

# Síndrome antifosfolípídica e morbidade gestacional

## *Antiphospholipid syndrome and morbidity gestation*

IARA FAGUNDES\*  
RODRIGO KRÁS BORGES\*\*  
NÁDIA SCHIAVO\*\*\*  
JORGE NEUMANN\*\*\*\*  
CARLOS ALBERTO VON MUHLEN\*\*\*\*\*  
HENRIQUE LUIZ STAUB\*\*\*\*\*

### RESUMO

A síndrome antifosfolípídica (SAF) é a mais comum das trombofilias adquiridas do adulto jovem. Ocorre de forma primária ou em associação com doenças do conjuntivo, particularmente o lúpus eritematoso. A ocorrência de eventos obstétricos em pacientes com SAF é assunto de grande interesse entre profissionais da área da Reumatologia e Gineco-Obstetria. Abordamos, neste artigo, aspectos conceituais da SAF e os eventos obstétricos (abortamentos recorrentes, pré-eclâmpsia) relacionados à presença dos anticorpos contra fosfolípidos.

**UNITERMOS:** ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPÍDEOS; SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPÍDICA; PRÉ-ECLÂMPسيا; ABORTO HABITUAL.

### ABSTRACT

*The antiphospholipid syndrome (APS) is the commonest cause of acquired thrombophilia in young adults. APS presents as a primary disorder or in association with connective tissue diseases, in particular systemic lupus erythematosus. The occurrence of obstetric events in patients with APS is of great interest for professionals of Rheumatology and Obstetrics/Gynaecology. We herein approach conceptual aspects of APS and the obstetric events (recurrent abortions, pre-eclampsia) related to the presence of antiphospholipid antibodies.*

**KEY WORDS:** ANTIBODIES, ANTIPHOSPHOLIPID; ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME; PRE-ECLAMPSIA; ABORTION, HABITUAL.

## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPÍDICA - ASPECTOS GERAIS

Os anticorpos antifosfolípidos (AAF) compreendem um grupo altamente polimórfico de autoanticorpos. Os alvos-chave destes anticorpos são fosfolípidos e cofatores fosfolípidos de

membranas celulares, principalmente as de plaquetas e de células endoteliais<sup>(1)</sup>.

Os AAF clássicos, anticorpos anticardiolipina (aCL) e anticoagulante lúpico (AL), estão associados a infecções, neoplasias, uso de drogas e a uma diátese trombótica conhecida como síndrome antifosfolípídica (SAF). Os AAF induzem

\* Bioquímica do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS.

\*\* Médico Residente de Reumatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.

\*\*\* Médica Reumatologista. Ex-Residente de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

\*\*\*\* Doutor em Imunologia. Coordenador do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa, Porto Alegre, RS.

\*\*\*\*\* Doutor em Reumatologia, Professor Adjunto de Reumatologia da PUCRS. Professor da Disciplina de Imunologia Básica e Pesquisa da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS.

\*\*\*\*\* Doutor em Reumatologia e Mestre em Imunologia Clínica. Professor Adjunto de Reumatologia da PUCRS. Professor da Disciplina de Imunologia Básica e Pesquisa da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS.

fenômenos trombóticos de forma multifatorial. A Tabela 1 sumariza os mecanismos de ação dos AAF.

TABELA 1 – Sumário dos mecanismos de ação propostos para os anticorpos antifosfolípides (AAF)<sup>(1)</sup>.

1. Bloqueio da ação de fosfolípidos no complexo ativador da protrombina
2. Inibição da ação de fosfolípidos na ativação do fator X
3. Inibição do efeito de fosfolípidos na geração da proteína C
4. Bloqueio da síntese de proteína S
5. Interferência no efeito da heparina sobre a antitrombina III
6. Ação sobre fosfolípidos da membrana plaquetária, causando hiperagregação
7. Efeito antiprotrombina na superfície plaquetária
8. Efeito inibitório sobre a ação anticoagulante da beta2-glicoproteína I
9. Inibição da ação anticoagulante da anexina V na placenta e endotélio
10. Diminuição da síntese de prostaciclina pelas células endoteliais

A SAF é tida, atualmente, como a mais comum das diáteses trombóticas adquiridas do adulto jovem<sup>(1)</sup>. Inicialmente descrita em pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES), sua forma primária foi definida em 1989<sup>(2)</sup>. Tromboses venosas e arteriais se fazem presentes. A localização difusa dos eventos trombóticos a caracteriza como entidade multidisciplinar<sup>(1,2)</sup>.

Os critérios para classificação da SAF, definidos a partir de consenso em 1999<sup>(3)</sup>, podem ser vistos na Tabela 2.

TABELA 2 – Critérios preliminares para classificação de síndrome antifosfolípídica (SAF)\* de 1999<sup>(3)</sup>.

#### Critérios clínicos para SAF:

1. Trombose: um ou mais episódios de oclusão arterial ou venosa em qualquer órgão ou tecido, confirmada por doppler ou exame histológico. A histologia deve excluir vasculite.
2. Morbidade gestacional:
  - a) Três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos antes de 10 semanas de gestação, excluídas causas maternas ou cromossômicas;
  - b) Uma ou mais mortes de feto morfologicamente normal, com mais de 10 semanas de idade gestacional;
  - c) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária

#### Critérios Laboratoriais

1. Anticorpos anticardiolipina (aCL) IgG ou IgM em títulos moderados a altos em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 6 semanas.
2. Anticoagulante lúpico positivo no plasma, de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.

