

Artigo de Revisão/Review Article

Síndrome antifosfolípídico como causa de abortamento de repetição

Antiphospholipid syndrome as a cause of recurrent miscarriage

Filipa Fernandes*, Florbela Gomes**

*Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga
Hospital CUF Porto*

ABSTRACT

Recurrent miscarriage, the spontaneous loss of three or more consecutive pregnancies before the 20th week of gestation, is a socially important entity that affects 1-2% of women of reproductive age. It has a range of possible causes, but up to 50% of cases remain unexplained after gynecological, hormonal and genetic investigation. One of the causes for recurrent miscarriage is the antiphospholipid syndrome, an acquired thrombophilia defined as the association of antiphospholipid antibodies with thrombosis and/or recurrent fetal loss. The diagnosis is currently established, in the context of recurrent miscarriage, when at least one laboratorial criterion is present: antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, anticardiolipin or anti-beta-2-glycoprotein I.

Several therapeutic strategies have been shown to be associated with a better prognosis, and are therefore currently recommended, namely unfractionated or lowmolecular-weight heparin and low-dose aspirin.

Keywords: recurrent abortion; spontaneous abortion; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies

INTRODUÇÃO

O abortamento de repetição (AR) é definido como três ou mais abortamentos espontâneos, consecutivos, antes das 20 semanas de gestação, com o mesmo pai biológico.¹⁻⁷ Afectam 1-2% das mulheres em idade reprodutiva, constituindo um problema comum e re-

levante.^{3,4} As causas possíveis podem ser diversas, tais como genéticas, anatómicas, endócrinas, imunológicas, infecciosas, trombofílicas e idiopáticas^{5,6,7}, sendo que cerca de metade dos casos permanece inexplicável após investigação.^{3,4,8} Consideram-se perdas embrionárias (PE) quando ocorridas antes das 10 semanas de gestação ou perdas fetais (PF) quando posteriores.⁹

As PF são as que mais frequentemente ocorrem nos pacientes com Síndrome Antifosfolípídica (SAF)^{1,10},

* Interna do ano comum, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga

** Assistente Hospitalar, Hospital Cuf Porto

condição auto-imune e importante causa de trombofilia adquirida caracterizada pela ocorrência de um ou mais eventos trombóticos (venosos e/ou arteriais) e/ou complicações obstétricas na presença de anticorpos antifosfolipídicos (aAF).^{1,7,8,9,11-23} Deste modo, sendo a SAF uma doença associada a uma taxa de AR elevada (variando a incidência de abortamentos em pacientes com SAF entre 15% a 90%¹), e sendo este síndrome detectável em 15% das mulheres com AR^{4,7}, deverá ser considerada como uma hipótese de diagnóstico possível nestas.

Os aAF, que são mediadores entre a SAF e os abortamentos através de mecanismos trombóticos e não-trombóticos, deverão ser pesquisados nestas pacientes. Estes são auto-anticorpos dirigidos directamente contra fosfolípidos aniónicos, proteínas plasmáticas ligantes aos fosfolípidos e/ou complexos fosfolípido-proteicos, que englobam, no primeiro caso, o anticoagulante lúpico (AL) e anticorpos anticardiolipina (aACL), e, no segundo caso, os anticorpos anti-beta-2-glicoproteína I (aA β 2GPI). A sua detecção é feita usando testes de coagulação dependentes de fosfolípidos (no caso do AL) e ELISA (no caso do aACL e aA β 2GPI).^{2,6-9,11,12,15,17,20-22,24-26} Alguns estudos referem que a prevalência da presença persistente destes anticorpos em mulheres com história de AR pode ser superior a 15%, com uma taxa de abortamento esperado (se não tratado) de 90%^{3,6,8}, enquanto que naquelas com AR inexplicado cerca de 75% desenvolve uma gestação subsequente bem sucedida, diminuindo esta percentagem com o aumento da idade e número de abortamentos.⁴ Cerca de 2/3 das mulheres com história de AR e evidência de aAF têm abortamentos apenas no 1ºT.⁸

Tendo em conta o impacto que a SAF como causa de AR tem na nossa sociedade, realizámos uma revisão actualizada dos mecanismos patogénicos, abordagem diagnóstica e terapêutica e resultados prognósticos relativos a esta temática, registada desde 1 de Janeiro de 2008.

