcomer L; Goldhaber SZ; Schur PH; Hennekens CH & Stampfer MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.

Girolami A; Zanon E. Thromboembolic disease developin during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(4):497-501.

Godeau B; Piette JC; Fromont P; Intrator L; Schaeffer A & Bierling P. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997;98:873-9.

Goffinet F; Paris J; Heim N; Nisand I; Breart G. Predictive value of doppler umbilical artery velocimetry in a low risk population with normal fetal biometry. A prospective study of 2016 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:11-9.

Gold KE; Haubenstock A; Zalusky R. Lupus anticoagulant and AIDS. *N Engl J Med* 1986;314:1252-3.

Golden BD; Belmont HM. The role of microvasculopathy in the catastrophic antiphospholipid syndrome : comment on the article by Neuwelt et al *Arthritis Rheum* 1998;41:751-2.

Goodnigh SH. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1994;1:354-62.

Gordon C; Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998;7:429.

Grandone E; Margaglione M et al. Factor V Leiden is associated with repeated an recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997;77(5):822-4.

Granger KA; Farquharson RG. Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1997; 6:509.

Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353:1348-53.

Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL; Forbes CD; Thomas DP; Tuddenham EGD, eds. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994;987-1015.

Greer IA. Thrombosis In Pregnancy: Maternal and Fetal Issues. *Lancet* 1999; 353:1258-65.

Gromme LJ; Owen J; Neely CL, et al. Oligohydramnios: Antepartum fetalurine production and intrapartum fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1077.

Guerin J; Feighery C; Sinm RB & Jackson J. Antibodies to beta 2-glycoprotein I: a specific marker for the antiphospholipid. *Clin Exp Immunol* 1997;109:304-9.

Hallak M; Senderowica J; Cassel A et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:889-93.

Hansen KE; Kong DF; Moore KD; Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001;28:2018-24.

Harada M; Fujisawa Y; Sakisaka S et al. High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J Gastroenterol* 2000;35:272-7.

Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1986;26:324-6.

Harris EN. The second international anticardiolipin standardization workshop. The Kingston antiphospholipid study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990;94:476-84.

Harris EN; Baguley E; Asherson RA et al. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) *Br J Rheumatol* 1987;26:19A.

Harris EN; Chan JKH; Asherson RA; Aber VR; Gharavi AE; Hughes GRV. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med 1986;146:2153-6.

Harris EN; Gharavi AE; Wasley GD ; Hughes GR. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. J Infect Dis 1988;157:23-31.

Harris EN; Gharavi AE; Boey ML; Patel BM; Mackworthyoung CG; Loizou S; Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983;2:1211-4.

Harris EN; Spinnato J: Anti-cardiolipin screening of healthy pregnant women is not useful predictor of pregnancy outcome. Clin Exp Rheumatol 1990;8:220.

Hasegawa I; Takakuwa K; Adachi S et al: Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation to antiphospholipid antibody. J Reprod Immunol 1990;17:127.

Hatasaka HH & Varner MW. Recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol 1994;6:503-9.

Heilmann L; Rath W. Thrombophilia in pregnancy. Bremen-London-Boston: Unimed;2002.

Heilmann L; Schneider DM, v. Tempelhoff GF; Kuse S. Antiphospholipid antibodies and other thrombophilic defects in patients with a history of early onset severe preeclampsia or HELLP syndrome. Geburtsh Frauenheilk 1999;59:95.

Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991;324:561-74.

Horkko S; Miller E; Dudl E et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;98:815-25.

Hough RE; Makris N; Preston FR. Pregnancy in women with thrombophilia: incidence of thrombosis and pregnancy outcome. *Br J Haematol* 1996;93(suppl 2):136 (abstr).

Huber CP; Carter JE & Vellios F. Lesions of the circulatory system of the placenta - a study of 234 placentas with special reference to the development of infarcts. *Am J Obst Gynecol* 1961;81:560-73.

Huber R; Berendes R; Burger A; Luccke H; Karshikov A. Annexin V. Crystal structure and its implications on function. In: Moss SE, ed. *The annexins*. London: Portland Press. 1994:105-24.

Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-9.

Hughes GRV; Harris EN; Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.

Hunt BJ; Doughty HA; Majumdar G et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997;77:39-43.

Hunt JE, Mcneil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid beta 2 glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992;1:75-81.

Huong LT; Wechsler B; Bletry O; Vauthier-Brouzes D; Lefebvre G; Piette JC. Pregnancy and APS: A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2001;2(9):2025-30.