\* O diagnóstico de SAF definida requer a presença de pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.

## SAF - ACHADOS LABORATORIAIS

A confirmação laboratorial de AAF é condição essencial para o diagnóstico de SAF.

A presença de VDRL falso-positivo, embora não constitua critério diagnóstico de acordo com o consenso de 1999, sugere indiretamente a presença de AAF<sup>(4)</sup>. Os critérios laboratoriais para SAF dependem da confirmação de AAF através de ensaios de coagulação ou de ensaio imunoenzimático (ELISA)<sup>(4)</sup>.

Em testes de coagulação, a presença do anticoagulante lúpico (AL) pode inicialmente ser suspeitada quando do prolongamento do tempo de protrombina (TP) ou, de maneira mais freqüente, do tempo de ativação da tromboplastina ativada (aTTP). Uma maior quantidade de fosfolípidos de carga negativa utilizada no aTTP em relação ao TP explica as alterações mais pronunciadas no aTTP<sup>(5)</sup>.

Caracteristicamente, a adição de plasma normal não corrige o prolongamento do aTTP na presença do AL; este achado é crucial na diferenciação entre AL e deficiência de fatores isolados da coagulação<sup>(5)</sup>. A confirmação da presença do AL deve ser efetuada através de testes de coagulação mais específicos, como os testes de Exner, Tripplet, do veneno de víbora de Russel (RVVT) e de Rosner<sup>(5)</sup>.

A outra forma de se confirmar a presença de AAF compreende a pesquisa de anticorpos aCL em ensaios de fase sólida. Desde 1987, o ensaio enzimático que detecta IgG e IgM aCL está padronizado internacionalmente<sup>(6)</sup>. O ensaio para IgA aCL, particularmente útil em lúpicos de raça negra propensas a trombozes, ainda não foi devidamente padronizado<sup>(6)</sup>.

Deve-se enfatizar que a solicitação de AL e anticorpos aCL deve ser efetuada concomitantemente, uma vez que discrepâncias entre os dois testes ocorrem em um terço dos casos de SAF<sup>(7)</sup>.

Em anos recentes, anticorpos contra vários cofatores fosfolípidicos foram descritos em pacientes com SAF, associadamente ou não a AL/anticorpos aCL. Neste contexto, enquadram-se os anticorpos dirigidos contra beta2-glicoproteína I (beta2-gpI), protrombina e anexina V<sup>(8)</sup>. A Tabela 3 resume os testes utilizados na detecção de AAF.

TABELA 3 – Métodos de detecção de anticorpos antifosfolípidos (AAF).

**Sugestivos:**

- I. VDRL falso-positivo (titulação até 1/16, com FTA-ABS negativo)

**Confirmatórios:**

- I. Anticoagulante lúpico
  - I.1 Teste de Exner
  - I.2 Teste de Triplet
  - I.3 Teste do veneno de víbora de Russel (RVVT)
  - I.4 Teste de Rosner ou Rosner modificado
- II. Anticorpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM em ELISA

**Experimentais**

- A) IgA aCL em ELISA
- B) Anticorpos anti-beta2-glicoproteína I em ELISA
- C) Anticorpos anti-protrombina em ELISA
- D) Anticorpos anti-anexina V em ELISA

**SAF - ACHADOS CLÍNICOS**

Adultos sadios podem eventualmente apresentar níveis elevados de IgG ou IgM aCL em até 5% dos casos. Em idosos, anticorpos aCL em títulos baixos podem ser vistos em até 12% das ocasiões<sup>(9)</sup>. Em doadores de sangue, a presença de AL foi vista em 9% dos casos, enquanto anticorpos aCL foram documentados em não mais do que 2% das vezes<sup>(10)</sup>.

Em termos gerais, o isotipo IgG aCL é mais preditivo para os eventos trombóticos da SAF do que o isotipo IgM. Quanto maior o nível sérico de IgG aCL (em particular IgG2), maior a probabilidade de trombofilia<sup>(11)</sup>.

Digno de nota, queda dos níveis de aCL durante o episódio oclusivo foi observada por um grupo de autores, possivelmente por consumo do anticorpo nos trombos<sup>(12)</sup>.

Do ponto de vista prático, a SAF pode ser classificada como primária ou secundária<sup>(13)</sup>. Na forma primária, definida em 1989, os eventos trombóticos não se acompanham de qualquer outra entidade auto-imune. A SAF secundária, menos freqüente do que a forma primária, ocorre paralelamente a situações como (1,2,13):

- a) LES;
- b) Síndrome lúpica incompleta;
- c) Outras doenças do tecido conjuntivo;
- d) Púrpura trombocitopênica;
- e) Drogas, como procainamida, clorpromazina e anticoncepcionais orais;
- f) Neoplasias;
- g) Infecções, como síndrome da imunodeficiência adquirida, lues, hanseníase.

Tanto a SAF primária quanto a secundária podem ocorrer em qualquer faixa etária. Enquanto na forma primária não parece haver predileção de sexo, na SAF secundária (em geral associada ao LES) há claro predomínio do sexo feminino<sup>(13)</sup>.