MÉTODO DE PESQUISA

A pesquisa foi realizada na base de dados da pubmed (www.pubmed.com) com a seguinte query: (“habitual abortion” OR “recurrent miscarriage” OR “sponta-

neous abortion” OR “recurrent abortion”) AND (“anti-phospholipid syndrome” OR “antiphospholipid syndrome” OR “anti-phospholipid antibody syndrome” OR “antiphospholipid antibody syndrome”). Os critérios de inclusão aplicados foram - língua inglesa, portuguesa, italiana e espanhola, humanos, sexo feminino, artigos de 1 de Janeiro de 2008 até 20/03/2010, tendo-se obtido 58.

A estes artigos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão após leitura de resumo e/ou artigo integral: estabelecer relação entre SAF e AR e abordar epidemiologia, mecanismos patogénicos, método de abordagem diagnóstica, formas de intervenção terapêutica ou resultados prognósticos. Desta forma, foram incluídos 35 conseguindo-se 28 textos integrais, dos quais 14 constituíam artigos de revisão. De referir que, dos 23 artigos eliminados, 7 correspondiam a bibliografia dos artigos de revisão obtidos.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA COMO CAUSA DE ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO

Patogénese

São apontadas como principais causas de AR em doentes com SAF a insuficiência uteroplacentária (trombose da vascularização uteroplacentária e enfarte placentário²⁴), devido ao fenótipo pró-trombótico e não-trombótico dos aAF, e as anomalias de placentação, devido ao efeito directo dos mesmos sobre as células trofoblásticas e decíduais e aos efeitos não-trombóticos que estes induzem.

A trombose intraplacentária, com alterações na troca sanguínea materno-fetal, foi inicialmente sugerida como sendo o principal mecanismo patogénico de AR em mulheres com SAF.^{2,15,25} A trombose difusa e o enfarte da placenta nestas pacientes foram actualmente relatados em abortamentos de 1º e 2ºT.¹⁵ O maior alvo dos aAF durante a gestação é a placenta^{1,25}, e a insuficiência utero-placentária é frequentemente atribuída à vasculopatia das artérias espiraladas terminais, em virtude dos efeitos trombóticos e não-trombóticos dos aAF que resultam num espessamento da camada íntima, necrose fibrinóide e trombose intraluminal das mesmas. Todas estas descobertas são mudanças isquémico-hipóxicas secundárias

à trombose/vasculopatia decidual, contudo, não são específicas de SAF e nem sempre se correlacionam com o desfecho fetal.¹ Apesar dos eventos trombóticos placentários terem sido apoiados pelos modelos experimentais, estudos epidemiológicos indicam que a trombose não pode ser a única explicação para os AR^{1,13,15,21,24-26,27}, e as descobertas histopatológicas sugestivas de trombose não podem ser demonstradas em todas as placentas de mulheres com SAF.^{1,15,21,24-26,27} Assim, a evidência de anomalias de placentação pôde ser constatada através da redução da invasão trofoblástica endovascular, transformação limitada das artérias espiraladas e profundo influxo de células inflamatórias (como neutrófilos e macrófagos) na interface materno-fetal, sugerindo que os aAF podem primariamente ter impacto na função trofoblástica em vez de causar lesões directas na vascularização materno-fetal.^{21,25,26}

As anomalias de placentação desencadeadas pelos efeitos não-trombóticos dos aAF sobre as células trofoblásticas e deciduais, são fortemente apoiadas por estudos com recurso a culturas de amostras de tecido placentário onde se demonstra que amostras positivas de AL aumentam a apoptose placentária, diminuem a proliferação do trofoblasto viloso e reduzem a invasão do trofoblasto extraviloso.²⁴

A patogenia subjacente aos abortamentos nestas mulheres é multifactorial, tendo sido sugeridos diferentes mecanismos (trombóticos e não-trombóticos) como desempenhando um papel importante nos AR (*Anexo I*).^{1,15,21,28}