Kaaja R; Julkunen H; Viinikka L; Ylikorkala. Production of prostacyclin and thromboxane in lupus pregnancies: effect of small dose of aspirin. *Obstet Gynecol* 1993;81:327-31.

Kaleli B; Kalele I; Aktan E; Turan C; Aksit F. Antiphospholipid antibodies in eclamptic women. *Gynecol Obstet Invest* 1989;45:81.

Kandiah DA; Krilis SA. Beta₂-glycoprotein I. *Lupus* 1994;3:207-12.

Kane D; McSweeney F; Swan N; Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;225:810-2.

Karimu AL; Burton GJ. Significance of changes in fetal perfusion pressure to factors controlling angiogenesis in the human term placenta. *J Reprod Fertil* 1994;102:447-50.

Katano K; Aoki K; Ogasawara M et al. Specific antiphospholipid antibodies (aPL) eluted from placentae of pregnant women with aPL-positive sera. *Lupus* 1995;4:304-8.

Katano K; Aoki K; Sasa H; Ogasawara M; Matsuura E; Yagami Y. Beta-2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996;11:509.

Katzman PJ; Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction and risk of recurrence. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5:159-64.

Kearon C; Gent M; Hirsh J et al. A Comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.

Kelsey PR; Stevenson KJ & Poller L. The diagnosis of lupus anticoagulant by the activated partial thromboplastin time. The central role of phosphatidyl serine. *Thromb Haemost* 1984;52:172-5.

Khamashata MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. (Review). *Lupus* 1998;7(suppl 2):162-5.

Khamashata MA; Cuadrado MJ; Mujic F; Taub NA; Hunt BJ; Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.

Khamashta MA & Hughes GRV. ACP Broadsheet no. 136. Detection and importance of anticardiolipin antibodies. *J Clin Pathol* 1993;46:104-7.

Khamshata MA; Mackworth-Young C. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *BMJ* 1997;214:344.

Khare, M; Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):491-507.

Khong TY. Chorangioma with trophoblast proliferation. *Virchows Arch* 2000;436:167-70.

Khong TY; Chambers HM. Alternative method of sampling placentas for the assessment of utero-placental vasculature. *J Clin Pathol* 1992;45:925.

Khong TY; Pearce JM; Robertson WB. Acute atherosclerosis in preeclampsia: Maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet. Gynaecol* 1987;157:360-3.

Kraus FT. Cerebral palsy and thrombi in placental vessels of the fetus: Insights from litigation. *Hum Pathol* 1997;28:246-8.

Kraus FT; Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: Cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999;30:759-69.

Krikun G, Lockwood CJ; Wu XX et al. The expression of the placental anticoagulant protein annexin V by villous trophoblasts; immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta* 1994;15:601-12.

Kupfermanc MJ; Eldor A; Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.

Kupfermanc MJ; Fait G; Many A; Gordon D; Eldor A; Lessing JB. Severe Preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000;96:45-9.

Kurineczuk J. Pulmonary embolus and maternal mortality in the antenatal period- evidence of a trend. *Health trends* 1993;25:23-5.

Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.

Kutteh WH; Rote NS; Silver R. Antiphospholipid antibodies in reproduction: The antiphospholipid antibody syndrome. *AJRI* 1999;41:133.

Kwak JYH; Kwak FMY; Gilman-Sachs A; Beaman KD; Cho DD; Beer AE. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortion and elevated CD56+ natural killer cells. *Early Pregnancy* 2000;4:154.

Labarere CA; Faulk WP. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR antigens are expressed on endovascular cytotrophoblasts in abnormal pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:47.

Labarrere CA. Review article: Acute atherosclerosis. A hallmark of immune regression? *Placenta* 1988;9:95-108.

Lakasing L; Campa JS; Parmar K; Poston R; Hunt BJ; Poston L. Normal expression of cell adhesion molecules in placentae from women with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Placenta* 2000;21:142-9.

Lakasing L; Campa JS; Poston R; Khamashta MA; Poston L. Normal expression of tissue factor, thrombomodulin and annexin V in placentas from women with antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:180-9.

Latagliata R; Celesti F; Bongarzone V; Di Nucci G; Torromeo C; Morano SG; Cimino G; Alimena G. Intracardiac thrombus in a patient with autoimmune hemolytic anemia leading to a diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Acta Haematol* 2002;107:170-2.

Laurell A, Nilsson I. Hypergammaglobulinemia and biological false positive Wassermann reaction: a study of two cases. *J Lab Clin Med* 1957;49:694.