Em ambas as formas de SAF, predominam trombozes venosas profundas (TVPs) de membros inferiores (54%), oclusões arteriais cerebrais (44%) e morbidade gestacional (34%)<sup>(13)</sup>. Entretanto, os fenômenos trombóticos vistos na SAF são ubíquos, atingindo tanto vasos arteriais quanto venosos de tamanhos variados<sup>(1,13)</sup>.

A SAF catastrófica, primária ou não, constitui forma aguda e difusa da síndrome, com grave acometimento visceral devido à trombose de pequenos e grandes vasos<sup>(14,15)</sup>. Uma grave síndrome pós-parto (síndrome HELLP) caracterizada por febre, hemólise, trombocitopenia e hepatite, foi previamente associada à presença de AAF<sup>(16)</sup>.

Histologicamente, há notório predomínio de trombose na SAF<sup>(1,2,13-15)</sup>. Vasculite, quando ocorre, parece resultar de doença do tecido conjuntivo associada ou de afluxo celular secundário à trombose<sup>(17)</sup>.

O tratamento da SAF durante a fase aguda do evento trombótico envolve anticoagulação com heparina endovenosa ou subcutânea. Em pacientes AL-positivos, o controle da dosagem de heparina endovenosa deve preferencialmente ser realizado através do tempo de trombina (TT), uma vez que o aTTP poderá estar prolongado devido à presença de AL<sup>(18)</sup>.

A profilaxia com agentes warfarínicos deve ser iniciada logo após o episódio trombótico agudo. A manutenção do raio de normatização internacional (RNI) do TP entre 3-4 parece a atitude mais adequada. A profilaxia com warfarina deve ser contínua para estes pacientes<sup>(18-20)</sup>.

Em casos de diátese trombótica refratária, ou SAF catastrófica, o uso de imunossuppressores, gamaglobulina endovenosa ou plasmaferese pode ser útil<sup>(21)</sup>. A trombocitopenia na SAF é usualmente responsiva ao uso de ácido acetil-salicílico (AAS) 100 mg/dia<sup>(22)</sup>.

O uso de anticoncepcionais contendo estrogênio deve ser evitado em pacientes com níveis consideráveis de AAF ou naqueles com diagnóstico prévio de SAF, dado o risco de novos episódios trombóticos<sup>(18,23)</sup>.

Em pacientes assintomáticos AL ou aCL-positivos, a utilização de antiagregantes plaquetá-

rios (AAS, ticlopidina, clopidogrel ou hidroxiclo-roquina) não é atitude fora de propósito<sup>(18,23-25)</sup>.

## AAF: MECANISMOS BIOLÓGICOS RESPONSÁVEIS PELAS COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

Estudos imuno-histoquímicos demonstram que anticorpos aCL podem ser extraídos de placentas. Além disso, o cofator fosfolipídico beta 2-gpI pode ser sintetizado no ambiente placentário. Considerando-se que o tecido trofoblástico expõe antígenos potenciais para AAF, pode-se postular uma associação entre AAF e complicações obstétricas<sup>(26,27)</sup>. O binômio AAF-células trofoblásticas é complexo.

AAF inibem a secreção de gonadotrofina coriônica produzido pelas células do sinciotrofoblasto. AAF são também capazes de bloquear a invasão trofoblástica e a conseqüente formação placentária<sup>(28)</sup>.

Durante o processo de implantação, as células do citotrofoblasto invadem a camada do sinciotrofoblasto em direção à decídua materna ancorada na placenta. Quando encontram as arteríolas espiraladas maternas, os trofoblastos invadem o lúmen destes vasos. Ao fim do primeiro trimestre de gestação, esta população trofoblástica digere a estrutura músculo-elástica das estruturas vasculares, tornando-as dilatadas e não-vasoativas. Este processo faz parte do conjunto de adaptações fisiológicas ocorridas na gravidez com o intuito de garantir o adequado suprimento sanguíneo fetal. A redução do número de vasos que sofrem essas adaptações é observada em algumas complicações gestacionais como pré-eclâmpsia e retardo do crescimento intra-uterino<sup>(29)</sup>.

Di Simone et al, utilizando um modelo animal de invasão trofoblástica, demonstraram que AAF monoclonais e humanos inibem a capacidade invasiva trofoblástica, o que sugere que estes autoanticorpos possam inibir a adequada placentação. Os mecanismos moleculares pertinentes a este processo ainda são desconhecidos<sup>(30)</sup>.

AAF potencialmente ativam células endoteliais *in vivo*, o que pode gerar expressão de adesinas, síntese de citocinas e produção de metabólitos do ácido araquidônico. A ativação do endotélio predispõe à ocorrência de acidentes trombóticos, entre eles infarto placentário e conseqüente morte fetal<sup>(1)</sup>. *In vivo*, anticorpos aCL

têm efeito supressivo sobre cultura de células endoteliais de cordão umbilical<sup>(31)</sup>. AAF podem ativar o sistema do Complemento, o que pode intensificar o dano placentário documentado em pacientes com SAF<sup>(1,32)</sup>.

