

MANOEL ALFREDO CURVELO SARNO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTECEDENTES MÓRBIDOS,
DOPPLERVELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS,
ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS E RESULTADOS
PERINATAIS ADVERSOS EM UM GRUPO DE GESTANTES**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. RICARDO BARINI

**Unicamp
2009**

MANOEL ALFREDO CURVELO SARNO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTECEDENTES MÓRBIDOS,
DOPPLERVELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS,
ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS E RESULTADOS
PERINATAIS ADVERSOS EM UM GRUPO DE GESTANTES**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. RICARDO BARINI

**Unicamp
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa74a	Sarno, Manoel Alfredo Curvelo Associação entre antecedentes mórbidos, dopplervelocimetria de artérias uterinas, anticorpos antifosfolipídeos e resultados perinatais adversos em um grupo de gestantes / Manoel Alfredo Curvelo Sarno. Campinas, SP: [s.n.], 2009. Orientador: Ricardo Barini Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Gravidez. 2. Assistência perinatal. 3. Registros médicos. 4. Doppler. 5. Ultrasonografia. 6. Anticorpos antifosfolipídeos. 7. Síndrome antifosfolipídica. 8. Insuficiência placentária. 9. Pré-eclâmpsia. 10. Trombofilia. I. Barini, Ricardo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês : Association between history of morbidity, uterine artery Doppler flow, antiphospholipid antibodies and adverse perinatal outcome in a group of pregnant women

Keywords:

- Pregnancy
- Perinatal care
- Medical records
- Doppler
- Ultrasonography
- Antiphospholipid antibodies
- Antiphospholipid syndrome
- Placental insufficiency
- Preeclampsia
- Thrombophilia

Titulação: Doutor em Tocoginecologia
Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Barini
Prof. Dr. Cleison Fábio Andrioli Peralta
Prof. Dr. José Guilherme Cecatti
Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho
Prof. Dr. Antonio Carlos Vieira Lopes

Data da defesa: 06-02-2009

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MANOEL ALFREDO CURVELO SARNO

Orientador: Prof. Dr. RICARDO BARINI

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 06/02/2009

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MANOEL ALFREDO CURVELO SARNO

Orientador: Prof. Dr. RICARDO BARINI

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 06/02/2009

Dedico este trabalho...

*...aos meus pais,
pelos ensinamentos, estímulo e confiança.
Obrigado pela sólida formação;
Ela me preparou para todos os momentos.*

*...à minha esposa, Lillian,
pela paciência, incentivo e companheirismo
fazendo com que esta conquista seja também dela.*

*...à minha filha, Nina,
que foi gerada e nasceu junto com a tese.*

*...aos meus irmãos, Vitor e Marina,
pela torcida e incentivo.*

*...à minha tia Madalena
pela cruz na fronte que sempre me deu muita sorte.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ricardo Barini pelo brilhantismo das idéias e orientação da tese.

Ao Prof. Dr. Emílio Marussi pela amizade, jovialidade e acompanhamento de todos os passos desta tese.

Aos médicos e professores da equipe de Ultra-sonografia do CAISM pela amizade e incentivo a este trabalho.

Às funcionárias do setor de Ecografia do CAISM pela ajuda e paciência constante em todas as etapas, principalmente durante a coleta de dados.

Às enfermeiras Zoraide Gregório e Maria José Frolini Palu pelo auxílio na coleta de dados.

Aos amigos do Laboratório de Citogenética pelo incentivo. Dra. Fátima, Dra. Denise, Juliana, Bruno, Cássia, Vanessa, Raquel, Alex e Danielle.

Aos amigos da pós-graduação e da residência médica, especialmente minha querida amiga Danielle Sá, que acompanharam de perto todo o esforço para a realização do projeto e abrilhantaram com idéias, críticas e sugestões extremamente valiosas.

Aos Professores do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp pela amizade durante a residência e pós-graduação com ensinamentos que levarei para toda vida, especialmente à Prof^{al} Dra. Egle Cristina Couto de Carvalho pela dedicação a esse trabalho desde sua idealização.

Aos colegas Professores do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Universidade Federal da Bahia, pela amizade, incentivo e espírito de corpo que me proporcionaram muita tranquilidade para a realização da tese.

À Dra. Isabela Nelly Machado, pela revisão da tese e dos artigos.

Aos estatísticos Sirlei Siani Moraes, Gislaine Fonsechi Carvasan e Kleber Pimentel pela paciência e contribuição valiosa na análise dos dados.

Aos amigos da ASTEC, especialmente Sueli Chaves, pela colaboração na revisão e formatação da tese.

À Margarete Souza Donadon, pela paciência e carinho com todos os alunos da pós-graduação.

Aos funcionários do SAME pelo valioso auxílio na obtenção dos prontuários.

Ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (FAEPEX), à Pós-Graduação da Unicamp e à Fundação de Medicina Fetal de Londres pelo financiamento da pesquisa.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Resumo	xvii
Summary	xxi
1. Introdução	25
1.1. Antecedentes Mórbitos e Complicações Obstétricas	25
1.2. Trombofilias e gravidez	27
1.3. Disfunção Placentária	32
1.4. Dopplervelocimetria de Artérias Uterinas na identificação da disfunção placentária	34
1.5. Fatores preditores para os eventos adversos da gravidez.	37
1.6. Justificativa do estudo	38
2. Objetivos	39
2.1. Objetivo Geral.....	39
2.2. Objetivos Específicos	39
3. Publicações	41
3.1. Artigo 1	42
3.2. Artigo 2	58
3.3. Artigo 3	76
3.4. Artigo 4	91
4. Discussão.....	105
5. Conclusões.....	111
6. Referências Bibliográficas.....	113
7. Anexos	123
7.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	123
7.2. Anexo 2 – Instrumento para coleta dos dados.....	125

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- A** – Número de abortos
- AAF** – Anticorpos antifosfolipídeos
- aCL** – Anticorpo anticardiolipina
- ACR** – *American College of Rheumatology*
- AER** – Aborto espontâneo recorrente
- AFP** – Alfa-feto proteína
- AL** – Anticoagulante lúpico
- Anti-β2gp-I** – Anti β2-glicoproteína I
- β** – Beta
- β-hCG** – *Beta human chorionic gonadotropin* (fração beta da gonadotrofina coriônica humana)
- C** – Número de cesáreas
- C4** – Complemento 4
- CAISM** – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CLASP** – *Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy*
- cm** – Centímetro
- CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*
- Δ** – Delta
- DI** – Decilitro
- DP** – Desvio padrão

- DPP** – Descolamento prematuro de placenta
- DUM** – Data da última menstruação
- ELISA** – *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- Et al.** – *et alli* (latin: entre outros)
- EUA** – Estados Unidos da América
- FASTER** – *First Trimester Evaluation of risk for Fetal Aneuploidy*
- FMF** – *Fetal Medicine Foundation*
- FV** – Filhos vivos
- FVL** – Fator V Leiden
- g** – Grama
- Gesta** – Número de gestações
- HC** – Registro no Hospital das Clínicas/Unicamp
- HTA** – *Health Technology Assessment*
- Hz** – Hertz
- IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IC** – Intervalo de confiança
- IG** – Idade gestacional
- IgA** – Imunoglobulina A
- IgG** – Imunoglobulina G
- IgIV** – Imunoglobulina humana intravenosa
- IgM** – Imunoglobulina M
- ILA** – Índice de líquido amniótico
- IMC** – Índice de massa corpórea
- IP** – Índice de pulsatilidade
- KCT** – *Kaolin Clotting Time*
- £** – Libras esterlinas
- LES** – Lúpus eritematoso sistêmico
- Mg** – Miligrama

ml	– Mililitro
mm	– Milímetro
MTHFR	– Metileno Tetrahidrofolato Redutase
MoM	– Múltiplos da mediana
NHS	– <i>National Healthy System</i>
Nm	– Nanômetro
NOHA5	– <i>Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5</i>
°	– Ângulo em Graus
OR	– <i>Odds Ratio</i>
P10	– Percentil 10
P90	– Percentil 90
PAPP-A	– <i>Pregnancy-associated plasma protein A</i> (Proteína A plasmática associada à gravidez)
PBS	– <i>Phosphate buffered saline</i> (Tampão Fosfato Salina)
PUC	– Pontifícia Universidade Católica de Campinas
®	– Marca registrada
RCIU	– Restrição de crescimento intra-uterino
ROC	– <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	– Risco relativo
R\$	– Reais
s	– Segundo
SAF	– Síndrome antifosfolípide
SAS	– <i>Statistical Analysis System</i>
SBA	– Soro bovino adulto
SPSS	– <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	– Sistema Único de Saúde
TEV	– Tromboembolismo venoso
TREATS	– <i>The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia</i>
TRH	– Terapia de reposição hormonal

- TTPa** – Tempo de tromboplastina ativada
- Unicamp** – Universidade Estadual de Campinas
- USA** – *United States of America*
- VD** – Velocidade diastólica
- VM** – Velocidade média
- VPN** – Valor preditivo negativo
- VPP** – Valor preditivo positivo
- VS** – Velocidade sistólica
- X²** – Teste do qui-quadrado

Resumo

Introdução: A presença de anticorpos antifosfolípidos freqüentemente está associada a complicações obstétricas como aborto de repetição, óbito fetal, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia grave e precoce. **Objetivo:** avaliar associação dos antecedentes mórbidos, da Dopplervelocimetria de artérias uterinas, dos anticorpos antifosfolípidos (AAF) e resultados obstétricos/perinatais em um grupo de gestantes. **Sujeitos e Métodos:** foi conduzido um estudo de coorte e corte transversal, onde foram analisadas gestantes atendidas nos Ambulatórios de Pré-Natal da Unicamp que aceitaram participar do estudo. Foi aplicado um questionário sobre os antecedentes mórbidos, realização de dosagem dos AAF, realizada Dopplervelocimetria de artérias uterinas e analisada correlação com resultados obstétricos/perinatais. **Resultado:** foram avaliadas 385 gestantes com média de idade de 26,6 ($\pm 6,3$) anos. A anticardiolipina (aCL) e o anti- $\beta 2$ glicoproteína I (anti- $\beta 2$ -gpl) foram avaliados em 382 gestantes, dos quais 4,4% apresentaram o anti- $\beta 2$ gpl IgM positivo, 4,7% IgG, 6,2% aCL IgG e 6,7% IgM. O anticoagulante lúpico (AL) foi avaliado em 137 gestantes com positividade em 2,3%. 33,4% das gestantes tinham, pelo menos, um antecedente obstétrico desfavorável (aborto recorrente, óbito fetal, pré-eclâmpsia, parto prematuro,

filho anterior nascido com peso menor que 2.500g ou descolamento prematuro de placenta) e 2,6% tinham eventos trombóticos (infarto, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda). 16,5% tinham pelo menos um antecedente e um AAF positivo, contra 13,3% sem antecedente ($p=0,44$). 10% apresentavam antecedente trombótico e AAF positivo contra 14,4% sem história de evento trombótico e AAF negativo ($p=0,88$). As complicações obstétricas/perinatais foram avaliadas em 305 gestantes sendo que no grupo com antecedentes 31,7% evoluíram para alguma complicação obstétrica na gestação em curso contra 28,4% do grupo sem antecedente ($p=0,59$). Analisando o desfecho pré-eclâmpsia com pelo menos um antecedente, 7,7% x 4,5% ($p=0,29$), índice Apgar no 5º minuto menor ou igual a 7, 4,9% x 5,6% ($p=0,57$), peso abaixo de 2.500g, 15,5% x 12% ($p=0,47$). Quando separados os grupos com e sem antecedentes e comparados ao Doppler de artérias uterinas as mulheres que relataram peso inferior a 2.500g tiveram 4,0 [IC95: 1,16-13,7] vezes mais chance de apresentar índice de pulsatilidade acima do percentil 95 ($IP>P95$) e 4,68 [IC95: 1,37-15,9] quando apresentavam antecedente de elevação da pressão arterial antes das 34 semanas em gestação anterior. Não foram encontradas correlações dos outros antecedentes com o Doppler. Quando o $IP>P95$ houve um risco relativo (RR) de 2,77 [IC95: 1,87-4,11] para pelo menos uma complicação obstétrica/perinatal, 5,19 [IC95: 1,41-19,1] para Apgar do 5º minuto menor que 7 e 6,94 [IC95: 4,31-11,1] de peso abaixo de 2.500g. Quando associado $IP>P95$ e pelo menos um antecedente o RR para peso abaixo de 2.500g foi de 6,06 [IC95: 3,19-11,5] e 6,61 [IC95: 3,46-12,6] para parto antes das 37 semanas. Quando comparados os dois grupos não foi encontrada significância

estatística no desfecho de pré-eclâmpsia com RR de 4.70 [IC95: 0,80-27,4]. Na avaliação do IP>P95 e AAF, 11,1% tinham o IP>P95 e pelo menos um AAF, contra 14,4% no grupo sem essas características, com Razão de Prevalência (RP)=0,77 [IC95: 0,11-4,96]. A RP para o grupo com IP>P95 e pelo menos um antecedente para a presença de pelo menos um AAF, foi de 1,75 [IC95: 0,31-9,75]. **Conclusão:** os antecedentes obstétricos desfavoráveis, assim como o Doppler de artérias uterinas não se correlacionaram com os AAF. O aumento da resistência ao Doppler nas artérias uterinas, isoladamente ou em associação aos antecedentes mórbidos, apresentou maior chance de complicações obstétricas/perinatais. Não foram encontradas diferenças estatísticas quando avaliado o Doppler associado com antecedentes e AAF.