Lee JT. Pathology of the Antiphospholipid syndrome. In Asherson RA et al: *The Antiphospholipid Syndrome*, CRC Press 1996;89-107.

Lee RM; Emlen W; Scott JR; Branch W; Silver RM. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:642-8.

Lee RM; Silver RM. Recurrent pregnancy loss: Summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000;18:433-40.

Lenir N; Anat A; Brenner B. Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):175-183.

Letsky E. Peripartum prophylaxis of thromboembolism. Greer IA, ed. Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology- thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology. London: Bailliere Tindall;1997:23-43.

Levine JS; Branch DW; Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.

Levine JS; Subang R; Koh JS; Rauch J. Induction of anti-phospholipid autoantibodies by (beta)2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. J Autoimmun 1999;12:143.

Levine SR; Salowich-Palm L; Sawya KL; Perry M; Spencer HJ; Winkler H; Alam Z; Carey JL. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death: A prospective cohort study. Stroke 1997;28(9):1660-5.

Levy RA; Avad E; Oliveira J et al. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. Lupus 1998;7:S81-5.

Lie SL; Saunders M. A disorder of blood coagulation in SLE. J Clin Invest 1955;34:1814.

Lima F; Khamashta MA; Buchanan NM; Kerslake S; Hunt BJ; Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996;14:131-6.

Lindoff C; Ingemarsson I; Matinson G et al. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. Am J Obstet Gynecol 1997;176:457-60.

Locatelli A; Patane L et al. Pathology findings in preterm placentas of women with autoantibodies: a case-control study. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11(5):339-44.

Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-3.

Lockshin MD, Sammaritano LR. Pregnancy and antiphospholipid antibody. *Hämostaseologie* 2001;21:66.

Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-47.

Lockshin MD; Druzin ML; Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*.1989;160:439-43.

Lockshin, MD; Qamar, T; Druzin, ML; Goel, S. Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J Rheumatol* 1987;14:259-62.

Lockwood CJ. Antiphospholipid antibodies. *Contemp Obstet Gynecol* 2001;9:1.

Lockwood CJ. Antiphospholipid antibodies. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1997;8:49-64.

Lockwood CJ; Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:432-41.

Lockwood CJ; Romero R; Feinberg RF; Clyne LP; Coster B; Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies en a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-73.

Loeliger A. Prothrombin as co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Haemost* 1959;3:237-56.

Lotz BP; Schutte CM; Collin PF; Biermann LD. Sneddon's syndrome with anticardiolipin antibodies – complications and treatment. *S Afr Med J* 1993;83:663-4.

Lubbe WF; Butler WS; Palmer SJ; Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983;1:136-1.

Lynch A; Byers T; Woodruff E; Rynes D; Shetterly SM; Hamman RF. Association of antibodies to beta-2 glycoprotein I with pregnancy loss and pregnancy induced hypertension: A prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:193.

Lynch A; Marlar R; Murphy J; Davilla G; Santos M; Rutledge J. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. *Ann Intern Med* 1994;120:470.

Macklon NS; Greer IA; Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br F Obstet Gynecol* 1997;104:191-7.

Macworth-Young CG. Antiphospholipid antibodies and disease. *Br J Rheumatol* 1995;34:1009-30.

Magid SM; Kaplan C; Sammaritano LR; Peterson M; Druzin ML & Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):226-34.

Manning FA. The fetal biophysical profile score: current status. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:147-62.

Mascola MA; Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:119-32.

Matsuura E; Igarshi Y; Fujimoto M; Ichikawa K; Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of auto-immune disease. *Lancet* 1990;336:177-8.

McColl M; Ramsay JE; Tait RC; et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.

McCrea KR; DeMichele AM; Pandhi P et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood* 1993;82:2730-41.

Mcintyre JA; Wagenknecht DR et al. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection an disease. *Prog Lipid Res* 2003;42(3):176-237.

McNally T; Mackie IJ; Machin SJ & Isenburg DA. Increased levels of beta₂ glycoprotein-I antigen and beta₂ glycoprotein-I binding antibodies are associated with a history of thromboembolic complications in patients with SLE and primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34:1031-6.

McNeil HP; Simpson RJ; Chesterman CN; Krilis SH. Anti-phoslipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4.

Merckel PA & Chang Y et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996;101(6):576-83.

Meroni PL; Del Papa N; Raschi E et al. (beta)₂-glycoprotein I as a "cofactor"for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. *Lupus* 1998;7:Suppl 2:S44-7.