Redução da atividade da proteína C é evento não raramente observado em pacientes com AAF e SAF. A proteína C é ativada na membrana endotelial pelo complexo trombina-trombomodulina. Esta reação é dependente de cálcio e fosfolípidos, podendo ser anulada na presença de AAF. A deposição de imunocomplexos ou a ligação direta dos anticorpos podem iniciar as alterações inflamatórias nos vasos decíduais mediante a participação de linfócitos T. Desta forma, os anticorpos detectados no soro poderiam ser considerados marcadores de tal atividade<sup>(1,33,34)</sup>.

## SAF E PRÉ-ECLÂMPسيا

A síndrome da pré-eclâmpsia caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipertensão arterial, proteinúria e edema a partir da 20ª semana gestacional. A eclâmpsia ocorre na vigência de quadro convulsivo. Embora a etiologia deste quadro permaneça desconhecida, inúmeros fatores patogênicos são atualmente aventados, como isquemia útero-placentária, disfunção endotelial sistêmica e prematuridade<sup>(35)</sup>.

Branch et al descreveram, em 1992, a ocorrência de pré-eclâmpsia em 50% de gestantes com SAF. A prevalência de anticorpos aCL em gestações complicadas por pré-eclâmpsia é de 11%-29%. Na grande maioria dos casos, os anticorpos foram detectados precocemente na gestação<sup>(36)</sup>.

A pré-eclâmpsia de instalação precoce foi também associada à presença de AAF. Entre 43 pacientes com pré-eclâmpsia grave diagnosticada antes da 34ª semana, 16% apresentavam elevação significativa dos níveis de AAF. Em três casos, complicações periparto (infarto cerebral, embolia pulmonar, TVP, cegueira transitória, amnésia pós-parto) foram observadas<sup>(37)</sup>.

Allen et al., em 1996, detectaram níveis elevados de anticorpos aCL e/ou antifosfatidilserina em 11% das pacientes com pré-eclâmpsia e em 3% das gestantes do grupo controle. O achado, estatisticamente significativo ( $P < 0,05$ ) foi sugestivo de um papel relevante para AAF na gênese da pré-eclâmpsia<sup>(38)</sup>.

Em contrapartida, a presença de AAF em pacientes com pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia agra-

vada por síndrome HELLP e pré-eclâmpsia severa não diferiu daquela observada em gestantes normotensas<sup>(39)</sup>.

Os dados de Rafla & Farquharson apontam para uma prevalência aumentada de AL em pacientes com pré-eclâmpsia e para uma associação entre anticorpos aCL e crescimento intrauterino retardado<sup>(40)</sup>. Em uma população nigeriana, a presença de AL foi significativamente aumentada em gestantes com pré-eclâmpsia em relação a gestantes normais<sup>(41)</sup>.

Uma associação entre presença de IgM aCL e morbi-mortalidade fetal em pacientes com eclâmpsia ou pré-eclâmpsia foi previamente descrita<sup>(42)</sup>. De interesse, elevações significativas de IgG anti-beta2-gpI na urina de pacientes com desordem hipertensiva da gravidez (a maioria com pré-eclâmpsia) foram documentadas em estudo de 2002<sup>(43)</sup>.

De acordo com Martinez-Abundis et al., os níveis de anticorpos aCL não diferiram em pacientes com diversos graus de eclâmpsia/pré-eclâmpsia comparativamente a gestantes normotensas<sup>(44)</sup>.

Dados publicados em 2001 atestaram que um teste positivo para IgG antifosfatidilserina se associou com pré-eclâmpsia severa, enquanto a presença de IgG aCL se relacionou com retardo de crescimento intrauterino. Quando solicitados no segundo trimestre, entretanto, os testes tiveram valor preditivo positivo modesto<sup>(45)</sup>. De acordo com Sangle et al., morbidade gestacional (pré-eclâmpsia incluída) foi independentemente associada com *livedo reticularis* difuso em pacientes que testaram negativo para APA<sup>(46)</sup>.

Pacientes com histórico de pré-eclâmpsia severa e uma população controle com histórico de gestações não-complicadas foram estudados por van Pampus et al. Anticorpos aCL, assim como hiperhomocisteinemia e resistência à ativação da proteína C, foram significativamente mais frequentes nas pacientes com histórico de pré-eclâmpsia<sup>(47)</sup>.

Os níveis de anticorpos aCL não diferiram em gestantes pré-eclâmpicas ou com evolução para retardo de crescimento intrauterino em relação às normotensas<sup>(48)</sup>. Os dados de Matthiesen et al.<sup>(49)</sup> e Fialova et al.<sup>(50)</sup> também não indicaram frequências aumentadas de anticorpos aCL em pacientes com pré-eclâmpsia em relação a gestantes normais.

Em uma casuística de 860 gestantes testadas no primeiro trimestre, a positividade para

anticorpos aCL foi de 7%. A presença do anticorpo se associou positivamente com abortamentos, pré-eclâmpsia e crescimento intrauterino restrito<sup>(51)</sup>. De acordo com Moodley et al., anticorpos aCL não se associaram de forma significativa à ocorrência de pré-eclâmpsia de início precoce<sup>(52)</sup>.

Digno de nota, um teste positivo para anticorpos anticefalina em 7% de 34 pacientes pré-eclâmpicas se associou a retardo de crescimento intrauterino e mortalidade perinatal<sup>(53)</sup>. Pacientes com pré-eclâmpsia precoce e síndrome HELLP, AAF-positivas, cursaram com propensão a infartos hepáticos<sup>(54)</sup>. Desta forma a relação entre AAF e pré-eclâmpsia permanece polêmica<sup>(47-54)</sup>.