1 Mecanismos pró-trombóticos

Vários ensaios constataram que os aAF têm actividade pró-trombótica interferindo com diferentes vias associadas ao sistema da coagulação e fibrinolítico.^{7,11,24,27,28}

a) Sistema da coagulação/fibrinolítico

Um efeito pró-trombótico específico na circulação materno-placentária é sugerido pela demonstração da interferência destes anticorpos, associados a inibidores naturais da coagulação como a **anexina A5**, com o trofoblasto.^{1,15,24} A produção reduzida de anexina A5 e a inibição da sua função anticoagulante (importante para a manutenção da

integridade placentária^{10,15}) pelos aAF, foi sugerida como sendo parcialmente responsável, pelo estado trombofílico na superfície do sinciciotrofoblasto, sugerindo um papel relevante nos abortamentos de pacientes com SAF.^{1,6,12,15} Outro efeito pró-trombótico associa-se a anticorpos contra proteínas da coagulação, nomeadamente a **protrombina**, e do sistema fibrinolítico, como a **plasmina**. A **β2GPI** é uma proteína plasmática ligante à superfície celular com funções no sistema de coagulação e fibrinolítico. Na presença de aAβ2GPI, a proteína sofre proteólise pela plasmina e liga-se ao plasminogénio suprimindo a formação de plasmina. Para além disto, foi também descoberto que a β2GPI inibe o factor de von Willebrand, o que pode justificar a trombose e trombocitopenia de consumo observada em pacientes com aAβ2GPI.¹¹

2 Mecanismos não trombóticos

Mecanismos não trombóticos têm sido implicados nos AR em pacientes com SAF, nomeadamente por interferência com a implantação embrionária.

Alguns investigadores defendem que os aAF têm um efeito directo sobre o trofoblasto, evidenciando:

- redução da sua **proliferação/maturação**^{1,6,15,25,26},
- diminuição da produção de **gonadotrofina coriônica humana**^{1,2,15,25,26},
- expressão anormal de **moléculas de adesão**^{15,25,26},
- aumento da **apoptose** por diminuição da oxigenação placentária^{2,5,15,25}, pela ligação dos anticorpos anti-Fas ao Fas-ligando (indução da via Fas/Fas-ligando apoptótica nos trofoblastos e alteração da deleção clonal apoptótica de células T maternas activadas – mecanismo de protecção imunológico fetal⁵) e pela via receptor-4-toll-like/MyD88 (na presença de altas concentrações de aAβ2GPI conduz à indução de morte celular e apoptose, enquanto em baixas concentrações conduz a um aumento marcado da produção trofoblástica de mediadores inflamatórios^{25,26}).

Para além disso, foi constatado que a SAF está associada a uma secreção diminuída de **interleucina-3** (que se relaciona positivamente com a gravidez), tendo-se verificado ser possível a prevenção de abortamentos *in vitro* com o recurso à interleucina-3

recombinante¹ ou à ABD (potente estimulador de interleucina-3).⁶

Estes efeitos podem estar associados a defeitos de invasividade trofoblástica e consequentemente a defeitos de formação placentária e abortamento.^{1,11,15,25,26}

Esta reactividade é apoiada pela expressão de β 2GPI na membrana celular do trofoblasto, sendo que os aAF/aA β 2GPI também se ligam às células decíduais humanas *in vitro* e induzem um fenótipo pró-inflamatório (através do aumento da expressão de **molécula de adesão intercelular-1** e da secreção de **factor de necrose tumoral- α**) associado a abortamento.^{15,25,26}

3 Mecanismos pró-trombóticos e pró-inflamatórios
Para além das alterações exercidas pelos aAF sobre o sistema de coagulação/fibrinolítico e células decíduais e trofoblásticas, estes também exercem simultaneamente efeitos pró-trombóticos e pró-inflamatórios sobre as células endoteliais, monócitos, plaquetas e sistema complemento.

a) Activação de células

Os eventos intracelulares despoletados pelos aAF em células endoteliais e outras células alvo não estão completamente compreendidos, no entanto, alguns ensaios têm mostrado que tal interacção envolve a β 2GPI. A presença de processos trombofílicos vasculares em pacientes com SAF sugere uma suposta reactividade dos aAF com células endoteliais e monócitos, que parece ser secundária à ligação de aA β 2GPI à β 2GPI.¹¹ Deste modo, considera-se que a activação das células endoteliais e monócitos contribui para o fenótipo pró-inflamatório^{11,15,25} e pró-trombótico¹¹. Este último desenvolve-se pela reactividade cruzada destes anticorpos com **glicosaminoglicanos** (causando a inibição da sua função), pela activação da **via P38MAPK** e **NF-kB** com aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais (favorecendo a adesão de leucócitos e activação da coagulação), e pelo aumento da expressão de factor tecidual [FT] nas células endoteliais e monócitos.¹ Tem sido demonstrado, em diferentes ensaios, que as plaquetas de pacientes