Meroni PL; Raschi E; Camera M et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237-40.

Miyadahira S. Avaliação da função placentária por meio da dopplervelocimetria das artérias umbilicais: relação com os resultados dos exames de avaliação da vitalidade fetal e com os pós-natais. Tese (livre-docência)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002; Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. Disciplina de Obstetrícia.

Miyadahira S; Zugaib M. Cardiotocografia. In: Cha S; Zugaib M. Medicina Fetal. São Paulo, Atheneu 1993:77-94.

Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. JAMA 1952;150:467-73.

National Diabetes Data Group (NDDG). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-57.

Nayar R; Lage JM. Placental changes in a first trimester missed abortion in maternal systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: A case report an review of the literature. Hum Pathol 1996;27(2):201-6.

Nelson-Piercy C; Letsky EA; de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis : experience of 69 pregnancies em 61 women at high risk. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1062-8.

Newman PM; Swanson RL; Chong BH; Heparin-induced thrombocytopenia: IgG binding to PF4-heparin complexes in the fluid phase and cross-reactivity with low molecular weight heparin and heparinoid. Thromb Haemost 1998;80:292-7.

Nimpf J, Bevers EM; Bomans PHH; Till U; Wurm H; Kostner GM; Zwaal RFA. Prothrombinase activity of human platelets in inhibited by beta sub 2-glycoprotein I. Biochim Biophys Acta 1986;884:142-9.

Nimpf J; Wurm H; Kostner GM. Beta sub 2-glycoprotein-I (apo H) inhibits the release reaction of human platelets during ADP-induced aggregation. Atherosclerosis 1987;63:109-14.

O'Sullivan JB; Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-85.

O'Sullivan JB; Mahan CM; Charles D; Dandrow RV. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J. Obstet Gynecol* 1973;116:895-900.

Oshiro BT; Silver RM; Scott JR; Yu H; Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-93.

Out HJ; Kooijman CD; Bruinse HW; Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41(3):179-86.

Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941;48:484-6.

Parke AL. Placental pathology in sistemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998;107:37-8.

Pattison NS; Chamley LW; Birdsall M; Zanderigo AM; Liddell HS; McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-12.

Peaceman AM; Rehnberg KA. The effect of aspirin and indomethacin on prostacyclin and thromboxane production by placental tissue incubated with immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1391-6.

Pengo V; Biasiolo A; Fior MG. Autoimmune antiphospholipid are directed against a cryptic epitope expressed when beta sub 2-glycoprotein I es bound to a suitable surface. *Thromb Haemost* 1995;73:29-34.

Permpikul P; Rao LVM; Rapaport SI. Funcional and binding studies of the roles prothrombin and beta sub 2- glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood* 1994;83:2878-92.

Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):16-22.

Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:633-42.

Petri M. Treatment of the antiphospholipid antibody syndrome: progress in the last five years? *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:256-61.

Petri M; Rheinschmidt M; Whiting-O'Keefe Q; Hellman D; Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;106:524-31.

Pierangeli SS; Dean J; Gharavi AE; et al. Studies on the interaction of placental anticoagulant protein I (PAP I), beta₂-glycoprotein I (B₂-GPI), and antiphospholipid (aPL) antibodies in the prothrombinase reaction and in solid phase anticardiolipin assays. *J Lab Clin Med* 1996;128:194-201.

Pierangeli SS; Gharavi AE; Harris EN. Experimental thrombosis and antiphospholipid antibodies: new insights. *J Autoimmun* 2000;15:241-7.

Polzin WJ; Kopelman JN; Robinson RD; Read JA; Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991;78:1108.

Prandoni P; Simioni P; Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996;75:859.

Preston FE; Rosendaal FR; Walker ID; Briët E; Berntorp E; Conard J; Fontcuberta J; Makris M; Mariani G; Noteboom W; Pabinger I; Legnani C; Scharrer I; Schulman S; van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.

Rai RS; Clifford K; Cohen H; Regan L. High prospective fetal loss rates in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301-4.

Rai RS; Cohen H; Dave M; Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314:253-7.

Rai RS; Regan L; Hadley E; Dave M; Cohen H. Second trimester pregnancy loss is associated with activated Protein C resistance. *Br J Haematol* 1996;92:489-90.

Rance A; Emmerich J; Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;77:221-2.

Rand JH. "The antiphospholipid syndrome". *Annu Rev Med* 2003;54:409-24.