De acordo com os achados de Parry et al., pacientes com hipertensão arterial crônica AAF-positivos não seriam de risco para morbidade perinatal comparativamente a pacientes hipertensos sem AAF<sup>(55)</sup>. Em gestantes com diagnóstico de hipertensão arterial crônica, não houve frequência aumentada de AL ou de anticorpos aCL comparativamente ao grupo de normotensas<sup>(56)</sup>.

Pacientes com história de abortamentos recorrentes, AAF-positivas ou não, foram examinadas clínica e histologicamente pelo grupo de Sebire et al, em 2003. O índice de morbidade gestacional não diferiu entre os grupos. O exame histológico das placentas não revelou anormalidades especificamente relacionadas à presença de AAF, embora infartos placentários tendessem a ocorrer em casos de pré-eclâmpsia<sup>(57)</sup>.

Mulheres japonesas com pré-eclâmpsia severa, divididas por positividade/negatividade para anticorpos aCL, foram estudadas quanto a genotípias do HLA DR4. Os alelos DRB1 04 e DRB1 0403 foram significativamente mais frequentes no grupo de eclâmpicas do que em controles sadios. No entanto, não houve diferença na frequência destes genótipos nas pacientes aCL-positivas ou negativas<sup>(58)</sup>.

## SAF E ABORTAMENTOS ESPONTÂNEOS RECORRENTES

Abortamento espontâneo de repetição é definido pela sucessão de três ou mais perdas decorrentes de causas não-provocativas. A prevalência na população geral é de cerca de 0,4 a 0,8%. Abortos recorrentes ocorrem em 2 a 5% dos casais sem filhos<sup>(59)</sup>.

O início do processo de auto-imunidade em mulheres com abortamentos espontâneos poderia ser explicado no seguinte contexto: a) a ges-

tação se torna desprotegida do sistema alo imune materno, podendo estimular uma resposta autoimune; b) em determinadas gestações, algumas expressões antigênicas do sistema HLA materno ou fetal podem provocar uma resposta autoimune na mãe, inviabilizando o prosseguimento da gravidez<sup>(59)</sup>.

A prevalência de AAF em pacientes com abortamento de repetição varia de 5% a 51% para anticorpos aCL e de 0 a 20% para AL<sup>(1,2,60)</sup>. Os testes atualmente disponíveis para a detecção dos AAF identificam um grupo heterogêneo de anticorpos com diferentes tipos de avides por fosfolípidos. Anticorpos aCL beta2-gpI-dependentes, primordialmente IgG, são os mais associados a abortamentos recorrentes. Anticorpos aCL desprovidos de atividade antibeta2-gpI são mais raros e, quando presentes, cursam com elevações discretas e geralmente às custas de IgM<sup>(61)</sup>.

De acordo com Rai et al., em casuística de 500 mulheres com abortamentos recorrentes, as frequências de AL, IgG aCL e IgM aCL foram de, respectivamente, 9,6%, 3,3% e 2,2%. De interesse, não mais do que 1,4% das pacientes tiveram AL e aCL positivos paralelamente. A positividade no reteste após 8 semanas foi de dois terços para AL e não mais do que um terço para aCL. Os autores enfatizam a solicitação concomitante dos dois ensaios e a necessidade de testagens repetidas<sup>(62)</sup>.

O mesmo grupo de autores estudou a evolução gestacional de 20 pacientes AAF-positivas e com histórico de abortamentos. Os dados foram comparados com gestantes AAF-negativas também com perdas repetidas. Entre as gestantes AAF-positivas (que declinaram do protocolo padrão de tratamento de SAF gestacional), 90% ( $P < 0,001$ ) evoluíram com perdas gestacionais, particularmente no primeiro trimestre<sup>(63)</sup>.

Em 1995, nosso grupo avaliou a prevalência de aCL em 43 pacientes com abortamentos recorrentes, excluindo causas obstétricas e doenças do tecido conjuntivo. Cerca de 7% das pacientes apresentaram IgG aCL em níveis consideráveis, mas o achado não foi estatisticamente significativo quando comparado a doadores de banco de sangue<sup>(64)</sup>.

Anticorpos dirigidos contra cofatores fosfolípidos, como aqueles contra beta2-gpI, podem apresentar papel discriminatório para eventos obstétricos quando comparado com outros AAF. De acordo com Stern et al., anticorpos antibeta2-gpI e antinúcleo, mas não anticorpos aCL, foram

significativamente presentes no soro de pacientes com abortos espontâneos ou com falácia de implantes de embriões fertilizados *in vitro*<sup>(65)</sup>. Mais recentemente, Santiago et al demonstraram ausência de associação entre IgG antibeta2-gpI e eventos trombóticos ou morbidade obstétrica em pacientes com LES<sup>(66)</sup>.

A presença de AL foi analisada, através de 4 testes (aTTP, teste de Triplet, tempo de coagulação com caolin e RVVT) em gestantes com história de abortamentos, gestantes normais e controles. O RVVT foi o teste mais sensível na detecção de AL no grupo de gestantes com abortamentos prévios. Os autores sugerem que pelo menos 3 testes sejam paralelamente realizados no intuito de otimizar o diagnóstico laboratorial do AL<sup>(67)</sup>.