com SAF exibem maior expressão de **CD63**, libertam maiores quantidades de **selectina-P** para o plasma e aumentam a expressão de **glicoproteína IIb/IIIa**.¹¹ Esta última e a β 2GPI, activando a **via p38MAPK**, induzem um aumento da síntese de tromboxano A2 placentário e B2 e inibição da produção celular de prostaciclina.^{1,11}

b) Activação do sistema complemento

Investigações recentes demonstraram que a activação do complemento é essencial para a trombose induzida por aAF e abortamento, considerando-se como mediadores-chave de lesão fetal o componente C5, particularmente o produto C5a, e os neutrófilos.^{1,11,21,24}

Vários estudos demonstram que a activação de ambas as vias do complemento, clássica e alternativa, contribuem para a lesão fetal¹⁶. Deste modo, os aAF dirigem-se preferencialmente à decídua e placenta, activam a via clássica do complemento levando à produção de potentes anafilatoxinas (C3a e C5a) e mediadores da activação da célula efectora, incluindo o factor de necrose tumoral- α (a nível sistémico e decidual). Dependendo da extensão do dano, este mecanismo resulta em morte *in útero* ou restrição de crescimento intra-uterino.^{11,15,16,21} Mais recentemente foi levantada a hipótese da activação do complemento provocar um desequilíbrio na produção de factores angiogénicos, inibindo a diferenciação e invasão citotrofoblástica placentária.²¹ Ainda assim, são necessários mais estudos para confirmar os mecanismos postulados.¹¹

Para finalizar, é provável que a patogénese da SAF relacionada com AR seja diferente no período embrionário e no período fetal. Assim, é defendido que os fenómenos não-trombóticos estão mais frequentemente associados às PE, e que as anomalias de invasão precoces do trofoblasto podem ser o mecanismo patológico primário nestes casos^{15,24}, apesar dos efeitos dos aAF na função trofoblástica do período embrionário e sua sobrevivência ainda não terem sido estudados.²⁶ Enquanto a associação de fenómenos trombóticos e não trombóticos estão mais associados às PF.^{8,21} Os mecanismos patogénicos responsáveis por AR em pacientes com SAF continuam a ser alvo de investigação, dado o papel dos aAF constituir um assunto por aprofundar.^{10,15,26}

DIAGNÓSTICO

Existem critérios acordados internacionalmente para a classificação de SAF e que foram estabelecidos em 1999 (por Sapporo) e actualizados em 2006 (em Sydney, onde apenas os critérios laboratoriais foram expandidos).^{2,7,11,12,13,23} Tal como todos os critérios de classificação, estes não podem ser usados de forma exclusiva para fazer o diagnóstico de SAF, pois é importante considerar que uma paciente, mesmo que não satisfaça completamente os critérios de classificação, pode ter esta patologia (diagnóstico clínico dependente da observação e da experiência passada).^{13,14,22,23} De acordo com os critérios actuais (*Anexo II*), o diagnóstico definitivo de SAF requer a presença de pelo menos um critério clínico (morbilidade gestacional ou trombose) e pelo menos um critério laboratorial (positividade num dos 3 maiores testes laboratoriais).^{2,6,7,9,11,12,21,22,24}

Actualmente o teste aA β 2GPI-ELISA faz parte dos critérios laboratoriais de classificação de SAF visto ser mais específico que o dos aACL e também porque foi demonstrado que este pode ser o único anticorpo presente em cerca de 10% dos pacientes com manifestações clínicas desta síndrome.¹² É de referir que os aA β 2GPI associados ao fenótipo clínico da SAF são predominantemente a Ig-G, particularmente a subclasse 2, enquanto que os que ocorrem em associação com infecções, como a lepra, são do tipo Ig-M.⁹