Palavras-chave: gravidez, assistência perinatal, registros médicos, Doppler, ultrasonografia, anticorpos antifosfolipídeos, síndrome antifosfolipídica, insuficiência placentária, pré-eclâmpsia, trombofilia.

Summary

Association between history of morbidity, uterine artery Doppler flow, antiphospholipid antibodies and adverse perinatal outcome in a group of pregnant women

The presence of antiphospholipid antibodies is often associated with obstetrical complications such as recurrent miscarriage, fetal death, placental abruption and severe early preeclampsia. **Objective:** To evaluate the association between a history of morbidity, uterine artery Doppler flow, serum antiphospholipid antibodies (APA) and perinatal/obstetric outcomes in a group of pregnant women. **Subjects and methods:** A cross-sectional cohort study evaluated pregnant women receiving care at Unicamp's prenatal clinic, who agreed to participate in the study. A questionnaire was applied to obtain data on the patient's history of morbidity, serum antiphospholipid antibodies were measured and a Doppler scan of the uterine arteries was performed. Results were correlated with obstetrical/perinatal outcome. **Results:** A total of 385 pregnant women with a mean age of 26.6 ± 6.3 years were evaluated. Anticardiolipin (aCL) and anti- $\beta 2$ glycoprotein I (anti- $\beta 2$ -gpl) were evaluated in a group of 382 pregnant women, 4.4% of whom tested positive for anti- $\beta 2$ -gpl IgM, 4.7% for IgG, 6.2% for ACL IgG and 6.7% for IgM. Lupus anticoagulant (LA) was evaluated in 137 pregnant women, 2.3% of whom

tested positive. Overall, 33.4% of patients had a medical history that included recurrent miscarriage, fetal death, preeclampsia, prematurity, previous pregnancy resulting in an infant with birthweight of <2.500g or placental abruption. In addition, 2.6% had experienced a thrombotic event such as myocardial infarction, stroke, pulmonary thromboembolism or deep vein thrombosis. Overall, 16.5% of patients had at least one of the above-mentioned conditions and tested positive for APA compared to 13.3% of those with no medical history of any of these conditions ($p=0.44$). Ten percent of the women had experienced a thrombotic event and tested positive for APA while 14.4% had never had a thrombotic event and tested negative for APA ($p=0.88$). Obstetric and perinatal outcomes were analyzed in 305 women, and results showed that 31.7% of the women with a medical history of morbidities suffered at least one obstetrical complication in the current pregnancy compared to 28.4% in the group of women who had no medical history of morbidity ($p=0.59$). When each outcome was correlated with a history of at least one medical condition, preeclampsia was found in 7.7% of cases versus 4.5% in the group with no medical history ($p=0.29$), 5th minute Apgar score ≤ 7 in 4.9% compared to 5.6% ($p=0.57$) and birthweight <2.500g in 15.5% compared to 12% ($p=0.47$). When the groups of women with and without a medical history of complication were analyzed separately and correlated with uterine artery Doppler, the women who reported having had an infant with a birthweight <2.500 grams were four times more likely (95%CI: 1.16-13.7) to have a pulsatility index (PI) above the 95th percentile and 4.68 times more likely (95%CI: 1.37-15.9) if they had a history of increased blood pressure prior to 34 weeks in their previous pregnancy. No significant correlations were found between other medical conditions and PI above the 95th

percentile. When the PI was above the 95th percentile, there was a relative risk (RR) of 2.77 (95%CI: 1.87-4.11) of developing at least one obstetrical/perinatal complication, a RR of 5.19 (95%CI: 1.41-19.1) of 5th minute Apgar score being $\leq$ 7 and a RR of 6.94 (95%CI: 4.31-11.1) of birthweight <2.500 grams. When PI above the 95th percentile was associated with at least one prior complication, the RR for birthweight <2.500 grams was 6.06 (95%CI: 3.19 – 11.5) and 6.61 (95%CI: 3.46 – 12.6) for delivery prior to 37 weeks. When the two groups were compared, no statistically significant correlation was found with respect to eclampsia (RR 4.70; 95%CI: 0.80 – 27.4). In the evaluation of PI above the 95th percentile and APA, 11.1% of patients had PI above the 95th percentile and at least one APA compared to 14.4% in the group without these characteristics (prevalence ratio [PR] 0.77; 95%CI: 0.11-4.96). The PR for the group with PI above the 95th percentile and at least one previous medical condition was 1.75 (95%CI: 0.31-9.75). **Conclusion:** Neither history of morbidity nor uterine artery Doppler was found to be associated with antiphospholipid antibodies. A significant correlation was found between increased uterine artery Doppler resistance, both when analyzed alone or in association with medical history, and obstetric/perinatal complications. No statistically significant differences were found between uterine artery Doppler associated with medical history and antiphospholipid antibodies.

Keywords: pregnancy; perinatal care; medical records; ultrasonography; Doppler; ultrasonography; antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; placental insufficiency; preeclampsia; thrombophilia.

1. Introdução

1.1. Antecedentes Mórbitos e Complicações Obstétricas

A pesquisa de complicações obstétricas e perinatais em gestações anteriores é um importante passo na investigação pré-natal, pois sua identificação pode ajudar na redução da recorrência de algumas dessas complicações. O Ministério da Saúde, através do Manual Técnico da Assistência Pré-natal (2005) relaciona algumas características sociodemográficas, reprodutivas, além de intercorrências obstétricas na gestação atual como sendo de risco para complicações obstétricas e perinatais.

Em artigo de revisão, Hossain *et al.* (2007) avaliaram perda gestacional após 20 semanas, pré-eclâmpsia grave e restrição de crescimento intra-uterino (RCIU). Esses eventos acometem 8% das gestantes. Os autores relatam que mulheres com esses antecedentes têm maior chance de complicações nas próximas gestações. Além da história clínica, marcadores bioquímicos séricos e o Doppler podem ser usados para prever eventos adversos na gravidez.

Para prever a ocorrência de pré-eclâmpsia, o antecedente da mesma intercorrência em gestação anterior aumenta 4,01 vezes o risco na atual gestação

e a ausência deste reduz em 21% sua recorrência. A idade materna avançada também eleva o risco, chegando a aumentar em até 74% nas gestantes com 44 anos. As mulheres negras têm um risco 46% maior, enquanto que outras etnias apresentam proteção de 21%. A história prévia de parto a termo reduz o risco em 53% e a ausência deste, aumenta em 59%. Curiosamente, o tabaco protege em 38%. A obesidade também interfere no risco, podendo chegar a um aumento de 2,16 vezes com o índice de massa corpórea (IMC) de 47 (Yu *et al.*, 2005).

O risco de nascimento prematuro depende, entre outros fatores, da história pregressa de parto prematuro. O risco de prematuridade na terceira gestação com antecedente de dois partos prematuros anteriores é de 32%, enquanto que na população geral a prematuridade é em torno de 10% (Carr-Hill e Hall, 1985).

Entretanto, apenas a história clínica (passado clínico e obstétrico) não é capaz de prever todos os casos que irão desenvolver alguma intercorrência obstétrica. Não é incomum o achado de gestantes que são acompanhadas em ambulatórios de pré-natal de baixo risco, sem história prévia de complicações, que evoluem com perda gestacional, pré-eclâmpsia, RCIU, alterações do líquido amniótico, descolamento prematuro da placenta (DPP) ou parto prematuro. Conhecer o papel dos diversos exames complementares na identificação do grupo de risco para estas complicações, mesmo não tendo passado obstétrico patológico, poderia reduzir a morbi-mortalidade materna e perinatal. Neste contexto, está cada vez mais evidente o papel dos fatores imunológicos, placentários e vasculares.

1.2. Trombofilias e gravidez

Existe um grande interesse no estudo da Síndrome Antifosfolípide. Quando pesquisado o termo cadastrado no *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), *Antibodies, Antiphospholipid* havia 6.143 citações na *U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health* (NLM/NIH) até novembro de 2008. Dessas citações 187 eram ensaios clínicos e 931 tinham acesso livre.

A síndrome antifosfolípide (SAF) é definida como a presença de trombose vascular ou morbidade obstétrica associada à presença de, pelo menos, um anticorpo antifosfolípido. Considera-se morbidade obstétrica: óbito fetal, aborto espontâneo recorrente (AER), parto antes das 34 semanas devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. Os anticorpos são: anticoagulante lúpico (AL) e anticorpo anticardiolipina (aCL) dependente da anti- β_2 -glicoproteína I (anti- β_2 -gp-I). A dosagem desses anticorpos deve ser feita em dois momentos com intervalo mínimo de 12 semanas e títulos médios e altos são considerados positivos. Esses critérios foram definidos no *International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome*, ocorrido em Sapporo, Japão (Wilson *et al.*, 1999), revisado em Sidney em 2004 e publicado em 2006 (Miyakis *et al.*).

Apesar da SAF ter sido inicialmente descrita como uma síndrome relacionada à trombocitopenia e ao livedo reticular, esses não foram incluídos nos critérios diagnósticos (Lockshin *et al.*, 1990; Triplett, 1992). A SAF foi classificada em primária e secundária. Porém, atualmente, não se utiliza mais essa classificação

devido à sua heterogeneidade. Os critérios diagnósticos desenvolvidos no Consenso de Sapporo em 1999 para a SAF foram validados por Lockshin *et al.* em 2000 e não foram avaliados os antecedentes mórbidos obstétricos devido ao número reduzido de mulheres com mais de três gestações anteriores. Há estudos que descrevem a SAF catastrófica, desenvolvida em dias (Asherson *et al.*, 2001; Wesley e Harris, 2002), ou ainda a SAF anticorpo negativo, que é a síndrome sem os anticorpos antifosfolipídeos (Miret *et al.*, 1999). Essas duas classificações não foram aceitas pelo Consenso.

Apesar dos avanços nas pesquisas sobre a patogênese da SAF, os mecanismos exatos pelos quais os anticorpos antifosfolipídeos agem ainda não foram definidos (Wilson *et al.*, 1999). Alteração da relação entre prostaciclina e tromboxane, deficiência das proteínas C, S e antitrombina III, interferência com a função de outros inibidores da coagulação como anexinas e β_2 -gp-I, aumento da fibrinólise e aumento da aderência de plaquetas ou monócitos nas células endoteliais são algumas hipóteses da sua patogênese (Gharavi e Wilson, 1996).

Os anticorpos antifosfolipídeos são imunoglobulinas que se dirigem contra fosfolípidos de membrana com carga negativa como cardiolipina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina e ácido fosfatídico, entre outros (Lockshin *et al.*, 1990; McIntyre e Wagerknecht, 2000). O AL é uma imunoglobulina adquirida que interfere *in vitro* com os testes de coagulação dependentes de fosfolipídios.

A presença dos anticorpos não indica posterior complicação. O que distingue pacientes que têm complicações daquelas que não as têm vem sendo

exaustivamente pesquisado. Algumas hipóteses são estudadas, como o isótipo IgM ou IgG, a especificidade fina do anticorpo ou a coexistência de mais que um anticorpo. Pesquisas mais recentes apontam para a presença de proteínas que estão ligadas aos anticorpos antifosfolipídeos e funcionam como cofatores, agindo sinergicamente. São atualmente descritos a β_2 -gp-I, anexina V, protrombina, proteína C, proteína S, fator H, complemento 4 (C4), cininogênio, fator XI e a precalicreína. Questiona-se se a dosagem apenas da anti- β_2 -gp-I seria preditor de eventos adversos (Lockshin *et al.*, 1990; Gharavi e Wilson, 1996; McIntyre *et al.*, 2003). O aCL e o AL eram considerados os mesmos anticorpos, mas Triplett e Brandt (1988) demonstraram o contrário.

Existe uma grande variação da prevalência dos anticorpos em diferentes estudos. A prevalência em gestações normais pode variar de 0 até 22%. Em pacientes com história de AER, a variação pode ser de 7,7 até 42,4%, conforme relatado por Triplett em 1992. Em outro estudo a prevalência foi de 5,3% nas gestantes normais, 24% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37% em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e 28% em mulheres com AER (Kanerian *et al.*, 1999). No Brasil, pesquisadores do estado de São Paulo encontraram estes anticorpos em 18% das gestantes com óbito fetal e 12,5% no grupo de mulheres com história de AER (Cecatti *et al.*, 2000; Couto, 2001). No estado da Bahia, Costa *et al.* (2005) encontraram prevalência de 28% de anticorpos antifosfolipídeos em mulheres com histórico de AER, enquanto que na população sem esse antecedente foram encontrados em 17%. Quando analisados os anticorpos separadamente a presença do AL não se

relacionou com AER, porém, história prévia de AER nas mulheres com IgG positivo para aCL foi duas vezes mais freqüente.