Arslan et al. avaliaram os níveis circulantes de AL, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) em gestantes com histórico de perdas gestacionais, em não-gestantes com histórico de perdas e em controles sadios. Os níveis de TNF-alfa foram significativamente aumentados nas gestantes com perdas prévias, mas o a relevância patogênica deste achado é ainda desconhecida<sup>(68)</sup>.

Alguns comentários pertinentes à anexina V, um cofator fosfolípídico de ação anticoagulante na placenta, são de interesse. Esta molécula, um dos componentes da multigênica família das anexinas, é uma proteína de 36 kD com avides cálcio-dependente por fosfolípidos. Como outras anexinas, atua basicamente no meio intracelular. A partir da circulação, a anexina V pode se ligar a fosfolípidos de membrana de plaquetas ativadas e de células endoteliais<sup>(69)</sup>.

A distribuição tecidual da anexina V inclui principalmente a placenta, onde age como anticoagulante natural, e endotélios. Os sítios de ligação da anexina V com fosfolípidos placentários poderiam ser bloqueados por AAF, o que poderia resultar em morbidade gestacional<sup>(69)</sup>.

A anexina V interage com fosfolípidos que compõem o lado interno da membrana celular, como a fosfatidilserina. A fosfatidilserina, gerada em grandes quantidades após o processo apoptótico, compõe uma superfície procoagulante natural. A ligação da anexina com a fosfatidilserina induz a formação de um complexo anticoagulante. Anticorpos antifosfatidilserina, ao removerem anexina V deste complexo, facilitarão a ligação da protrombina com a

superfície celular, o que poderia culminar com trombofilia<sup>(70)</sup>.

Níveis baixos de anexina V foram observados em mulheres com SAF. Entretanto, anticorpos anti-anexina V, quando quantificados em ELISA, não se associaram diretamente à presença de abortamentos neste mesmo grupo de pacientes<sup>(71)</sup>.

Em outro relato, anticorpos antianexina V foram detectados em 19% dos casos de LES, e estiveram estatisticamente associados à trombogênese e morbidade gestacional<sup>(72)</sup>. Os achados de Matsubayaschi et al. de 2001 direcionaram para uma associação entre anticorpos anti-anexina V e abortamentos precoces, bem como com falácia de implantes de embriões fertilizados *in vitro*<sup>(73)</sup>. Em concordância, os dados de Bizzaro et al. de 2005 apontaram uma possível associação entre anticorpos antianexina V e abortamentos recorrentes de origem indefinida<sup>(8)</sup>.

Em estudo envolvendo 212 pacientes lúpicas e 100 controles, Bertolaccini et al. avaliaram a frequência de anticorpos contra protrombina e protrombina/fosfatidilserina em ELISA. A prevalência dos anticorpos (47%) foi significativamente maior nas lúpicas. De interesse, metade das pacientes com LES e trombose que apresentavam teste negativo para AAF clássicos tiveram teste positivo nestes ensaios. Entretanto, positividade para anticorpos antiprotrombina não se correlacionou estatisticamente com presença de morbidade gestacional nesta casuística<sup>(74)</sup>.

A predisposição à síntese de autoanticorpos está comumente associada à presença de alguns alelos do complexo principal de histocompatibilidade, em especial de classe II. Em 123 casos de abortamentos recorrentes, Christiansen et al. sugeriram uma associação entre presença do alelo DR3 e AAF<sup>(75)</sup>.

## TRATAMENTO DA MORBIDADE GESTACIONAL DA SAF

Apenas cerca de 20-30% das gestações em pacientes portadoras de SAF com histórico de complicações obstétricas evoluem normalmente<sup>(76)</sup>. Nas gestantes com abortamentos ou perdas fetais prévias, o uso combinado de baixas doses de ácido acetil-salicílico (AAS) e heparina profilática parece o mais indicado, comparativamente a outros esquemas terapêuticos. O índice de sucesso em uma gestação futura, com a utilização do protocolo AAS-heparina, é de cerca de

70%<sup>(77-80)</sup>. Esquema terapêutico semelhante pode ser utilizado para pré-eclâmpsia associada a AAF/SAF<sup>(18,76-80)</sup>.

O uso de heparina profilática deve ser prolongado até 10-15 dias pós-parto, dado o risco de trombozes e síndrome HELLP nesta circunstância<sup>(1,18,76-80)</sup>.

Para gestantes AAF-positivas assintomáticas e sem histórico de LES ou SAF, o uso isolado de AAS em doses baixas, embora não consensual, pode ser opção sensata<sup>(18,76-80)</sup>.

Em um estudo de 75 gestações de pacientes com SAF, Huong et al. relataram uma associação entre corticoterapia e presença de pré-eclâmpsia, prematuridade e crescimento intrauterino retardado. Como um todo, a terapia antitrombótica melhorou significativamente o prognóstico gestacional nestas pacientes<sup>(81)</sup>.

Noble et al compararam, em estudo piloto randomizado, os efeitos das duas formas de heparina (baixo peso molecular e não-fracionada), associadas a AAS, em gestantes com AAF e histórico de abortamentos. O índice de sucesso gestacional (ao redor de 80%) foi similar em ambos os grupos<sup>(82)</sup>.