Apesar do teste aACL ser sensível, pode ser positivo em várias doenças¹², variando a sua taxa de detecção entre 5 e 50%, em pacientes com AR.⁷ Globalmente, acredita-se que os aACL são clinicamente significativos apenas quando presentes na SAF, estando a ser desenvolvidos esforços para padronizar a melhor forma de quantificar a sua determinação e tornar o teste que os detecta mais específico de SAF. A trombose, AR e trombocitopenia aparentam ocorrer mais frequentemente com o aumento do nível de aACL (aparentando o isotipo Ig-G estar mais intimamente associado às manifestações clínicas do que os isotipos Ig-M ou Ig-A). Relativamente ao valor do teste aACL IgA de rotina no diagnóstico de SAF em pacientes com AR, apesar de ainda ser alvo de controvérsia devido à muito baixa prevalência de

positividade isolada deste, a sua realização deve ser recomendada nos casos em que aACL IgG e IgM são negativas e existe uma grande suspeição de SAF. É também de referir que, dado a alta probabilidade da SAF ser uma doença com mais do que um auto-anticorpo e podendo estes variar em especificidade, um título positivo baixo no teste aos aACL necessita da pesquisa de outros aAF.¹²

Os testes dos aACL e AL detectam anticorpos sobrepostos mas não idênticos, sendo o aACL-ELISA mais sensível e o teste do AL mais específico. Este último tem mostrado uma correlação melhor com a ocorrência de eventos tromboembólicos e morbilidade gestacional do que os testes aACL ou aA β 2GPI.^{12,24} Este teste baseia-se no princípio de que os aAF competem com factores de coagulação dependentes da vitamina K para ligar a fosfolípidos aniónicos, aumentando os tempos de coagulação (facto que levanta problema na sua realização para diagnóstico de SAF em pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K e heparina).^{9,12,22,24} Também é importante referir que a presença de AL deve sempre incluir o aPTT e o dRVVT e, posteriormente, confirmada realizando o mesmo teste na presença de excesso de fosfolípidos, durante o qual o prolongamento do tempo de coagulação deve ser corrigido (sendo a percentagem de correcção necessária para indicar a sua presença assunto de debate).^{9,12,24}

É agora amplamente aceite que os aAF reagem principalmente com proteínas plasmáticas ligantes aos fosfolípidos. Entre estas, a β 2GPI e a protrombina contam para mais de 90% de todas as reactividades de anticorpos.¹⁵ Ao longo dos anos, mais de 20 possíveis proteínas-alvo para aAF têm sido descritas, incluindo a proteína C, proteína S, protrombina, activador do plasminogénio tecidual e anexina A5, mas as prevalências destes anticorpos são baixas e com significância clínica desconhecida.^{11,12,17,24}

Deste modo, foi desenvolvido um “teste de resistência à anexina A5” que descreve não só um novo mecanismo trombótico na SAF como também permite a identificação de outro subgrupo de aAF nestes pacientes.¹²

Relativamente aos aAPT, foi demonstrado que uma significativa percentagem destes possui actividade AL.¹⁷ Contudo, apenas o AL é conhecido como

factor de risco trombótico, pois, apesar de alguns estudos associarem os aAPT a um aumento do risco de trombose, os dados actuais permanecem inconclusivos.^{9,12,17} Tem sido proposto que a positividade na detecção dos anticorpos anti-protrombina/antifosfatidilserina por ELISA pode associar-se a trombose, sendo uma área de investigação actual.⁹

A importância clínica dos anticorpos anti-ácido fosfatídico, anti-fosfatidilcolina, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilglicerol, anti-fosfatidilinositol, anti-fosfatidilserina ou aAIVFT, tem sido alvo de discussão visto estes serem frequentemente requisitados pelos médicos para o diagnóstico de SAF em mulheres com AR que apresentam negatividade para os testes de aAF recomendados, mas com índice de suspeição clínica.^{2,18,20} A plasmina actua como um condutor principal de auto-antígenos para alguns aACL, com grande afinidade em cerca de 30% dos pacientes com SAF que eram positivos para aAP IgG.¹¹

Actualmente o conhecimento das condições necessárias para a realização destes testes, tal como o papel destas moléculas na patogénese da doença, é incompleto.^{2,9,18,20} A relação destes testes com o período em que ocorre mais frequentemente o abortamento nos pacientes com AR tem sido alvo de vários ensaios. De uma forma global, foi associada uma positividade nos testes aACL e AL com as PE, provavelmente através da indução de um mecanismo inflamatório, e nos testes aACL, AL e aA2GPI com as PF, através de diferentes mecanismos, provavelmente induzindo trombose placentária intrauterina.^{3,9} Desta forma, estes anticorpos mais específicos demonstram não possuir relevância clínica na abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com AR^{9,12,18,20}, embora alguns autores defendam que a pesquisa destes possa ser considerada em casos de história obstétrica adversa e negatividade para os testes recomendados.²