A presença dos anticorpos antifosfolipídeos é diagnosticada a partir da análise laboratorial pelo método *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Na gestação, os níveis do AL freqüentemente flutuam dependendo da idade gestacional (Lockshin *et al.*, 1990). A dosagem sérica dos anticorpos antifosfolipídeos ainda é fonte de diversas pesquisas, pois sua realização requer laboratórios especializados, utilização de material apropriado e métodos com padrões internacionais. Há dificuldade de padronização laboratorial, diversidade dos anticorpos, falta de parâmetros prognósticos laboratoriais e custo elevado (Lockshin *et al.*, 1990; Wilson *et al.*, 1999). Desta forma, devido à baixa prevalência destes anticorpos nas gestantes em geral e à baixa relação custo efetividade, não é rotina realizar sua dosagem universalmente, apenas quando os antecedentes mórbidos relacionados à SAF estão presentes. (Gharavi e Wilson, 1996; Merriman e Greaves, 2006).

Wu *et al.* (2006) realizaram uma revisão sistemática sobre políticas de saúde pública para trombofilias (*The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia - TREATS*). Os autores analisaram 234 estudos com um total de quase 15 mil gestantes. Todos os tipos de trombofilias conhecidos e seu impacto nos resultados reprodutivos foram avaliados. O risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) foi maior para as gestantes que possuem mutação homozigota do Fator V Leiden (FVL), com um risco 34 vezes maior em comparação com aquelas que não possuem a mutação. Quando avaliado o desfecho de perda gestacional precoce, as mulheres portadoras da mutação da

protrombina tiveram 2,4 vezes mais chance e 6,2 na hiperhomocisteinemia. O risco relativo (RR) para AER foi maior para quem apresentava a mutação da protrombina. Em relação às perdas gestacionais tardias, o maior RR foi de 20,09 na deficiência da proteína S. O desenvolvimento de Pré-eclâmpsia foi maior na hiperhomocisteinemia. Naquelas com descolamento prematuro de placenta a mutação da protrombina apresentou o maior risco.

O seguimento clínico das gestantes com os anticorpos antifosfolípidos permite evitar complicações durante a gestação, como o tromboembolismo pulmonar e a hipertensão gestacional. Apesar de o tromboembolismo pulmonar ser raro, constitui a primeira causa de mortalidade materna em países desenvolvidos. (Conz *et al.*, 2003; Hague *et al.*, 2003).

As estratégias preventivas dos eventos adversos incluem a administração de Aspirina[®], heparina de baixo peso molecular, cálcio e antioxidantes. O uso da Aspirina isolada continua controverso (*Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy* – CLASP – 1994, Robertson *et al.*, 2005). A heparina é uma substância capaz de evitar alterações placentárias, depósito de fibrina, trombose e infarto. (Gris *et al.*, 1999, Kupferminc *et al.*, 2005, Paidas *et al.*, 2005, Brenner *et al.*, 2005, Gris *et al.*, 2005, Hills *et al.*, 2006, Di Simone *et al.*, 2007). O uso de vitaminas antioxidantes C e E não apresentou redução significativa dos eventos adversos (Polyzos *et al.*, 2007). A suplementação com cálcio para a prevenção de pré-eclâmpsia reduziu sua incidência em mulheres de baixo risco. (Hofmeyr *et al.*, 2006). A Imunoglobulina Humana Intravenosa (IgIV) é utilizada no tratamento de condições patológicas auto-imunes e pode aumentar taxa de nascidos vivos em

mulheres com história de AER (Hutton *et al.*, 2007, Triolo *et al.*, 2003). Maki *et al.* (2000) utilizaram a antitrombina para pré-eclâmpsia e houve melhora do resultado perinatal e materno. Ainda existe outra alternativa sendo testada: o Fator de Crescimento Endotelial Vascular, ainda em fase de pesquisa (Shan, 2007).

Apesar do desconhecimento dos mecanismos exatos pelos quais os anticorpos antifosfolídeos agem (Wilson *et al.*, 1999), as alterações vasculares placentárias em gestantes portadoras dos anticorpos indicam que a patogênese mais provável é o aumento da inflamação local, levando à tendência trombótica e lesão vascular. Na gestação, pode haver influência nos espaços intervilosos, mesmo antes das 9 semanas de gestação (Salmon e de Groot, 2008; Pierangeli *et al.*, 2008).

1.3. Disfunção Placentária

Alguns dos eventos adversos mais freqüentes e graves durante o período gestacional parecem estar relacionados à disfunção placentária e incluem: pré-eclâmpsia, DPP, RCIU, AER e óbito fetal. Estes eventos estão associados à invasão inadequada do trofoblasto e posterior insuficiência placentária.

A disfunção placentária resulta de duas fases de inadequação no desenvolvimento da circulação útero-placentária, a primeira decorre de uma invasão trofoblástica inadequada nas artérias espiraladas maternas e a segunda da liberação de fatores anti-angiogênicos pela placenta, já patológica. O trofoblasto tem grande capacidade de invasão das artérias espiraladas e a primeira invasão na adaptação trofoblástica ao útero ocorre em torno da 8ª e a segunda entre a 18ª e 20ª semana. Chamadas na literatura de primeira e segunda onda trofoblástica.

Na pré-eclâmpsia há invasão inadequada, redução da perfusão placentária e posterior isquemia. As artérias espiraladas mantêm-se reduzidas de calibre, com alta resistência e não respondem ao aumento da demanda ao fluxo placentário. (Hossain *et al.*, 2007)

No segundo estágio da disfunção placentária, a placenta patológica secreta anti-angiogênicos que causam disfunção endotelial e isso explica alguns aspectos da pré-eclâmpsia, como distúrbio endotelial do controle do tônus vascular, proteinúria secundária ao aumento da permeabilidade capilar glomerular, coagulopatia secundária à redução da expressão de fatores pró-coagulantes e disfunção hepática secundária à isquemia dos hepatócitos (Hossain *et al.*, 2007).

Alguns fatores anti-angiogênicos são produzidos na placenta e incluem fms-like tirosina kinase e endoglin solúvel. Eles atuam neutralizando o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento placentário. A disfunção endotelial também é responsável pela liberação de substâncias como a fibronectina, trombosmodulina e a E-selectina. Essas substâncias são encontradas na circulação de gestantes que apresentam pré-eclâmpsia e são confinadas à placenta na RCIU (Hossain *et al.*, 2007).

Outro mecanismo descrito é a participação da trombina, que promove inflamação aguda ligando-se aos receptores ativados pela protease e síntese de interleucina 8 pelas células decíduais. Esta cascata causa quimiotaxia dos neutrófilos. A trombina também promove inflamação crônica pela indução da infiltração por monócito/macrófago via expressão protéica. Há ainda uma redução da atividade fibrinolítica, demonstrado pelo aumento do fator inibidor da ativação do

plasminogênio I e do fator ativador do plasminogênio tissular. Estes mecanismos podem levar à trombose fetal, lesão de decídua e vasos coriônicos, apoptose do trofoblasto e redução do seu potencial de invasão.

Assim, a disfunção placentária secundária à baixa capacidade de invasão trofoblástica parece ocupar papel de destaque na patogênese dos graves eventos adversos da gestação. O desafio atual encontra-se na validação de ferramentas para sua identificação e o desenvolvimento de medidas profiláticas dos eventos adversos provenientes deste mecanismo. A avaliação do fluxo útero-placentário com o estudo Doppler de artérias uterinas é uma possibilidade de estudar esta invasão inadequada.

1.4. Dopplervelocimetria de Artérias Uterinas na identificação da disfunção placentária

A Dopplervelocimetria de artérias uterinas vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias (Albaiges *et al.*, 2000). Desta maneira, busca-se identificar gestantes que, acompanhadas em ambulatórios de pré-natal de baixo risco, sem história prévia de complicações, mas que evoluem com desfecho obstétrico ruim, através da avaliação das artérias uterinas pela Dopplervelocimetria. Este recurso diagnóstico pode auxiliar no rastreamento de condições patológicas obstétricas, uma vez que permite identificar a placentação anormal através de medidas dos índices de resistência, pulsatilidade e a presença de incisura diastólica das artérias uterinas (Liberati, 1997). A utilização da Dopplervelocimetria em

gestantes com LES e a SAF também é defendida por diversos autores (Benifla, 1992; Caruso, 1993). Assim, o estudo Doppler somado à presença de antecedentes mórbidos pode ter um papel importante na identificação dos anticorpos antifosfolipídeos em gestantes e seus efeitos nos resultados obstétricos e perinatais.

Há autores que sugerem o exame tão precocemente quanto na 10^a semana de gestação. Entretanto, não existe ainda um consenso quanto à melhor idade gestacional para a realização do exame, quais os parâmetros de normalidade ou até mesmo a melhor via, abdominal ou transvaginal (Martin *et al.*, 2001; Papageorghiou *et al.*, 2001). A realização entre 18 e 24 semanas de idade gestacional é a mais utilizada e aceita para a avaliação do fluxo útero-placentário. (Caruso *et al.*, 1993; Papageorghiou *et al.*, 2001).

Harrington *et al.* (1997) estudaram a utilização da Dopplervelocimetria de artérias uterinas entre 12 e 16 semanas e identificaram maior índice de resistência, de pulsatilidade, maior volume de fluxo e maior velocidade média nas gestantes que apresentaram complicações obstétricas como baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e parto prematuro. Quando se avaliou apenas a presença de incisura diastólica bilateral (32,7% das gestantes) encontrou-se um *odds ratio* (OR) de 42,02 para pré-eclâmpsia, 8,61 para baixo peso ao nascimento e 2,38 para parto prematuro.

Atualmente, a *Fetal Medicine Foundation* (Yu *et al.*, 2005) recomenda a utilização da Dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestação de baixo risco para predição de pré-eclâmpsia. Foi desenvolvido, por estes autores, um modelo integrado estatístico de regressão logística em gestantes não selecionadas, de

baixo risco, para prever pré-eclâmpsia em hospitais comunitários no Reino Unido, incluindo 32.157 gestantes. 2% delas desenvolveram pré-eclâmpsia e um quarto dessas evoluíram para parto antes de 34 semanas. Quando analisados fatores de risco maternos como idade, obesidade, história pregressa de parto a termo, pré-eclâmpsia em gestação anterior, tabagismo, além da Dopplervelocimetria de artérias uterinas, obteve-se uma área sob a *Receiver Operator Curve* (curva ROC) de 0,798 para predição de pré-eclâmpsia na população geral e para pré-eclâmpsia tardia, contra 0,729 da Dopplervelocimetria isoladamente ($p=0,0001$). Quando se analisou a predição de pré-eclâmpsia precoce que necessitou de parto antes das 34 semanas, o desempenho da Dopplervelocimetria isoladamente não foi estatisticamente significativo em comparação com os dados maternos isoladamente.

O rastreamento universal com Dopplervelocimetria de artérias uterinas para prever pré-eclâmpsia e RCIU também é recomendado pelo estudo de revisão sistemática e meta-análise de Cnossen *et al.* (2008). O estudo analisou 79.547 gestantes para o desfecho de pré-eclâmpsia e 41.131 para RCIU. A predição melhor foi encontrada quando o Doppler foi realizado no segundo trimestre em comparação ao primeiro e a elevação dos índices de pulsatilidade (IP) associada à incisura bilateral de artérias uterinas foi o principal preditor de pré-eclâmpsia. Esse estudo recomenda a utilização do estudo Doppler de rotina em locais onde há maior disponibilidade e acessibilidade.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade na predição da pré-eclâmpsia, a Dopplervelocimetria de artérias uterinas está sendo utilizada em associação com marcadores bioquímicos. Estes marcadores são: Proteína A plasmática associada à

gravidez (PAPP-A), inibina sérica, β -hCG e alfa-feto proteína (AFP). A redução nos níveis de PAPP-A no primeiro trimestre associada ao aumento dos índices de resistência em artérias uterinas no segundo pode ser um bom preditor de pré-eclâmpsia (Spencer *et al.*, 2008). A dosagem da alfa-feto proteína (AFP) na 28ª semana pode predizer ainda o parto prematuro (Breathnach *et al.*, 2007).

Como analisado, a Dopplervelocimetria é descrita como um método de boa sensibilidade, mas de baixo valor preditivo para alterações patológicas na gravidez. Sua utilização poderia ser melhorada, caso se demonstre que a sua associação com outras variáveis aumente seu valor preditivo diagnóstico.