A corticoterapia não parece habitualmente afetar de forma benéfica o prognóstico da morbidade gestacional da SAF, com exceção de casos onde haja presença concomitante de LES<sup>(83)</sup>.

De forma excepcional, sangramentos na gestação podem ser atribuídos à presença de AAF. Recentemente, dois casos de hemorragia maciça pós-aborto ou pós-parto foram descritos em gestantes com AL. Doses baixas de enoxaparina associadas à corticoterapia foram efetivos nesta circunstância<sup>(84)</sup>.

A terapia com doses elevadas de gama-globulina endovenosa mensal é opção terapêutica para casos refratários de morbidade gestacional associada à SAF, mas seu uso é limitado pelas dificuldades de administração e pelo custo<sup>(85)</sup>.

## CONCLUSÕES

O enigma da sobrevivência fetal é tema que intriga várias áreas do conhecimento científico. Dados recentes sugerem que, durante a gestação, um conjunto de adaptações imunológicas ocorre na interface materno-fetal. Extensíveis ao sangue periférico, estas alterações da interface podem culminar com autoimunidade e morbidade gestacional.

Neste contexto, torna-se relevante ao clínico conhecimentos acerca da SAF, síndrome tromboótica potencialmente multissistêmica. A morbidade gestacional é critério de classificação para SAF. Embora a relação de AAF com pré-eclâmpsia não seja ainda consensual, a associação destes anticorpos com abortamentos recorrentes e perdas fetais é hoje reconhecida. A potencial relação de AAF com falácias de implantes de embriões fertilizados in vitro é por certo assunto emergente.

A progressiva padronização de testes que detectam AAF e anticorpos anticofatores fosfolípidicos deverá, em breve, facilitar o entendimento das implicações clínicas da presença destes autoanticorpos. Mais importante, o reconhecimento da morbidade gestacional associada à SAF pode trazer considerável chance de sucesso em gestações futuras.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harris EN. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, Dieppe P, editors. *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.1-6.
- Levine JS, Rauch J, Branch DW. Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:752-63.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-11.
- Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol*. 1993;100:21-7.
- Lupus anticoagulant working party. Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. *J Clin Pathol*. 1991;44:885-9.
- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:1-6.
- Tripplet DA, Brandt JT, Musgrave KA, et al. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA*. 1988;259: 550-4.
- Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, et al. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding proteins in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:61-8.
- Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, et al. The prevalence of anticardiolipin antibodies in an elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol*. 1989;16:623-5.
- Pauzner R, Rosner E, Many A. Circulating anticoagulants in SLE: clinical manifestations. *Acta Haematol*. 1986; 76:90-4.
- Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, et al. Anticardiolipin IgG subclasses: associations of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1998-2006.
- Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at the time of thrombo-occlusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989;16:614-7.
- Asherson RA, Cervera R. "Primary", "secondary" and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1994;3:293-8.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:508-12.
- Cervera R, Font J, Gomez-Puerta et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64: 1205-9.
- Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 1998;7 Suppl 2:S86-9.
- Lie JT. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? *J Rheumatol*. 1994;21:397-9.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-7.
- Rivier G, Herranz MT, Khamashta MA, et al. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments. *Lupus*. 1994;3:85-9.
- Asherson RA, Chan JKH, Harris EM, et al. Anticardiolipin antibodies, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:823-5.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine*. 1998;77:195-207.
- Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1989;16:1359-61.
- Staub HL. Detection of antiphospholipid antibodies: practical guidelines. *Rev Bras Reumatol*. 1995;35:285-90.
- Ginsburg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995;86:685-91.
- Petri M. Hydroxychloroquine: past, present and future. *Lupus*. 1998;7:65-7.
- Chamley LW, Pattinson NS, MacKay EJ. Elution of anticardiolipin antibodies and their cofactor (2 Glycoprotein 1) from the placenta of patients with a poor obstetric history. *J Reprod Immunol*. 1993;25:209-20.
- Chamley LW, Allen JL, Johnson PM. Synthesis of B2-glycoprotein 1 by the human placenta. *Placenta*. 1997;18:403-10.
- Chamley LW, Duncalf A, Mitchell M, et al. Action of anticardiolipin and antibodies to B2 glycoprotein 1 on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet*. 1998;352:1037-8.
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:1049-59.
- Di Simone N, Meroni PL, De Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta 2-glycoprotein 1. *Arthritis and Rheum*. 2000;43:140-50.