TERAPÊUTICA

Nas últimas décadas várias opções terapêuticas têm sido estudadas, utilizando agentes isolados e em associação, numa tentativa de melhorar a taxa de natalidade em grávidas com SAF.²⁷ Deste modo, algumas terapêuticas, actualmente não recomendadas,

foram testadas, tais como corticosteróides (associados a mais efeitos laterais obstétricos, nomeadamente diabetes, pré-eclâmpsia e parto prematuro, podendo estar indicados para outras condições auto-ímmunes concomitantes, como o Lúpus Eritematoso Sistémico)^{13,19,23,24} e imunoglobulina intravenosa (IgIV) (associada a melhoria do desfecho gestacional em alguns casos).^{4,6,13,19,23,24}

Apesar de muitos autores defenderem que o uso de aspirina com ou sem heparina melhorou muito a taxa de sucesso das gestações^{14,24}, alguns referem que heparina não fraccionada (HNF) juntamente com a aspirina é mais benéfica (com cerca de 80% de nascimentos^{11,24}) do que a aspirina isolada^{8,11,23,24} (com 40% de nascimentos¹¹), enquanto outros defendem não existir diferença¹³. A questão-chave que ainda não foi directamente estudada é se a heparina isolada é superior ou equivalente à associação aspirina/heparina na profilaxia de AR em pacientes com SAF.²³ Actualmente a terapêutica recomendada por alguns autores^{6,8,19,21,24,25,27} e de acordo com *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*²² baseia-se no uso de HNF ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) em baixa dose associada a aspirina em baixa dose (ABD) – com aumento significativo da taxa de natalidade em pacientes com AR e SAF^{6,21,24-27}.

Alguns autores defendem que a heparina previne as complicações gestacionais não só por inibição trombótica, mas sobretudo por limitar a activação do complemento, por se ligar directamente à β 2GPI, impedindo a morte celular trofoblástica induzida por aA β 2GPI e subsequente resposta inflamatória na interface materno-fetal^{13,16,21,24-26}, tendo sido sugerido um aumento da sua eficácia por inactivação simultânea e específica da via receptor-4-toll-like/MyD88.²⁵ Esta constitui um fármaco seguro para o feto e é actualmente muito utilizada em gestações com SAF. A dose de heparina que deve ser administrada é profiláctica, já que doses terapêuticas não fornecem benefício adicional.^{21,23,24} Cerca de 80% dos clínicos reportam aumentar a dose para níveis terapêuticos numa situação de falência do tratamento.¹⁹ Quanto à opção de usar HBPM ou HNF, vários investigadores defendem que o uso de qualquer uma associada à aspirina é

equivalente na prevenção de AR em pacientes com SAF.^{23,24} A preferência pela HBPM deve-se, apesar dos altos custos comparativamente com a HNF, ao conforto para o paciente (injecções diárias únicas) e menores riscos de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) e osteoporose (actualmente motivo de controvérsia).²⁴ São, por isso, necessárias mais investigações comparando estes tratamentos.²³

Uma opção terapêutica será iniciar a ABD antes da concepção ou quando o teste de gravidez for positivo, e as injecções de HBPM/HNF quando o teste de gravidez for positivo ou com o início da actividade cardíaca fetal.²⁴ Estas pacientes devem ser tratadas pelo menos até às 34 semanas de gestação. Durante a realização desta terapêutica, é também importante monitorizar e investigar a TIH, de acordo com as normas publicadas (realizando uma contagem semanal de plaquetas em duas semanas consecutivas após a iniciação da heparina, e depois mensalmente).²³ De acordo com questionários aplicados a médicos de várias especialidades, de diferentes hospitais, verificou-se que cerca de metade dos clínicos recorrem à monitorização do factor X activado para avaliar a dose adequada de heparina nestas pacientes.¹⁹ Para além disto, foi sugerido o uso dos níveis plasmáticos de C3/C4 e C3d para monitorização indirecta da activação do complemento relacionada com a actividade dos aAF nas mulheres com SAF e história de AR, embora esta possibilidade seja ainda motivo de controvérsia.²¹ É, também, importante informar estas pacientes sobre a existência de riscos trombóticos adicionais, como a obesidade, a hipertensão arterial, o tabaco ou drogas ilícitas (nomeadamente, cocaína).^{11,24}