1.5. Fatores preditores para os eventos adversos da gravidez.

Driul *et al.* (2005) correlacionaram trombofilia hereditária, Dopplervelocimetria de artérias uterinas e pré-eclâmpsia. Os autores realizaram Doppler de rotina na 24ª semana de gestação, pesquisaram o FVL, a mutação da protrombina e a mutação do gene da Metileno Tetrahydrofolato Redutase (MTHFR). O FVL heterozigoto foi significativamente mais freqüente nas gestantes com pré-eclâmpsia e Doppler alterado quando comparado com gestações normais. Nenhuma gestante com mutação foi encontrada no grupo com pré-eclâmpsia e Dopplervelocimetria normal.

Quando analisadas as alterações do Doppler e a presença dos anticorpos, Delle *et al.* (2001) não encontraram essa associação. Quando analisados diferentes estudos, os índices de resistividade acima do percentil 95 foram duas vezes mais freqüentes nas gestantes com os anticorpos (Donohoe *et al.*, 1999; Venkat-Raman *et al.*, 2001). Battaglia *et al.* (1998) encontraram maior prevalência do aCL

em mulheres inférteis sem causa aparente e com índices de pulsatilidade de artérias uterinas aumentadas.

1.6. Justificativa do estudo

As gestantes com anticorpos antifosfolipídeos têm maior morbidade materno-fetal durante a gravidez quando comparadas àquelas que não os têm. A identificação precoce das gestantes de risco para estes anticorpos pode permitir o diagnóstico e a profilaxia das complicações com uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

Como a dosagem universal destes anticorpos durante o pré-natal não é recomendada devido à relação custo-benefício desfavorável e como os antecedentes clínicos e obstétricos de eventos tromboembólicos são facilmente pesquisados durante a entrevista médica e são de baixo custo, a identificação das gestantes com maior risco de apresentar os anticorpos poderia ser feita baseando-se na sua história clínica (Merriman e Greaves, 2006).

A Dopplervelocimetria, associada aos antecedentes mórbidos, pode apresentar bom desempenho na detecção dos anticorpos antifosfolipídeos em gestantes e melhorar ainda mais a sensibilidade na detecção das gestantes com potencial risco perinatal.

Assim, este estudo avaliou a associação dos antecedentes mórbidos, Dopplervelocimetria de artérias uterinas e anticorpos antifosfolipídeos relacionando-os com os resultados obstétricos/perinatais.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a associação entre os antecedentes mórbidos, a Dopplervelocimetria das artérias uterinas, a presença dos anticorpos antifosfolipídeos e resultados perinatais em um grupo de gestantes.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar associação entre antecedentes mórbidos, anticorpos antifosfolipídeos e resultados obstétricos e perinatais em um grupo de gestantes entre 18 e 24 semanas.
- Avaliar associação do Doppler de artérias uterinas, antecedentes mórbidos e resultados maternos e perinatais em um grupo de gestantes entre 18 e 24 semanas.
- Avaliar associação dos antecedentes mórbidos, Doppler de artérias uterinas e a presença de anticorpos antifosfolipídeos em um grupo de gestantes entre 18 e 24 semanas.

3. Publicações

Artigo 1 – DOPPLERVELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

Manoel SARNO, Egle COUTO, Renata Zaccaria SIMONI, Ricardo BARINI

Artigo de revisão publicado na Rev. Ciênc. Méd., Campinas, 15(2):151-157, mar./abr., 2006.

Artigo 2 – ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTECEDENTES MÓRBIDOS, PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPÍDEOS E RESULTADOS OBSTÉTRICOS E PERINATAIS EM UM GRUPO DE GESTANTES

Manoel A. Sarno, Egle Couto, Márcia San Juan Derktigil, Emílio Marussi, Isabella Nelly Machado, Kleber Pimentel, Ricardo Barini

Artigo original enviado para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – RBGO

Artigo 3 – ASSOCIATION BETWEEN UTERINE ARTERY DOPPLER, MEDICAL HISTORY OF OBSTETRIC/PERINATAL COMPLICATIONS AND OBSTETRIC/PERINATAL OUTCOME IN A GROUP OF PREGNANT WOMEN

Manoel A. Sarno, Egle Couto, Márcia San Juan Derktigil, Emílio Marussi, Isabela Nelly Machado, Kleber Pimentel, Ricardo Barini

Artigo original enviado para publicação no *Journal of Perinatology*.

Artigo 4 – UTERINE ARTERY DOPPLER AND MEDICAL HISTORY: ASSOCIATION WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

Manoel A. Sarno, Egle Couto, Márcia San Juan Derktigil, Emílio Marussi, Kleber Pimentel and Ricardo Barini

Artigo original enviado para o *International Journal of Obstetrics and Gynecology*

3.1. Artigo 1

DOPPLERVELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

DOPPLER VELOCIMETRY OF UTERINE ARTERIES AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Manoel SARNO¹, Egle COUTO², Renata Zaccaria SIMONI³, Ricardo BARINI²

1 Pós-graduando, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

2 Professores Doutores, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E. COUTO. E-mail: egle@unicamp.br.

3, Médica do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

A síndrome antifosfolípide é uma condição clínica caracterizada pela presença de auto-anticorpos associada a complicações graves. Pode ocorrer trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. O diagnóstico é feito a partir da identificação dos anticorpos antifosfolídeos, principalmente do anticorpo anticardiolipina e do anticoagulante lúpico no soro materno, em associação com antecedente tromboembólico. A síndrome antifosfolípide é classificada em primária, quando ocorre isoladamente e secundária, quando se associa a outras doenças. A Dopplervelocimetria de artérias uterinas vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias. A realização entre 18 e 24 semanas de gestação é a mais utilizada, já que é nesta fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica, diminuindo a resistência do fluxo placentário. Alguns estudos têm sugerido que as medidas dos índices de pulsatilidade, de resistência e relação A/B, associadas com a incisura diastólica, podem prever o desenvolvimento de restrição de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia. A Dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da síndrome antifosfolípide, uma vez que permite identificar a placentação anormal.

Termos de indexação: Dopplervelocimetria; síndrome antifosfolípica; restrição de crescimento intra-uterino; pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is a clinical condition characterized by the presence of autoantibodies and severe complications, such as vascular thrombosis, stillbirth, recurrent miscarriage, preterm delivery, severe preeclampsia and placental insufficiency. The diagnosis is based on the identification of antiphospholipid antibodies in the maternal serum, mainly anticardiolipin and lupus anticoagulant in association with thrombotic antecedent. Antiphospholipid syndrome is classified as primary, when isolated, and secondary, when associated with other conditions. Doppler velocimetry of uterine arteries has been extensively studied to identify patients at risk of developing obstetric complications later on. It is usually done between the 18th and 24th week of gestation since it is in this phase that the second wave of trophoblastic invasion occurs, reducing the placental flow resistance. Some studies have suggested that the pulsatility index, resistance and A/B ratio measurements, associated with diastolic incisures, can predict the development of intrauterine growth restriction and preeclampsia. Doppler velocimetry of uterine arteries is a diagnostic resource that can aid in tracking antiphospholipid syndrome since it can identify abnormal placentation.

Indexing terms: *Dopplervelocimetry; antiphospholipid syndrome; intrauterine growth restriction; preeclampsia.*

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é definida como a presença de auto-anticorpos em associação com um antecedente de evento tromboembólico. Os eventos podem ser: trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto antes de o feto completar 34 semanas devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária severa. Os auto-anticorpos mais frequentemente associados são o anticoagulante lúpico (AL) e o anticorpo anticardiolipina (aCL). Para que se faça o diagnóstico, seus títulos devem estar médios a altos e o aCL deve ser dependente da β 2-glicoproteína I. A confirmação diagnóstica é feita com dosagem repetida após intervalo mínimo de seis semanas. Esse roteiro diagnóstico foi definido no *International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome*, ocorrido em Sapporo, Japão¹.

A trombocitopenia e o livedo reticular não foram incluídos nos critérios diagnósticos, apesar de a SAF ter sido inicialmente descrita como uma síndrome a eles relacionada^{2,3}. Ela é classificada em dois grupos: SAF primária, quando ocorre isoladamente, e SAF secundária, quando se associa a outras doenças, como as auto-imunes, linfomas, leucemias, infecções ou uso de medicamentos.

Há estudos que identificam ainda a SAF catastrófica, na qual há infartos disseminados desenvolvidos em dias ou semanas, com falência múltipla dos órgãos^{4,5} e a SAF anticorpo negativo, quando não há identificação dos anticorpos antifosfolípeos no momento do evento tromboembólico⁶. Fora do ciclo grávido-puerperal, há complicações clínicas importantes decorrentes da SAF. Pode-se verificar intercorrências em áreas como transplante, imunologia, hematologia, infectologia, reumatologia e outras, constituindo-se importante entidade na literatura

atual. Até maio de 2003, havia 3.428 citações em pesquisa pela *National Library of Medicine*^{1,7}. Recentes pesquisas associaram a presença dos anticorpos antifosfolipídeos e eventos tromboembólicos com outras entidades clínicas, tais como: epilepsia, migrânea, amnésia, valvulopatia e ainda uma maior prevalência nos pacientes portadores da síndrome de Down^{1,8}.

Não estão definidos, porém, os mecanismos exatos pelos quais os anticorpos antifosfolipídeos agem. Algumas hipóteses foram levantadas, como a alteração da relação entre prostaciclina e tromboxane, deficiência das proteínas C, S e antitrombina III, interferência com a função de outros inibidores da coagulação como anexinas e β 2-glicoproteína I, aumento da fibrinólise e aumento da aderência de plaquetas ou monócitos nas células endoteliais⁹.

Anticorpos Antifosfolipídeos

Os anticorpos antifosfolipídeos são imunoglobulinas que se dirigem contra fosfolípidos de membrana com carga negativa como cardiolipina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina e ácido fosfatídico, entre outros². O anticoagulante é uma imunoglobulina adquirida que interfere *in vitro* com os testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Esses anticorpos foram descritos pela primeira vez em 1906 (Wassermann *et al.*, 1992)¹⁰, que, com um grupo de cientistas, tentavam desenvolver um teste para detecção de sífilis, o que proporcionou o início do rastreamento universal em 1938 para esta doença nos Estados Unidos⁷. O teste passou a ser chamado de *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), e constitui-se numa mistura de cardiolipina, colesterol e lecitina. Em 1941, Pangborn isolou a cardiolipina a partir do coração

bovino¹¹. Após ter sido utilizado em militares, gestantes, doadores de sangue e até mesmo para se obter licença para casar, começaram a ser descritos testes positivos, mas sem manifestação clínica de sífilis, o que levou à suspeita de uma outra entidade¹². Em 1983, Hughes¹³ descreveu, pela primeira vez, a síndrome antifosfolípide, que consistia em trombose arterial e/ou venosa, teste de coombs direto positivo, trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, principalmente o óbito fetal de segundo trimestre. A síndrome foi denominada de síndrome de Hughes^{2,3}. Em 1985, essa síndrome foi classificada em primária ou secundária, conforme sua combinação ou não com outras entidades clínicas¹⁴. A prevalência do anticorpo antifosfolípide em gestações normais varia de 0% a 22%. Em pacientes com história de aborto recorrente, varia de 7,7% a 42,4%³. A simples presença dos anticorpos não indica uma posterior complicação da síndrome. O que distingue pacientes que têm complicações daquelas que não as têm vem sendo exaustivamente pesquisado. O isótipo IgM ou IgG, a especificidade fina do anticorpo ou a coexistência do anticoagulante lúpico não parecem ter papel importante nos eventos tromboembólicos, apesar da maior freqüência do anticorpo anticardiolipina IgG e anticoagulante lúpico nesses pacientes. Existem ainda diferenças étnicas, com menor freqüência do isótipo IgG entre descendentes afro-caribenhos⁹. As pesquisas mais recentes apontam para a presença de proteínas que estão ligadas aos anticorpos antifosfolípeos e funcionam como co-fatores, agindo sinergicamente. Há indícios de que os anticorpos antifosfolípeos não agem sem esses co-fatores. São atualmente descritos a β 2-glicoproteína I (β 2-gp-I), anexina V, protrombina, proteína C, proteína S, fator H, complemento 4 (C4), cininogênio, fator XI, e a precalicreína^{2,7,9}. A

história da detecção do anticoagulante lúpico (AL) iniciou em 1952, quando Conley *et al.*¹⁵ descreveram o prolongamento do tempo de protrombina e o tempo de coagulação, secundário a um fator inibidor da coagulação, em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico com testes de VDRL falso-positivos. O mecanismo pelo qual o AL prolonga o tempo de coagulação *in vitro* e causa trombose *in vivo* ainda é foco de grande discussão⁷.