31. Arakawa M, Takakuwa K, Honda K, et al. Suppressive effect of anticardiolipin antibodies on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *Fertil Steril*. 1999;71:1103-7.
32. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynaecol Reproduct Biol*. 2001;96:37-50.
33. Branch DW, Kamastha MA. Antiphospholipid syndrome: obstetrics diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1333-44.
34. Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1271-2.
35. American College of Obstetrician and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: The College; 1996. [ACOG Technical Bulletin; 219]
36. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;80:614-20.
37. Branch DW, Andrés R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1985;73:541-5.
38. Allen JY, Tapia-Santiago C, Kuttech WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reproduct Immunol*. 1996;36:81-5.
39. Lee RM, Brown MA, Branch DW, et al. Anticardiolipin and anti-beta-2 glycoprotein 1 antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102:294-300.
40. Rafla N, Farquharson R. Lupus anticoagulant in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;42:167-70.
41. Awodu OA, Shokunbi WA, Ejele OA. Lupus anticoagulant in Nigerian women with preeclampsia. *West Afr J Med*. 2003;22:240-2.
42. Briones-Garduno JC, Diaz de Leon-Ponce M, Barrios-Prieto E, et al. IgM antiphospholipid antibodies in preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir*. 2003;71:449-54.
43. Valdes-Macho E, Cabiedes J, Villa AR, et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Med Res*. 2002;33:460-5.
44. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Cortes-Llamas V, et al. Anticardiolipin antibodies and the severity of preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48:168-71.
45. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:825-32.
46. Sangle S, D'Cruz DP, Hughes GR. Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:147-8.
47. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1146-50.
48. D'Anna R, Scilipoti A, Leonardi J, et al. Anticardiolipin antibodies in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24:135-7.
49. Matthiesen LS, Berg G, Ernerudh J, et al. A prospective study on the occurrence of autoantibodies in low-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 83:21-6.
50. Fialova L, Kalousova M, Soukupova J, et al. Markers of inflammation in preeclampsia. *Prague Med Rep*. 2004;105:301-10.
51. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86:555-9.
52. Moodley J, Bhoola V, Duursma J, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe early-onset pre-eclampsia. *S Afr Med J*. 1995;85:105-7.
53. Sletnes KE, Wisloff F, Moe N, et al. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:112-7.
54. Alsulyman OM, Castro MA, Zuckerman E, et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996;88:644-6.
55. Parry S, Macones GA, Roth NW, et al. Antiphospholipid antibodies in chronic hypertension: the value of screening during pregnancy. *Am J Perinatol*. 1998; 15:527-31.
56. Zemann GG, Alexander JM, McIntire DD, et al. The significance of antiphospholipid antibodies in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Perinatol*. 2004;21:275-9.
57. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, et al. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol*. 2003;101:258-63.
58. Takakuwa K, Honda K, Ishii K, et al. Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. *Hum Reprod*. 1999;14:2980-6.
59. Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1271-2.
60. Katano K, Aoki K, Saga H, et al. B2-glycoprotein 1 dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod*. 1996;11:509-12.
61. Kwak-Kim. The generalization of antiphospholipid testing? *Fertil Steril*. 2000;74:611-2.
62. Raí R, Regan L, Clifford DK, et al. Antiphospholipid antibodies and beta2-glycoprotein 1 in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995;10:2001-5.
63. Raí RS, Clifford K, Cohen H, et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod*. 1995;10:3301-4.
64. Picarelli MM, Staub HL, Bueno D, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent abortions. *Rev Bras Reumatol*. 1995;35:189-92.
65. Stern C, Chamley L, Hale L, et al. Antibodies to B2-glycoprotein 1 are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril*. 1998;70: 938-44.
66. Santiago M, Rocha MC, Souza S, et al. Anticorpos anti-beta2-gp1 em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2000;40:285-90.
67. Al-Mishari AA, Gader AG, Al-Jabbari AW, et al. The prevalence of lupus anticoagulant in normal pregnancy and in women with recurrent fetal loss—recommendations for laboratory testing for lupus anticoagulant. *Ann Saudi Med*. 2004;24:429-33.

68. Arslan E, Colakoglu M, Celik C, et al. Serum TNF-alpha, IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270:227-9.
69. Sammaritano LR, Gharavi AE, Soberan GC, et al. Antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant proteins. *J Clin Immunol.* 1992;12:27-35.
70. Vogt E, Ng A, Rote NS. Antiphosphatidylserine antibody removes annexin and facilitates the binding of prothrombin at the surface of a choriocarcinoma model of trophoblast differentiation. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:964-72.
71. Siaka C, Lambert M, Caron C, et al. Low prevalence of anti-annexin V antibodies in antiphospholipid syndrome with fetal loss. *Rev Med Interne.* 1999;20:762-5.
72. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, et al. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with SLE. *Am J Haematol.* 1997;54:209-13.
73. Matsubayashi H, Arai T, Izumi S, et al. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fertil Steril.* 2001;76:694-9.
74. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Anti-prothrombin antibodies detected in two different assays. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 2005;93:289-97.
75. Christiansen OB, Ulcova-Galova Z, Mohapeloa H, et al. Studies on associations between human leucocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 1998;13:3326-31.
76. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol.* 1994;83:372-7.
77. Cowcock S, Rocco EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a comparative randomized trial comparing prednisone to low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;160:433-43.
78. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314:253-7.
79. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated with recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to heparin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1548-59.
80. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2004;13:683-7.
81. Huong DL, Wechsler B, Bletry O, et al. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:2025-30.
82. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005;83:684-90.
83. Lockshin MD, Druzin M, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet.* 1989;160:439-43.
84. Alijotas-Reig J, Ferrer-Raventos JC. Life-threatening bleeding, pregnancy and lupus anticoagulant: success after steroid and anticoagulant therapy. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52:129-32.
85. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J reprod Immunol* 1995;34:333-7.

**Endereço para correspondência:**

IARA FAGUNDES  
Hospital Dom Vicente Scherer  
Laboratório de Imunologia de Transplantes  
Santa Casa de Misericórdia  
Av. Independência, 75 - Centro  
CEP 90035-074, Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone: (51) 3214-8670  
E-mail: f\_iara@santacasa.tche.br