Relativamente a novas terapêuticas, recentemente tem sido estudada a hidroxicloroquina (diminui significativamente o tamanho de trombos e o seu tempo de persistência em ratos injectados com aAF, e reverte a activação de plaquetas mediada pelos mesmos)¹¹, estatinas (anulam os efeitos trombogénicos e pró-inflamatórios dos aAF através da prevenção da expressão de moléculas de adesão e de interleucina-6 e pela diminuição da indução de FT em células endoteliais *in vitro*)¹¹, apesar de, concomitantemente, também terem sido associadas a inibição da invasão e proliferação trofoblástica e aumento da sua actividade apoptótica

ca)^{13,25} e antagonistas dos receptores-*toll-like*.²⁵ Desta forma, estes fármacos poderão constituir alternativas em pacientes incapazes de tolerar altos níveis de anti-coagulantes orais (devido a efeitos laterais hemorrágicos), ou naquelas que continuaram a ser vítimas de eventos trombóticos (apesar da anticoagulação oral). São, no entanto, necessários ensaios clínicos para estabelecer a sua real eficácia.^{11,13}

PROGNÓSTICO

Quando nenhuma terapêutica específica é administrada durante a gestação, a taxa de abortamento pode ser tão alta quanto 50-90%, sendo os dois principais preditores de desfecho negativo a dupla positividade para AL e aACL, e antecedentes trombóticos.²⁷

Actualmente, com um tratamento adequado, as pacientes com SAF podem ter taxas de natalidade superiores a 70%.²⁷

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Com a realização desta revisão confirmou-se que a SAF é uma importante causa de AR, sendo os principais mediadores desta associação os aAF. Estes, para além de mecanismos trombóticos, também exercem efeitos não trombóticos (nomeadamente por indução de apoptose) através de várias proteínas, especialmente a β 2GPI. Desta forma, contribuem para a ocorrência de insuficiência uteroplacentária (sobretudo no período fetal) e, actualmente, também são considerados como causadores de defeitos de formação placentária (sobretudo no período embrionário), conduzindo, nos dois casos, a abortamento. Em virtude destas constatações, a abordagem diagnóstica considerada mais adequada em mulheres com história de AR é investigar a presença da SAF, após exclusão das causas mais prováveis (genéticas, anatómicas...). Para tal, existem critérios internacionais de classificação, revistos em 2006, que não devem, contudo, eliminar esta hipótese de diagnóstico quando o índice de suspeição é elevado. Os critérios laboratoriais aconselham a realização de testes da pesquisa de aAF (a β 2GPI, aACL e AL), embora estejam, actualmente, a ser investigados outros prováveis antigénios-

alvo destes anticorpos (nomeadamente proteínas da coagulação), mas cujos resultados não favorecem a sua utilização na avaliação de rotina destes pacientes. Estes poderão ser realizados, eventualmente, em situações de grande suspeição e negatividade dos testes indicados.

Relativamente à terapêutica destas pacientes, tem sido recomendada a profilaxia com heparina (HBPM – uma toma diária, ou HNF – duas vezes/dia) associada à ABD, a monitorização do risco de TIH e informar as pacientes da importância de evitar a exposição a agentes trombóticos (como tabaco ou drogas ilícitas). Foi concluído que a HBPM e a HNF possuem eficácia semelhante, estando a escolha dependente do número de tomas diárias, risco de efeitos laterais (sobretudo trombocitopenia e osteopenia) e preço. Fármacos como corticosteróides ou IgIV não são recomendados, enquanto fármacos promissores como hidroxicloroquina, estatinas e antagonistas toll-like-receptors continuam a ser investigados. Actualmente, com a aplicação da associação HNF/HBPM e ABD o prognóstico destas mulheres é cerca de 70% de natalidade.

As principais limitações desta revisão foram a utilização de apenas uma base de dados de pesquisa e a não obtenção de 7 dos 35 artigos que cumpriam os critérios de inclusão. Pode-se considerar como possíveis viéses o facto dos artigos obtidos apresentarem diferenças em relação a critérios de selecção de pacientes e ao método de execução dos testes de detecção de aAF (por não se encontrar padronizado), bem como, na maioria dos casos, por utilizarem amostras pequenas.