Os níveis do AL freqüentemente flutuam durante a gestação². Em recente revisão, estudos não demonstraram associação do aCL com evento trombótico, mas sim com o AL¹⁶. O aCL e o AL eram considerados os mesmos anticorpos, mas Triplett *et al.*(1988)¹⁷ demonstraram que não o são. Pesquisas recentes mostram que a detecção do aCL sem a presença da anti- β 2-gp-I parece não ter correlação com eventos tromboembólicos. Questiona-se se a dosagem apenas da anti- β 2-GP-I seria preditor de eventos mórbidos relacionados à SAF⁷. O diagnóstico da presença dos anticorpos antifosfolipídeos é feito a partir da análise laboratorial pelo método ELISA. Devido à baixa prevalência desses anticorpos nas gestantes em geral e à baixa relação entre custo e efetividade, não é rotina realizar sua dosagem universalmente⁹. Atualmente, a pesquisa dos anticorpos antifosfolipídeos está indicada nas pacientes com antecedentes mórbidos relacionados à síndrome. Sua prevalência varia conforme a população estudada, sendo de 5,3% em gestantes normais, 24,0% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37,0% em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e 28,0% em mulheres com aborto espontâneo recorrente¹⁸. No Brasil, estudo recente encontrou esses anticorpos em 18% das gestantes com óbito fetal e 12,5% no grupo de mulheres com história de aborto espontâneo recorrente^{19,20}.

A dosagem sérica dos anticorpos antifosfolipídeos ainda é fonte de diversas pesquisas devido à dificuldade de padronização laboratorial, diversidade dos anticorpos, falta de parâmetros prognósticos laboratoriais e custo elevado ^{1,2}.

Dopplervelocimetria de artérias uterinas

A Dopplervelocimetria de artérias uterinas realizada precocemente na gestação vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias ²¹. Há autores que sugerem o exame a partir de dez semanas de gravidez. Entretanto, não existe ainda um consenso quanto à melhor idade gestacional para a realização do exame, aos parâmetros de normalidade ou até mesmo à melhor via: abdominal ou transvaginal ^{22,23}. A realização entre 18 e 24 semanas de idade gestacional é a mais utilizada para a avaliação do fluxo uteroplacentário já que é nessa fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica, com diminuição da resistência ao fluxo. Alguns estudos têm sugerido que a associação das medidas do índice de pulsatilidade, do índice de resistência e presença da incisura diastólica de artérias uterinas pode prever quais gestantes desenvolverão pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino ^{23,24}. Harrington *et al.* (1997) ²⁵ mostraram maior prevalência de alterações da Dopplervelocimetria de artérias uterinas entre 12 e 16 semanas entre gestantes com baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e parto prematuro. Foram avaliados os seguintes parâmetros: índice de resistência, índice de pulsatilidade, volume de fluxo e velocidade média. Quando se avaliou apenas a presença de incisura diastólica bilateral (32,7% das gestantes) encontrou-se um *odds ratio* (OR) de 42,02 para pré-eclâmpsia, 8,61 para baixo peso ao nascimento e

2,38 para parto prematuro²⁵. Chiaie *et al.*²⁶ publicaram em 2001 um estudo no qual não houve auxílio da Dopplervelocimetria de artérias uterinas na detecção das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolídeos. Em contrapartida, alguns autores encontraram índices de resistência e pulsatilidade acima do percentil 95 com frequência duas vezes maior nas gestantes com os anticorpos antifosfolídeos do que em controles^{27,28}. Battaglia *et al.*²⁹ encontraram, em 1998, maior prevalência do anticorpo anticardiolipina em mulheres inférteis sem causa aparente e com índices de pulsatilidade de artérias uterinas aumentados. Sauer *et al.* (2000)³⁰ diagnosticaram a SAF em uma paciente de 35 anos após constatarem elevação dos índices de resistência ao fluxo nas artérias uterinas bilateralmente.

CONCLUSÃO

Pela interposição da SAF com doenças obstétricas relacionadas com má placentação é possível que a Dopplervelocimetria de artérias uterinas seja um recurso útil no rastreamento das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolídeos. A dosagem dos anticorpos no soro materno não tem indicação de ser feita universalmente no pré-natal por ter custo elevado, requerer laboratório especializado com métodos estabelecidos internacionalmente e importação de *kits* específicos¹. O seguimento clínico das gestantes com esses anticorpos permite introduzir o tratamento específico precocemente e evita complicações durante a gestação. Apesar de o tromboembolismo pulmonar ser raro, constitui a primeira causa de mortalidade materna em países desenvolvidos. Nos subdesenvolvidos, a doença hipertensiva específica da gestação é uma complicação freqüente, e ambas podem estar associadas à SAF^{31,32}. Os critérios diagnósticos desenvolvidos no

Consenso de Sapporo em 1999 para a SAF foram validados por Lockshin *et al.* (2000) ³³ e comparados com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para o diagnóstico de LES. Foram avaliados pacientes com LES sem clínica de SAF, LES-símile, SAF primária e secundária. Estes critérios classificaram corretamente 76% das SAF primárias e 61% das SAF secundárias e não classificaram corretamente 1% e 3% dos LES e LES-símbles, respectivamente. Em comparação com os critérios do ACR os critérios de Sapporo apresentaram menor sensibilidade (71% contra 76%), excelente especificidade (98% contra 59%), valor preditivo positivo equivalente (95% contra 97%) e melhor valor preditivo negativo (88% contra 58%) para o diagnóstico correto da SAF primária e secundária. Os casos que corresponderam aos falsos negativos, ou seja, não preencheram os critérios de Sapporo para o diagnóstico de SAF, mas foram diagnosticados clinicamente, apresentavam antecedentes de trombocitopenia, livedo reticular, baixos títulos de IgG ou negativos de anticardiolipina, presença de anticardiolipina IgA ou presença de anti- β 2-GP-I. Os casos de falso-positivos foram: um caso de trombose venosa profunda, não documentada, em usuária de anticoncepcional oral e outro de infartos digitais secundários a vasculite de pequenos vasos. Ambos apresentavam altos títulos de anticorpos antifosfolípídeos. Quanto aos antecedentes mórbidos obstétricos, não foram avaliados corretamente devido aos poucos casos de mulheres com mais de três gestações anteriores. O estudo também não pôde avaliar os critérios diagnósticos na população em geral, já que os grupos foram constituídos por portadores de doenças reumáticas.

A Dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da SAF, uma vez que permite identificar a

placentação anormal por meio de medidas dos índices de resistência, pulsatilidade e da presença de incisura diastólica das artérias uterinas ³⁴. A utilização da Dopplervelocimetria em gestantes com LES e SAF é defendida por diversos autores como preditor de complicações obstétricas ^{24,35}. Assim, o estudo Dopplervelocimétrico de artérias uterinas, somado à presença de antecedentes mórbidos, pode ter um papel importante na identificação das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípídeos. As gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípídeos têm maior morbidade quando comparadas àquelas que não os têm. A identificação das gestantes de risco pode permitir o diagnóstico precoce de SAF e o tratamento utilizando-se anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Essa abordagem pode diminuir as complicações obstétricas tardias nas gestantes com SAF. A dosagem universal desses anticorpos durante o pré-natal não é recomendada devido à baixa prevalência e dificuldades laboratoriais. Os antecedentes clínicos e obstétricos de eventos tromboembólicos são facilmente pesquisados durante entrevista médica, com baixo custo. A ultra-sonografia com Dopplervelocimetria é cada vez mais utilizada na rotina pré-natal, inclusive com avaliação sistemática do fluxo em artéria umbilical, artéria cerebral média e artérias uterinas. Caso a Dopplervelocimetria associada aos antecedentes mórbidos, definidos pelos critérios de Sapporo, consiga demonstrar um melhor desempenho na detecção precoce dos anticorpos antifosfolípídeos em gestantes, pode-se sugerir a realização desse método universalmente e, assim, diminuir as complicações durante a gestação com tratamento adequado. São necessários estudos que comprovem tais teorias, e vários deles se encontram atualmente em andamento. Cumpre-nos avaliar seus resultados.

REFERÊNCIAS

1. Wilson AW, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J, *et al.* *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (Report of an International Workshop-Sapporo-Japan)*. Arthritis Rheumatism. 1999; 42(7):1309-11.
2. Lockshin MD, Qamar T, Levy RA. *Anticardiolipin and related antibodies: thrombosis and fetal death*. In: Scott JS, Bird HA, editors. *Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.185-211.
3. Triplett DA. *Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies*. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA, editors. *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.377-403.
4. Wesley GE, Harris EN. *Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit*. Crit Care Clin. 2002; 18:(4)805-17.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, *et al.* *Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients*. Medicine. 2001; 80(6):355-77.
6. Miret C, Cervera R, Reverter JC, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Molla M, *et al.* *Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient "seronegative" antiphospholipid syndrome?* Clin Exp Immunol. 1997; 15(5):541-4.
7. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk, WP. *Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease*. Prog Lipid Res. 2003; 42(3):176-237.

8. Requena-Silla Y, Rosenfield CG, Miller LC. *Anticardiolipin antibodies and Down syndrome: a case series. J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(7): 575-78.9.
9. Gharavi AE, Wilson WA. *Antiphospholipid Antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, (editors). Dubois' Lupus Erythematosus. 5th ed. New York: Williams & Wilkins; 1996. p.471-91.*
10. . Wasserman A, Neisser A, Bruck C, Triplett DA. *Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Immunological obstetrics. London: Norton Medical Books; 1992. p.378.*
11. Castro AR, Morril WE, Shaw WA, Gale DC, Park MM, Peregrino-Ferreira LA, et al. *Use of synthetic cardiolipina and lecitin in D antigen used by the venereal disease research laboratory test for serodiagnosis of syphilis. Clin Diagn Lab Immunol.* 2000; 7(4):658-61.
12. Moore JE, Mohr CF. *Biologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence and cause. JAMA.* 1952; 150:467-73.
13. Hughes GR. *Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. Br Med J.* 1983; 287(6399):1088-9.
14. Garcia-Gonzales E. *Anticuerpos antifosfolipídicos, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico. ¿Cuál es su importancia? Perinatol Reprod Hum.* 1991; 5(8):134.
15. Conley CL, Hartmann RC. *A hemorrhagic disorder caused by circurculating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest.* 1952; 31:621-2.

16. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. *Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antifosfolípide syndrome: a systematic review of the literature. Blood.* 2003; 101(5):1827-32.
17. Triplett DA, Brandt JT. *Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. Hematol Pathol.* 1988; 2(3):121.
18. Kaneria MV, Vishwanathan C. *A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. J Assoc Physicians India.* 1999; 47(7):665-7.
19. Cecatti JG, Aquino MMA, Tintori EM, Yela DA, Queiroz MLS. *Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. RBGO.* 2000; 22(2):101-6.
20. Couto E. *Estudo comparativo da freqüência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2001.*
21. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. *One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. Obstet Gynecol.* 2000; 96(4):559-64.
22. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. *Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(6):583.
23. Papageorgiou To MS, Yu AT, Nicolaides KH. *Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(5):456-9.
24. Caruso A, De Carolis S, Ferrazini S, Valesi 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(6):970-7.
25. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. *Transvaginal uterine and umbilical Doppler examination at 12-16 weeks and the subsequent development of PET and intrauterine growth retardation. Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9(2):94-100.
26. Chiaie LD, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni S, Vadora E. *Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimestre of gestation: Preliminary data. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99(1):38-46.
27. Donohoe S, Geary M, Kingdom JC, Jauniaux E, Purdy G, Mackie IJ. *Maternal cardiolipin, beta 2- glycoprotein-I and prothrombin antibody expression in high-risk pregnancies with bilateral abnormal uterine artery doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(5):317-22.
28. Venkat-Raman N, Backos M, Tcoh TG, Lo WTS, Regan L. *Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. Obstet Gyn.* 2001; 98(2):235-42.
29. Battaglia C, Sgarbi L, Salvatori M, Maxia N, Gallinelli A, Volpe A. *Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. Hum Reprod.* 1998; 13(12):3487-91.
30. Sauer I, Reiste F, Heylw W, Funk A. *Significance of detecting impaired uteroplacental perfusion for diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome - a case report. Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000; 204(5):198-201.
31. Conz PA, Catalano C. Pathogenesis of pre-eclampsia. *G Ital Nefrol.* 2003; 20(1):15-22.

32. Hague WM, Dekker GA. *Risk factors for thrombosis in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2):197-210.
33. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. *Validation of the Sapporo criteria for antifosfolípide syndrome. Arthritis Rheum.* 2000; 43(2):440-3.
34. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Perrino S, Celentano C, Bellati U, *et al.* *Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. J Perinat Med.* 1997; 25(2):133-8.
35. Benifla JL, Tchobroutsky C, Uzan M, Sultan Y, Weill BJ, Laumond-Barney S. *Predictive value of uterine artery velocity waveforms in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. Fetal Diagn Ther.* 1992; 7(3-4):195-202.

3.2. Artigo 2

Em 07/01/2009 09:58, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - RBGO** escreveu:

Dr. Manoel, bom dia...

O artigo encontra-se em nossa editoria. O mesmo está em análise.