Rand JH; Wu S; Andree HAM et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome: a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-60.

Rand JH; Wu X; Guller S et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin V levels in syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997a;177:918-23.

Rand JH; Wu XX; Andree HA; Ross JB; Rusinova E; Gascon-lema MG et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652-60.

Rand JH; Wu XX; Guller S et al; Reduction of annexin-V (placental anti-coagulant protein I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1566-72.

Rapaport SI; Ames SB; Duvall BJ: A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* 1960;15:212-27.

Rayne SC; Kraus FT. Placental thrombi and other vascular lesions, classification, morphology and clinical correlations. *Pathol Res Pract* 1993;189:2-17.

Raziel A; Arieli S; Bukovsky I; Caspi E; Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994;62:1080-2.

Reber G; Arvieux J; Schousboe I; Boffa MC. Multicenter evaluation of the Elisa for anti-B₂-GPI antibodies. *J Autoimmune* 2000;15;PD21.

Redline RW. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: clinico-pathologic entities in flux. *Anat Pathol* 2002;9:372-3.

Redline RW; Pappin A. Fetal Thrombotic Vasculopathy: The clinical significance of extensive avascular villi. *Human Pathology* 1995;26(1):80-5.

Reece EA; Gabrielli S; Cullen MT; Zheng XZ; Hobbins JC; Harris EN. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;163:162.

Rix P; Stentoft J; Aunsholt NA; Dueholm M; Tilma KA; Hoier-Madsen M. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:605-9

Riyaze N; Leeda M; de Vries JIP; Huijgens PC; van Geijn HP; Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:49-54.

Roberts JM; Macara LM; Chalmers EA; Smith GCS. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:348-9.

Robertson WB; Brosens I; Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;5:47-65.

Rooney AM; McNally T; Mackie IJ & Machin SJ. The Taipan snake venom time: a new test for lupus anticoagulant. *Journal of Clinical Pathology* 1994;47:497-501.

Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-73.

Rosendaal FR; Koster T; Vandenbrouke JP; Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8.

Rosner, B. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston; PWS Publishers, second edition, 1986:584p.

Rosove MH; Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.

Rosove MH; Tabash K; Wasserstrum N; Howard P; Hahn BH; Kalunian KC. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990;75:630-4.

Rote NS. Antiphospholipid antibodies, annexin V and pregnancy loss. *N Engl J Med* 1997;337:1630.

Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid autoantibodies". *Blood* 1994;84:2854-67.

Roubey RAS. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:217-20.

Roubey RAS; Maldonado MA; Byrd SN. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to beta sub 2 -glycoprotein I and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthritis Rheum* 1996;39:1606-7.

Roubey RAS; Pratt CW; Buyon JP; Winfield JB: Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta sub 2-glycoprotein I. *J Clin Invest* 1992;90:1100-4.

Roubey, RAS. Review: Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996a;39(9):1444-54.

Ruffatti A; Orsini A; Di Leonardo L et al. A prospective study of patients fifty-three consecutive calcium heparin treated pregnancies in patients with antiphospholipid antibodies-related fetal loss. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:499-505.

Rutherford SE; Phelan JP; Smith CV; Jacobs N. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 1987;70:353-6.

Sairam S; Baethge BA; McNearney T. Analysis of risk factors and comorbid diseases in the development of thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2003;22:24-9.

Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(4):740-749.

Salafia CM; Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinatol* 1997;14:435-41.

Salafia CM; Minior VK; Pezzullo JC; Popek EJ; Rosenkrantz TS; Vintzileos AM. Intrauterine growth retardation in infants of less than 32 weeks gestational age: Associated placental pathology. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049-57.

Salafia CM; Parke AL. Placental pathology in systemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):85-97.

Sammaritano LR. Significance of aPL IgG subclasses. *Lupus* 1996;5:436-9.

Sanson BJ; Leusing AWA; Prins MH; Ginsberg JS; Bakagan ZS; Lavenne-Pardange E; Brenner B; Dulitzky M; Nielsen JD; Boda Z; Turi S; MacGillavriy MR; Hamulyak Ktheunissen LM; Hunt BJ & Buller HR. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;81:668-672.

Scharrer I; Schulman S; Van der meer FJ. Increased Fetal Loss in Women with Heritable Thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.

Schousboe I. Beta sub 2-glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood* 1985;66:1086-91.

Schulman S; Svenungsson E; Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of anticoagulation study group. *Am J Med* 1998;104:332-8.

Sebire NJ; Backos M. Placental pathology. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):258-63.