No futuro seria importante aprofundar a investigação dos mecanismos patogénicos inerentes à SAF e causadores de abortamentos (discriminando se são PE ou PF), tais como o envolvimento de proteínas da coagulação, de proteínas membranares e sobretudo da β 2GPI, que parece desempenhar um papel preponderante nestas mulheres. Para além disso, seria essencial, posteriormente, avaliar a sensibilidade e especificidade de testar anticorpos contra essas proteínas, de forma a desenvolver melhores testes que possam substituir ou contribuir adicionalmente para o diagnóstico de SAF em doentes com negatividade para os exames recomendados. Com a descoberta de novos

mecanismos, novas formulações terapêuticas poderão ser desenvolvidas, para além das que se encontram correntemente em investigação, melhorando, assim, os resultados prognósticos destas pacientes.

Actualmente está em curso um ensaio multicêntrico comparando a aspirina com varfarina em baixa dose em indivíduos com positividade para aAF sem história trombótica.¹³ Foi também iniciado um estudo (observacional, prospectivo e multicêntrico) - PROMISSE (Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus), para avaliar o papel do complemento nos AR induzidos por aAF.¹⁵

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor João Bernardes, professor catedrático na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pela colaboração prestada na elaboração desta revisão.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):359-66
2. Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Ferrer-Oliveras R, Llorba-Olive E, Hermsilla E, Vilardell-Tarres M, Cabero-Roura L. Are anti-beta-glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol* 2008;60(3):229-37
3. Vora S, Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of recurrent fetal loss in Indian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(6):581-4
4. Duckitt K. Recurrent miscarriage. *Am Fam Physician* 2008;78(8):977-8
5. Guvendag Guven ES, Okur H, Beksac MS. Placental fas/fas ligand expression in early pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 2008;60(1):1-7
6. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(3):223-5
7. Bao SH, Wang XP, Lin QD, Di W, Xu L, Ding CW. The investigation on the value of repeat and combination test of ACA and anti-beta2-GPI antibody in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008;60(4):372-8
8. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37(1):19-30
9. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;113(5):985-94
10. Gómez-Puerta JA, Sanin-Blair J, Galarza-Maldonado C. Pregnancy and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36(2-3):85-90
11. Palomo I, Segovia F, Ortega C, Pierangeli S. Antiphospholipid syndrome: a comprehensive review of a complex and multisystemic

- disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4):668-77
12. Pierangeli SS, Harris EN. A quarter of a century in anticardiolipin antibody testing and attempted standardization has led us to here, which is? *Semin Thromb Hemat* 2008;34(4):313-28
 13. Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemat* 2008;34(3):295-304
 14. Edwards CJ, Hughes GRV. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old. *Mod Rheumatol* 2008;18(2):119-24
 15. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO. Updating on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34(3):332-7
 16. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008;77(1):51-6
 17. Jaskowski TD, Wilson AR, Hill HR, Branch DW, Tebo AE. Autoantibodies against phosphatidylserine, prothrombin and phosphatidylserine-prothrombin complex: identical or distinct diagnostic tools for antiphospholipid syndrome? *Clin Chim Acta* 2009;410(1-2):19-24
 18. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol* 2008;154(3):332-8
 19. Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (O)* 2008;47 Suppl 3:iii23-7
 20. Tebo AE, Jaskowski TD, Phansalkar AR, Litwin CM, Branch DW, Hill HR. Diagnostic performance of phospholipid-specific assays for the evaluation of antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2008;129(6):870-5
 21. Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(1):39-45.
 22. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Am Soc Hematol Educ Program* 2009;233-9
 23. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114(10):2020-30
 24. Derksen RH, Groot PG. The obstetric antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol* 2008;77(1):41-50
 25. Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res* 2009; 124(5):521-5
 26. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, Joyce SK, Panda B, Paidas MJ, Abrahams VM. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(2):96-111
 27. Meroni PL, Tincani A, Alarcón-Riquelme ME, Schoenfeld Y, Borghi MO. European Forum on Antiphospholipid Antibodies: research in progress. *Lupus* 2009;18(10):924-9
 28. Serrano F, Nogueira I, Borges A, Branco J. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. *Acta Reumatol Port* 2009;34(3):492-7
-