Associação entre antecedentes mórbidos e a presença de anticorpos antifosfolipídeos em um grupo de gestantes não selecionadas, de baixo risco.

Atenciosamente,

Rosane Ap. Cunha Casula
Secretária da RBGO
(16) 3602-2803

**Associação entre antecedentes mórbidos, presença de anticorpos
antifosfolípidos e resultados obstétricos e perinatais em um grupo de
gestantes**

*Association between medical history, antiphospholipid antibodies and
perinatal/obstetrics outcomes in a group of pregnant women*

Manoel A. Sarno ^{1,3}, Egle Couto ², Márcia San Juan Derktigil ¹, Emílio Marussi ², Isabella
Nelly Machado⁴, Kleber Pimentel ⁵, Ricardo Barini ²

Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),
Campinas, SP, Brasil.

¹ Médico, Estudante da Pós-graduação - Unicamp

² Professor de Tocoginecologia da Unicamp

³ Professor Assistente de Obstetrícia da Universidade Federal da Bahia – UFBA

⁴ Médica do Serviço de Medicina Fetal da Unicamp

⁵ Professor Assistente de Obstetrícia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública -
EBMSP

Financiamento: Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão – FAEPEX, Pós-
Graduação da Unicamp e Fundação de Medicina Fetal de Londres.

Correspondência: Ricardo Barini – Rua Alexander Fleming 101 13087-970 Campinas SP
Brasil. Telefone: 019-35219336 Fax: 019-35219304
e-mail: ricardo@barini.med.br

Resumo

Objetivo: Avaliar associação dos antecedentes mórbidos, anticorpos antifosfolipídeos (AAF) e resultados obstétricos/perinatais em um grupo de gestantes. **Metodologia:** Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte em um grupo de gestantes entre 18 e 24 semanas, realizada entre janeiro de 2004 e maio de 2005. Foram analisados antecedentes mórbidos (aborto espontâneo recorrente, aumento da pressão antes de 34 semanas, parto prematuro, óbito fetal, descolamento prematuro da placenta e evento trombótico) por questionário e dosagem sérica do anticoagulante lúpico (AL), da anticardiolipina (aCL) e da anti- β 2-glicoproteína 1 (anti- β 2gp1), além da avaliação dos resultados obstétricos e perinatais. **Resultados:** foram avaliadas 382 gestantes com média de idade de 26,6 ($\pm$ 6,3) anos. 4,4% apresentaram o anti- β 2gp1 IgM positivo e 4,7% IgG, 6,2% aCL IgG e 6,7% IgM. O AL foi avaliado em 137 gestantes com positividade em 2,3%. 33,4% das gestantes tinham pelo menos um antecedente obstétrico e 2,6% de eventos trombóticos (infarto, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda). 16,5% tinham pelo menos um antecedente e um AAF positivo, contra 13,3% sem antecedente ($p=0,44$). 10% apresentavam antecedente trombótico e AAF positivo contra 14,4% ($p=0,88$). As complicações obstétricas/perinatais foram avaliadas em 305 gestantes, sendo que 31,7% tinham um antecedente e evoluíram para alguma complicação obstétrica na gestação em curso contra 28,4% do grupo sem antecedente ($p=0,59$). Analisando o desfecho pré-eclâmpsia, com pelo menos um antecedente, 7,7% x 4,5% ($p=0,29$), índice Apgar no 5º minuto menor ou igual a sete, 4,9% x 5,6% ($p=0,57$), peso abaixo de 2.500g, 15,5% x 12% ($p=0,47$). **Conclusão:** Neste estudo não houve associação dos anticorpos antifosfolipídeos, antecedentes mórbidos relacionados à SAF e resultados obstétricos e perinatais. **Palavras-chave:** registros médicos, assistência perinatal, anticorpos antifosfolipídeos, trombofilia e gravidez.

Abstract

Association between medical history, antiphospholipid antibodies and perinatal/obstetrical outcome in a group of pregnant women

Objective: To evaluate the association between previous morbidity, antiphospholipid antibodies (APA) and obstetrical/perinatal outcome in a group of pregnant women.

Methods: A cross-sectional cohort study was carried out between January 2004 and May 2005 in a group of pregnant women at 18 to 24 weeks of pregnancy. Data on medical history were collected using a questionnaire; lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin (aCL) and anti- β 2-glycoprotein-1(anti- β 2gp1) levels were measured; and obstetrical/perinatal outcomes were analyzed. ***Results:*** A total of 382 pregnant women aged 26.6 ± 6.3 years were evaluated. Of these, 4.4% tested positive for anti- β 2gp1 IgM, 4.7% for IgG, 6.2% for aCL IgG and 6.7% for IgM. LA was tested in a smaller group of 137 pregnant women, 2.3% of whom tested positive. Overall, 33.4% had a history of obstetric complications including recurrent miscarriage, preeclampsia prior to 34 weeks of pregnancy, prematurity, fetal death and placental abruption, while 2.6% had a history of thromboembolic events including acute myocardial infarction, stroke, pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis. Overall, 16.5% of patients with a history of at least one of these events tested positive for one APA compared to 13.3% of patients with no medical history ($p=0.44$). When a history of past thromboembolic events was evaluated, 10% of patients were found to test positive for at least one APA, while 14.4% tested negative for APA and had no history of thromboembolism ($p=0.88$). Of the pregnant women with a history of at least one obstetric complication, a complication

*occurred in the current pregnancy in 31.7% of cases, while 28.4% of women experienced a complication for the first time ($p=0.59$). When obstetric and perinatal outcomes were analyzed separately, preeclampsia occurred in 7.7% of patients with a prior APA-related history compared to 4.5% with no such history ($p=0.29$); Apgar score < 7 occurred in 4.9% compared to 5.6% ($p=0.57$); and birthweight $< 2500\text{g}$ in 15.5% compared to 12% ($p=0.47$). **Conclusion:** In the present study, no association was found between antiphospholipid antibodies, previous APA-related morbidity and obstetric/perinatal outcome.*

Key words: *medical history; perinatal care; antiphospholipid antibodies; thrombophilia; pregnancy.*

Introdução

O histórico de complicações obstétricas e perinatais em gestações anteriores é fonte de preocupação e faz parte da investigação durante o pré-natal na tentativa de reduzir sua recorrência na gestação em curso. O Ministério da Saúde, através do Manual da Assistência Pré-natal e Puerpério indica características individuais, sociodemográficas, história reprodutiva anterior adversa, intercorrências clínicas crônicas, além de intercorrências obstétricas na gestação atual como sendo de maior risco para complicações obstétricas e perinatais.¹

A presença dos anticorpos antifosfolídeos (AAF) isoladamente, sem história pregressa de complicações obstétricas, não necessariamente tem relação com desfechos perinatais adversos. Quando existe associação dos anticorpos com óbito fetal, aborto espontâneo recorrente (AER) ou pré-eclâmpsia grave antes de 34 semanas, existe a Síndrome Antifosfolípide (SAF). Os anticorpos considerados na definição de SAF são: o anticoagulante lúpico (AL) e a anticorpo anticardiolipina (aCL) em títulos médios a altos. A aCL deve ser associada à presença da anti- β_2 -glicoproteína I (anti- β_2 -gp-I). Quando ocorre positividade de qualquer um dos anticorpos, esses devem ser aferidos novamente com intervalo mínimo de 12 semanas.^{2,3}

Devido à baixa prevalência desses anticorpos nas gestantes em geral e à relação custo efetividade, não é rotina realizar sua dosagem universalmente⁴. Atualmente, a pesquisa dos anticorpos antifosfolídeos é realizada nas pacientes com antecedentes mórbidos relacionados à SAF. Sua prevalência varia conforme a população estudada, sendo de 5,3% em gestantes normais, 24% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37% em mulheres com LES e 28% em mulheres com AER⁵. No Brasil, pesquisadores do estado de São Paulo encontraram estes anticorpos em 18% das gestantes

com óbito fetal e 12,5% no grupo de mulheres com história de AER ^{6, 7}. No estado da Bahia, Costa *et al.* (2005) ⁸ encontraram prevalência de 28% de anticorpos antifosfolipídeos em mulheres com histórico de AER, contra 17% em gestantes sem este antecedente.

A identificação dos anticorpos no soro materno tem um custo elevado, e sua realização requer laboratórios especializados. ² O seguimento clínico das gestantes com esses anticorpos permite evitar complicações durante a gestação. ^{9, 10}

Wu *et al.* (2006) realizaram estudo sobre a viabilidade econômica do rastreamento de trombofilia. Na avaliação da perda gestacional precoce (até 24 semanas) e tardia, houve maior risco nas gestantes com aCL e na presença do AL. O desenvolvimento de pré-eclâmpsia também foi maior na presença da aCL e AL. Não houve aumento do risco quando avaliadas gestantes com aCL e AL para RCIU e DPP. ¹¹

As variáveis associadas aos anticorpos antifosfolipídeos poderiam ser usadas para a identificação dos casos positivos sem fazer rastreamento laboratorial em todas as mulheres, reduzindo custos. Caso fosse possível identificar as mulheres com alta probabilidade de ter os anticorpos, os exames poderiam ser realizados em grupos selecionados.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre essas variáveis da história clínica em um grupo de gestantes entre 18 e 24 semanas e a presença de anticorpos antifosfolipídeos, além dos resultados perinatais/obstétricos.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte a partir de uma amostra de conveniência com inclusão consecutiva das gestantes atendidas nos Ambulatórios da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) de Janeiro de 2004 a Maio de 2005. Foram colhidas informações

sobre variáveis clínicas e realizadas dosagens dos anticorpos antifosfolipídeos (aCL IgG e IgM, AL e anti- β 2-gp-I IgG e IgM).

As variáveis independentes estudadas foram: idade em anos completos, paridade em número de gestações anteriores e atual, idade gestacional em semanas e dias calculada pela data da última menstruação e confirmada pela ultra-sonografia obstétrica, cor da pele segundo as categorias utilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹², índice de massa corpórea, tabagismo (presente ou ausente no momento da entrevista), três perdas consecutivas espontâneas sem nenhum parto intercalado, restrição de crescimento intra-uterino, parto antes das 37 semanas, descolamento prematuro de placenta, envelhecimento precoce da placenta, redução de líquido amniótico, filho anterior com peso inferior a 2.500g, óbito fetal em gestação acima de 10 semanas, pressão alta durante a gestação, lúpus, insuficiência renal, trombose em membros inferiores, acidente vascular cerebral, infarto, valvulopatia, plaquetopenia, embolia pulmonar, livedo reticular (mostrado foto para a gestante) e cefaléia. Todas as variáveis de história clínica foram consideradas por informação em questionário. Os critérios de inclusão foram gestantes entre 18 e 24 semanas, com gestação tópica, única, com feto vivo. Os Critérios de exclusão foram: gestantes portadoras de distúrbios psiquiátricos, deficiência mental e as que não eram capazes de responder ao questionário.

A dosagem dos anticorpos antifosfolipídeos foi realizada no Laboratório de Imunotoxicidade do Hemocentro da Unicamp, através do método ELISA (SBA, Sigma B-2771). A dosagem da β ₂-glicoproteína I foi realizada pelo mesmo processo, porém no momento de plaquear adicionou-se no lugar de soro bovino, a albumina sérica bovina (BSA, Sigma-A2153). A determinação do anticoagulante lúpico foi realizada segundo padronização do Comitê Científico e de Padronização da Sociedade Internacional de

Trombose e Hemostasia.^{13, 14} O kit utilizado foi da Organon Teknika, o *ViperquikTM LA-Test* e o *ViperTM LA-Check*.

O anticorpo anticardiolipina foi expresso em unidades MPL (IgM) e GPL (IgG). Valores entre 10 e 20 unidades foram considerados fracamente positivos. Valores entre 20 e 40 unidades considerados moderadamente positivos e os acima de 40 unidades fortemente positivos. Como padrão ouro utilizou-se os títulos moderadamente e fortemente positivos.

Os resultados do anticorpo anti- β_2 -gp 1 são apresentados em U/mL e positivos quando maiores ou iguais que 9U/mL.

As variáveis contínuas foram descritas através de média, desvio padrão e mediana. As variáveis categóricas através de frequência simples e percentual. As comparações das variáveis categóricas foram feitas com o teste do qui-quadrado (X^2) ou teste exato de Fisher caso os pressupostos do primeiro não fossem atendidos. Foi adotado um nível de significância de 5%. Foi ainda medido o risco relativo para as variáveis preditoras em relação às complicações perinatais.

O estudo teve aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Os dados foram digitados no Excel[®] e o programa utilizado para análise estatística foi o SPSS[®], versão 15.0.

Resultados

Foram avaliadas 382 gestantes entre 18 e 24 semanas, com média de idade de 26,6 ($\pm$ 6,3 anos). A mediana das gestações, partos e abortos foram, respectivamente, 2, 1 e 0. Quanto aos grupos étnicos, 45,8% se declararam como sendo da cor branca, 13,5% preta, 40,4% parda e 0,3% amarela.