Sebire, NJ; Fox H et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17(4):1067-71.

Shah NM; Khamashta MA; Atsumi T; Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998;7:3-6.

Sheppard BL; Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *Br J Obst Gynecol* 1974;81(7):497-511.

Sheppard BL; Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by the fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1976;83:948-59.

Shi W; Chong BH; Chersterman CN. (beta)2-Glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. *Blood* 1993;81:1255-62.

Shi W; Chong BH; Hogg PJ; Chesterman CN: Anticardiolipin antibodies block the inhibition by beta sub 2-glycoprotein I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb Haemost* 1993;70:342-5.

Sibai BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy- what should a clinician do? *N Engl J Med* 1999;340:50-2.

Silver RK; MacGregor SN; Sholl JS; Hobart JM; Neerhof MG; Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-7.

Stublefield PG. Causes and prevention of preterm birth: an overview. In: Fuchs F; Stublefield PG. *Preterm birth: causes, prevention and management*. 1984; p.6 New York, Macmillan.

Tasneem Q; Levy RA; Sammaritano L; Gharavi AE; Lockshin MD. Characteristics of high-titer IgG antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus patients with and without fetal death. *Arthritis Rheum* 1990;33:501-5.

Thiagarajan P; Pengo V & Shapiro SS. The use of the dilute Russell's viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; 68:869-74.

Tietjen GE; Day M; Norris L; Aurora S; Halvorson A; Schultz LR; Levine SR. The role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998;50:1433-40.

Tincani A; Balestrieri G; Allegri F et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. *J Autoimmun* 2000;15:195-7.

Triplett DA. Lupus anticoagulant. In: Jespersen J; Bertina RM; Haverkate F, eds. *Laboratory techniques in thrombosis – a manual: 2nd revised edition of the ECAT assay procedures*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic, 1999:183-7.

Tripodi A; Chantarangkul V; Clerici M et. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant: results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001;115:672-8.

Tsutsumi A; Matsuura E; Ichikawa K; Fujisaku A; Mukai M; Kobayashi SL & Koike T. Antibodies to beta2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1466-74.

Turnball A; Tindall VR; Beard RW. Report on confidential enquires into maternal death in England and Wales 1982-1984. HMSO 1989;28-36.

Van der Veen F; Walker S & Fox H. Endarteritis obliterans of the fetal stem arteries of the human placenta: an electron microscopic study. *Placenta* 1982;3:181-90.

Varala O; Puurunen M; Manttari M; Manninen V; Aho K. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996;75:456-9.

Verro P; Levine SR; Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29(11):2245-53.

Vianna JL; Khamashta MA; Ordi-Ros J; Font J; Cervera R; Lopez-Soto et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.

Vincent T; Rai RS; Regan L; Cohen H. Increased thrombin generation in women with recurrent miscarriage. *Lancet* 1998;353:116.

Visvanathan S; McNeil HP. Cellular immunity to beta 2-glycoprotein-1 in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Immunol* 1999;162:6919-25.

Voeux PL. Metabolismo dos Lípidios. In: Guyton AC & Hall JE. 10ª ed. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro, editora Guanabara Koogan 2000; cap.68:729-38.

Voison L et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with fatal acute course in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1586-8.

Wagenknecht DR; Sugi T; McIntyre J A. The evolution, evaluation and interpretation of antiphospholipid antibody assays. *Clin Immunol* 1995;15:28.

Walker MC; Garner PR; Erin JK; Gail AR, Marchiano DR. Changes in activated protein C resistance in norma pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:162-9.

Wallenburg HCS; Dekker GA; Makovitz JW et al. Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1.

Wasserman A; Neisser A; Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Deutsch Med Wöchenschr.* 1906;32:747.

Wilson WA; Gharavi AE; Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.

Worth Health Organization (WHO). Recommend and format for statistical tables related to the perinatal and use of a new certificate for cause perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:274-83.

Wurm H. Beta sub 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. *Int J Biochem* 1984;16:511-5.

Yasuda M; Takakuwa K; Tokunaga A; Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibodies and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:555.

Yin ET; Gaston LW. Purification and kinetic studies on a circulating anticoagulant in a suspected case of lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1965;14(89):115-27.

Zugaib M; Behle I. Monitoração fetal eletrônica: Cardiotocografia anteparto de repouso. São Paulo, ed. Rocca 1981. Cap.3 p.55-78.

Zugaib M; Bittar RE. Protocolos assistenciais da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, Atheneu 1996:327p.