Na população estudada, houve uma positividade de 14,2% dos anticorpos e 33,5% de história prévia de complicações relacionadas à SAF. Foi encontrada positividade da aCL de 6,2 % IgG, 6,7% IgM, 2,3% do AL, 4,7% do β 2-gp-I IgG e 4,4% do IgM.

Na avaliação dos antecedentes obstétricos com os anticorpos antifosfolídeos não se encontrou nenhuma associação significativa, considerando os anticorpos individualmente ou em conjunto, como demonstrado na tabela 1.

Na análise do livedo reticular e presença dos anticorpos antifosfolídeos, houve positividade de pelo menos um anticorpo em 14,8% das gestantes com livedo e 14,3% nas gestantes que nunca apresentaram essa alteração cutânea ($p=1,0$).

A tabela 2 apresenta os resultados de associações entre os antecedentes mórbitos e AAF com os resultados obstétricos e perinatais. Quando cruzadas as informações da presença dos anticorpos e os antecedentes relacionados à SAF não houve significância estatística. O mesmo ocorreu quando analisados em conjunto os antecedentes com os anticorpos para o desfecho obstétrico e perinatal. A análise estatística não foi possível quando avaliados os seguintes anticorpos: Anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e anti- β 2 gpI IgM e IgG com alguns antecedentes e resultados perinatais.

Tabela 1. Associação dos antecedentes obstétricos e evento trombótico com os anticorpos antifosfolípeos.

Antecedentes	Anticorpos Antifosfolípeos					
	Razão de Prevalência					Pelo menos um anticorpo n=382
	Anticardiolipina n=382		Anti-β2 glicoproteína I n=382		Anticoagulante Lúpico n=137	
	IgM	IgG	IgM	IgG		
AER	1,05 [0,15-7,21]	-	-	-	-	0,48 [0,07-3,20]
Parto < 37 sem	1,44 [0,57-3,67]	1,59 [0,62-4,10]	2,53 [0,92-6,89]	2,33 [0,86-6,29]	1,22 [0,26-5,53]	1,35 [0,72-2,51]
DPP	-	2,08 [0,53-8,08]	3,05 [0,76-12,2]	2,85 [0,71-11,3]	-	0,86 [0,23-3,23]
Peso <2.500g	1,44 [0,57-3,67]	1,60 [0,62-4,10]	1,86 [0,63-5,52]	1,73 [0,59-5,07]	1,34 [0,29-6,08]	1,35 [0,72-2,51]
Óbito Fetal	1,75 [0,73-4,15]	1,53 [0,59-3,93]	1,79 [0,60-5,29]	1,66 [0,56-4,87]	1,94 [0,51-7,30]	1,62 [0,91-2,88]
E. Trombótico	-	1,61 [0,24-10,8]	2,33 [0,34-15,9]	2,19 [0,32-14,9]	-	0,69 [0,10-4,50]
Pressão <34 sem	0,90 [0,28-2,90]	0,63 [0,15-2,60]	0,43 [0,059-3,2]	0,40 [0,056-3,0]	1,22 [0,26-5,53]	1,01 [0,48-2,11]
Um antecedente	1,06 [0,48-2,31]	1,43 [0,65-3,13]	1,78 [0,70-4,51]	1,60 [0,65-3,97]	1,11 [0,31-3,99]	1,24 [0,75-2,04]

AER=Aborto Espontâneo Recorrente

Parto < 37 sem= Antecedente de parto antes das 37 semanas em gestação anterior

DPP= Descolamento Prematuro da Placenta

Peso<2.500g= Filho anterior com peso ao nascimento abaixo de 2.500g

E. trombótico= Evento Trombótico inclui infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral e tromboembolismo pulmonar.

Pressão <34 sem= Antecedente de elevação da pressão arterial antes das 34 semanas de gestação

Um antecedente= pelo menos um dos antecedentes estudados

- não foi possível realizar análise estatística devido à baixa frequência do evento

Tabela 2. Associação dos anticorpos antifosfolipídeos com antecedentes obstétricos e evento trombótico e os resultados obstétricos e perinatais

AAF e antecedente	Resultado Obstétrico e Perinatal – Risco Relativo [IC95%]				
	Peso < 2.500g	Apgar 5'<7	Parto < 37 sem	Pré-eclâmpsia	>1 complicação
AER	-	2,14 [0,31-14,5]	-	7,04 [2,45-20,2]	1,53 [0,72-3,24]
Parto < 37 sem	1,80 [0,92-3,51]	2,04 [0,69-6,02]	1,2° [0,53-2,71]	0,80 [0,17-3,64]	1,21 [0,77-1,91]
DPP	1,08 [0,29-4,05]	2,90 [0,73-11,5]	0,57 [0,08-3,89]	1,29 [0,18-10,7]	0,71 [0,25-1,98]
Peso <2.500g	2,35 [1,27-4,35]	2,78 [1,01-7,60]	1,72 [0,84-3,50]	1,30 [0,39-4,35]	1,63 [1,10-2,40]
Óbito Fetal	1,70 [0,87-3,33]	1,33 [0,39-4,50]	1,14 [0,50-2,58]	1,27 [0,38-4,24]	1,28 [0,82-1,98]
Evento trombótico	2,64 [1,00-7,00]	-	1,87 [0,53-6,61]	-	1,13 [0,44-2,90]
Pressão <34 sem	1,09 [0,49-2,45]	0,87 [0,20-3,70]	0,97 [0,40-2,36]	2,53 [0,94-6,84]	1,12 [0,70-1,79]
Um antecedente	1,29 [0,72-2,32]	0,86 [0,30-2,42]	0,93 [0,49-1,78]	1,71 [0,68-4,32]	1,11 [0,78-1,60]
Parto < 37 sem e ACL IgM	1,91 [0,34-10,6]	-	2,13 [0,38-11,9]	-	0,85 [0,15-4,69]
Peso <2.500g e ACL IgM	1,91 [0,34-10,6]	-	2,13 [0,38-11,9]	-	0,85 [0,15-4,69]
Óbito Fetal e ACL IgM	1,91 [0,34-10,6]	-	2,31 [0,38-11,9]	-	0,85 [0,15-4,69]
Pressão <34 sem e ACL IgM	2,55 [0,50-13,0]	-	2,85 [0,56-14,5]	-	1,14 [0,22-5,70]
Um antecedente e ACL IgM	1,26 [0,20-7,77]	-	1,38 [0,22-8,47]	-	0,56 [0,09-3,37]
Parto < 37 sem e ACL IgG	-	-	-	-	0,85 [0,15-4,69]
Peso <2.500g e ACL IgG	-	-	-	-	0,85 [0,15-4,69]
Parto < 37 sem e anti-β2gpI IgM	-	-	-	-	0,85 [0,15-4,69]
Peso <2.500g e anti-β2gpI IgM	-	-	-	-	1,14 [0,22-5,70]
Um antecedente e anti-β2gpI IgM	-	-	-	-	0,56 [0,09-3,40]
Parto < 37 sem e anti-β2gpI IgG	-	-	-	-	0,85 [0,15-4,69]
Peso <2.500g e anti-β2gpI IgG	-	-	-	-	1,14 [0,22-5,70]
Um antecedente e anti-β2gpI IgG	-	-	-	-	0,56 [0,09-3,40]
Parto < 37 sem e pelo menos um AAF	0,94 [0,14-6,03]	-	1,05 [0,16-6,76]	-	0,85 [0,25-2,86]
Peso <2.500g e pelo menos um AAF	0,94 [0,14-6,03]	-	1,05 [0,16-6,76]	-	0,85 [0,25-2,86]
Óbito Fetal e pelo menos um AAF	0,83 [0,12-5,42]	-	0,93 [0,14-6,07]	-	0,37 [0,05-2,38]
Pressão <34 sem e pelo menos um AAF	1,26 [0,20-7,75]	-	1,41 [0,23-8,69]	-	0,56 [0,09-3,40]
Um antecedente e pelo menos um AAF	0,45 [0,06-3,12]	-	0,51 [0,07-3,50]	-	0,41 [0,11-1,53]
Pelo menos um AAF	1,39 [0,68-2,82]	0,80 [0,18-3,41]	1,59 [0,77-3,28]	1,72 [0,58-5,06]	1,13 [0,71-1,79]

N=382. Obs: Não foi possível realizar a análise do Anticoagulante Lúpico, Anticardiolipina IgG e da anti-β2 glicoproteína 1 IgM e IgG quando associado com alguns antecedentes para a análise dos resultados perinatais, pela sua baixa frequência.

n=305 gestantes para Anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I.

n= 137 gestantes para Anticoagulante lúpico.

AER=Aborto Espontâneo Recorrente

AAF= anticorpo antifosfolipídeo

Parto < 37 sem= Antecedente de parto antes das 37 semanas em gestação anterior

DPP= Descolamento Prematuro da Placenta

Peso<2.500g= Filho anterior com peso ao nascimento abaixo de 2.500g

Pressão <34 sem= Antecedente de elevação da pressão arterial antes das 34 semanas de gestação

Um antecedente= pelo menos um dos antecedentes estudados

>1complicação= pelo menos uma complicação. - não foi possível realizar análise estatística devido à baixa frequência do evento

Discussão

Este estudo não identificou correlação entre a positividade de antecedentes mórbidos e de anticorpos antifosfolipídeos com os resultados obstétricos e/ou perinatais.

Há na literatura fortes indícios da associação dos anticorpos antifosfolipídeos e desfechos gestacionais adversos, porém faltam estudos que avaliem a utilização dos critérios de Sapporo (presença dos AAF associados com antecedentes) como preditores das complicações obstétricas e perinatais.^{15, 16} Não foi encontrada associação dos antecedentes mórbidos com os anticorpos. Estes dados estão de acordo com a literatura em relação à baixa prevalência dos antecedentes relacionados à SAF e dos AAF em gestantes.¹⁵ Não foram encontradas correlações estatisticamente significantes quando avaliadas as associações dos antecedentes, dos AAF e dos resultados obstétricos e perinatais. Existe uma lacuna na literatura mundial na avaliação da associação dos antecedentes mórbidos relacionados à SAF com a presença dos AAF e desfechos adversos.^{2, 3}

Este trabalho tem uma limitação devido ao número reduzido de casos para uma coorte, como também um número pequeno de casos com dosagem sérica do anticoagulante lúpico. Houve dificuldade na realização dos testes de identificação do anticoagulante lúpico por problemas técnicos relativos ao armazenamento prolongado em condições inadequadas para o tempo, inviabilizando seu estudo. Foram estudados 137 casos e apenas 2,3% desses apresentavam positividade para esse anticorpo. Devido às dificuldades técnicas foi então decidido pelos pesquisadores realizar a dosagem dos anticorpos anticardiolipina IgM, IgG e anti- β 2glicoproteína IgM e IgG e interromper a dosagem do AL. Outra limitação dessa pesquisa foi a perda de dados em 21,2% dos

casos de gestantes que não deram à luz no hospital de estudo, impossibilitando sua localização posterior.

Comparando os resultados desta pesquisa com a literatura existem semelhanças em relação ao estudo TREATS que apresentou diferentes prevalências dos anticorpos antifosfolipídeos dependendo do desfecho estudado ¹⁵. Na avaliação da RCIU e do DPP não houve diferença estatística entre a presença dos anticorpos. Quando os autores avaliaram as gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia, não houve diferença estatística naquelas com AL positivos. Houve risco maior de perda fetal abaixo de 24 semanas na presença do AL e da aCL. Em nosso estudo, 56 gestantes relataram histórico de óbito fetal a partir da 10ª semana em gestações anteriores correspondendo a 14,5%, porém este antecedente isoladamente ou em associação com os AAF não foi preditor de nenhuma das complicações estudadas, assim como o óbito fetal não prediz a presença de nenhum dos AAF estudados.

A prevalência dessas complicações graves é rara na população geral e para definir a sua real associação com os AAF e os resultados obstétricos/perinatais necessitam-se de estudos prospectivos com casuísticas maiores, porém seu custo ainda é proibitivo para os padrões de financiamento de pesquisa brasileiros. Discute-se ainda se é custo-efetivo esse investimento, já que o benefício para a população geral é muito baixo.

A dosagem universal dos AAF ainda será tema de outras pesquisas ¹⁷, mas atualmente essa conduta não se justifica pelo alto custo e por faltar evidência científica. Não há comprovação ainda se os critérios de Sapporo devem ser usados para todas as populações. No presente estudo os antecedentes mórbidos definidos no critério não foram capazes de predizer a presença dos AAF.

Conclusão

Os antecedentes mórbidos relacionados à Síndrome Antifosfolípide não foram preditores da presença dos anticorpos antifosfolipídeos, assim como a associação dos antecedentes com os anticorpos não se associaram com o desfecho obstétrico/perinatal.

Agradecimentos

Agradecemos ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (FAEPEX), à Pós-Graduação da Unicamp e à Fundação de Medicina Fetal de Londres pelo financiamento desta pesquisa.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-Natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual Técnico. 2005.
2. Wilson AW, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (Report of an International Workshop-Sapporo-Japan). *Arthritis and Rheumatism*. 1999; 42: 1309-11.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4: 295–306.
4. Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid Antibodies. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 5th ed. DJ. Wallace & BH Hahn (editores) Williams & Wilkins; 1996. 471- 91.
5. Kaneria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47: 665-7.
6. Cecatti JG, Aquino MMA, Tintori EM, Yela D, Queiroz MLS. Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. *RBGO*. 2000; 22(2): 101-6.
7. Couto E. Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis. Campinas, 2001. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas)

8. Costa OLN, Brandão C, Silva MMR, Pimentel KS, Santiago MB: Anticorpos Antifosfolípeos em Mulheres com Antecedentes de Perdas Gestacionais: Estudo Caso-Controle. *Rev Bras Reumatol*. 2005; 45 (3): 119-23.
9. Conz PA, Catalano C. Pathogenesis of pre-eclampsia. *G Ital Nefrol*. 2003; 20 (1): 15-22.
10. Hague WM, Dekker GA. Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2): 197-210.
11. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. Health Technology Assessment. 2006; 10 (11).
12. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresmini>
[mos/conceitos.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresmini) [11 October 2008].
13. Harris EN, Phil M, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med*. 1996; 146: 2153-6.
14. Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S: Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Trombose Research*. 2003; 108, 263-71.
15. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO et al. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *British Journal of Haematology*. 2005; 132, 171–196.

16. Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML et al.
Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent: the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemost.* 1999; 81: 891-899.
17. Merriman, L, Greaves, M.: Approach Testing for thrombophilia: an evidence-based. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 699-704.

3.3. Artigo 3

Em 07/11/2008 13:32, jperinatology@jhmi.edu escreveu:

7th Nov 2008

Dear Prof. Sarno:

Title: Association between uterine artery Doppler & perinatal outcome in a cohort of low risk pregnant women.

Corresponding Author: Prof. Sarno

Your manuscript has been received and is currently being reviewed by the Editorial Board. You will be notified as soon as this process is completed.

Your manuscript has been allocated the number 08-504. Please refer to the manuscript number cited above when making inquiries.

Sincerely,

Edward E. Lawson, MD
Editor-in-Chief
Journal of Perinatology
JHMI - Division of Neonatology
600 N. Wolfe Street, Nelson 2-133
Baltimore, MD 21287-0005

JPER - This email has been sent through the NPG Manuscript Tracking System
NY-610A-NPG&MTS

Association between uterine artery Doppler, medical history of obstetric/perinatal complications and obstetric/perinatal outcome in a group of pregnant women

Running Title: Uterine artery Doppler, medical history and perinatal outcome

Manoel A. Sarno ^{1,3}, Egle Couto ², Márcia San Juan Derktigil ¹, Emílio Marussi ², Isabela Nelly Machado ², Kleber Pimentel ⁴, Ricardo Barini ²

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil.

¹- MD, Postgraduate Student, State University of Campinas (Unicamp)

²- MD, PhD, University of Campinas (Unicamp)

³- MD, Assistant Professor, Federal University of Bahia (UFBA)

⁴- MD, Assistant Professor, Bahia School of Medicine and Public Health (EBMSP)

Correspondence:

Ricardo Barini

Rua Alexander Fleming 101

13087-970 Campinas SP Brazil

Telephone: 55 19-35219336 Fax: 55 19-35219304

E-mail: ricardo@barini.med.br

Abstract

Objective: To evaluate the association between uterine artery Doppler (UAD)>95th percentile at 18-24 weeks, medical history and perinatal outcome. **Study Design:** A cross-sectional study nested in a cohort. **Results:** A total of 385 women were evaluated in the cross-sectional study and 305 were followed-up. Women who had delivered an infant <2.500g were 4.0 times more likely [95%CI:1.16-13.7] to have UAD>95th percentile, while women with a history of high blood pressure <34th week were 4.68 times [95%CI:1.37-15.9] more likely. When UAD was >95th percentile, 5th minute-Apgar score was 5.19 times more likely [95%CI:1.41-19.1] to be <7 and birthweight was 6.94 times more likely [95%CI:4.31-11.1] to be <2.500g. When UAD>95th percentile was associated with one prior complication, the woman was 6.61 times [95%CI:3.46-12.6] more likely to deliver prematurely. **Conclusions:** A significant correlation was found between past complications and UAD>95th percentile. UAD>95th percentile was significantly associated with perinatal outcome.

Key words: Ultrasonography; obstetric outcome; perinatal outcome; perinatal care.

Introduction

Adverse gestational/perinatal outcomes such as fetal death, preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR) or abnormalities in umbilical artery Doppler affect 8% of pregnant women and appear to be indicative of a greater propensity to develop complications in future pregnancies.¹

Endothelial cell dysfunction, coagulation activation, fibrin deposits and fibrin degradation products lead to placental thrombosis. Findings from previous studies in which morbidities such as gestational loss after 20 weeks of pregnancy, severe preeclampsia and IUGR were evaluated have suggested that these factors may play an important role in the development of obstetric complications¹. Abnormal placentation occurs secondary to inadequate trophoblastic invasion, resulting in placental ischemia. In preeclampsia and IUGR, there is inadequate invasion and reduced placental perfusion followed by ischemia, a reduction in the caliber of the spiral arteries and increased resistance.

Uterine artery Doppler is currently being used to predict preeclampsia. When associated with biochemical markers it appears to improve the sensitivity of detection. Such markers include pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), maternal serum inhibin-A, β -hCG and alpha-fetoprotein (AFP). A decrease in PAPP-A levels during the first trimester, between the 11th and the 13th weeks of pregnancy, an increase in the resistance indexes of the uterine arteries during the second trimester, between the 22nd and 24th weeks, and a medical history of obstetric/perinatal complications may constitute the best predictors of preeclampsia.²

Uterine artery Doppler evaluation carried out early in pregnancy is being studied as a means of identifying patients at risk of developing obstetric complications.^{3,4,5} To evaluate uteroplacental flow, the scan is generally carried out between 18 and 24 weeks

of pregnancy. Measurements of pulsatility and resistance indexes and the presence of uterine artery diastolic notch may be predictive of preeclampsia and IUGR.^{6,7,8,9} Therefore, uterine artery Doppler assessment associated with a medical history of obstetric/perinatal complications may play an important role in identifying pregnant women at a high risk of adverse perinatal outcomes.¹⁰

The objective of the present study was to evaluate the association between uterine artery Doppler, medical history and perinatal outcome in a group of pregnant women receiving care at outpatient clinics in university teaching hospitals.

Methods

This was a cross-sectional nested in a cohort study based on a sample of pregnant women receiving care at the Women's Integrated Healthcare Center (CAISM) and at the outpatient unit of the University of Campinas (Unicamp) between January 2004 and May 2005. Uterine artery Doppler (pulsatility indexes above the 95th percentile)¹¹, carried out between 18 and 24 weeks of pregnancy, were analyzed, and a medical history of obstetric/perinatal complications including recurrent miscarriage, fetal death after at least ten weeks of pregnancy, preeclampsia at less than 34 weeks, placental abruption, premature delivery at less than 37 weeks, birthweight < 2.500g and thrombotic events (acute myocardial infarction, stroke and venous thromboembolism) constituted the independent variables.

The dependent variables analyzed were: gestational age at delivery (expressed as weeks and days from the date of the last menstrual period and confirmed by second trimester ultrasonography), birthweight (classified as low when < 2.500g and as IUGR when below the 10th percentile), 5th minute-Apgar score (classified as low when < 7),

prematurity (< 37 weeks), preeclampsia (arterial blood pressure $\geq 140 \times 90$ mmHg and proteinuria) and fetal death.

Women at 18-24 weeks of a pregnancy with a single, live fetus were eligible for inclusion. Patients were excluded from the study if they were lost to follow-up during prenatal care, when data related to their delivery were unavailable or if they had some form of psychiatric or intellectual impairment believed to affect their ability to respond to the questionnaire.

Ultrasonography was performed at the Ultrasound Department of CAISM/Unicamp using a Toshiba Doppler scanner, model SSA 700-A (Toshiba, Tokyo, Japan) with a multifrequency convex transducer. The Doppler was calibrated with a 100 Hz filter and gain was established as one point below saturation. The scan was carried out abdominally. The uterine arteries were scanned using color Doppler at the point at which they cross the external iliac vessels. Peak systolic and diastolic blood flow velocities were measured when a spectrum of at least four homogenic cycles was obtained. Pulsatility index (PI) was calculated using Gosling's formula [$PI = (PSV - EVD)/V_{mean}$]. Values above the 95th percentile for each gestational age were considered abnormal.¹¹

The SPSS[®] statistical software package, version 15.0 was used to enter the data into a database and to perform statistical analysis. Continuous variables were expressed as means, standard deviations and medians, and categorical variables as simple frequencies and percentages. Relative risks were calculated to evaluate perinatal/obstetric outcomes. Comparisons between the categorical variables were evaluated using the chi-square test or Fisher's exact test, as applicable. Statistical significance was defined at 5%.

The study was approved by the Internal Review Board of the School of Medical Sciences, Unicamp.

Results

A total of 385 eligible pregnant women between 18 and 24 weeks of pregnancy were included in the study. Data on delivery were available in 305 of these cases. The mean age of the patients was 26.6 ($\pm$ 6.3 years); 45.8% of patients considered themselves to be white and 13.5% black, while 40.5% described themselves as being of mixed race. Ten of the 385 women included in the study (2.6%) were found to have a mean uterine artery pulsatility index above the 95th percentile for each gestational age, while 33.5% (129/385) had a medical history of morbidity and 29.5% (90/305) had some gestational/perinatal complication.

In the analysis of the 385 pregnant women, a medical history of obstetric/perinatal complications was positively associated with a PI above the 95th percentile, as shown in Table 1.

A significant relationship was found between PI above the 95th percentile either alone or in association with certain clinical variables and each perinatal/obstetric complication (Table 2).

The median birthweight of infants delivered to women with a PI above the 95th percentile and a medical history of at least one perinatal/obstetric complication was 1107 grams (range 60 – 3045 grams), while the median birthweight of infants delivered to women with a normal PI and no history of any complication was 3205 grams (range 200 – 4555 grams) ($p=0.007$).

Discussion

In the present study, correlations were found between medical history and PI above the 95th percentile, suggesting that women who have a history of prior obstetric or perinatal complications are more likely to have abnormal uterine artery Doppler findings.

In a recent literature review carried out in PUBMED, no study was found in which medical history was used to predict abnormal Doppler. However, this information would be significantly useful in countries in which it is impossible to screen all pregnant women using uterine artery Doppler due to the elevated cost of this screening procedure. In countries with limited financial resources, women with a history of obstetric/perinatal complications such as low birthweight or high blood pressure could be selected for Doppler evaluation.

In this study, a significant correlation was found between PI above the 95th percentile and obstetric and perinatal complications including low birthweight and delivery at less than 37 weeks of pregnancy. The number of women who developed preeclampsia, however, was too small to show any statistically significant association. When PI above the 95th percentile was associated with a medical history of obstetric/perinatal complications, the same outcomes were statistically significant and there was no increase in the relative risk.

An association has been shown in the literature between uterine artery Doppler and perinatal outcome. Since these events are rare in the general population, a large number of pregnant women would have to be evaluated to detect those that will go on to develop preeclampsia and IUGR. Since no primary prophylactic actions are effective for these complications, the usefulness of this screening model is questionable.

There is an important limitation to the present study in that the data on delivery were missing in 21% of cases. The investigators had difficulty to obtaining this

information from the women who did not deliver their babies in the teaching hospital in which this study was conducted.

It is also important to mention some issues regarding screening for preeclampsia. Although placental dysfunction may be identified by uterine artery Doppler during pregnancy, prophylactic interventions appear to offer no benefit to patients in whom uterine artery Doppler detects an increase in PI, principally when delivery occurs prior to 32 weeks of pregnancy. The cost-effectiveness of Doppler assessment in these cases has been under debate.^{4, 5, 6, 8, 10, 12}

Yu *et al.* (2005)¹⁰ constructed an integrated statistical model of logistic regression using data from low-risk pregnant women to predict preeclampsia in the United Kingdom. Evaluation of maternal risk factors in addition to uterine artery Doppler was able to successfully predict the occurrence of preeclampsia, confirming the usefulness of this procedure as a diagnostic test. Universal screening has also been proposed by Cnossen *et al.* (2008),¹² who recommended that, in locations where Doppler evaluation is readily accessible, it should be performed; however, in places where access is difficult, this practice becomes unviable. Few pregnant women do, in fact, evolve to preeclampsia. Two percent of pregnant women in England and almost 10% in Brazil will develop preeclampsia. Based on the findings of the present study in which 5.6% of patients developed preeclampsia, uterine artery Doppler revealed a mean PI above the 95th percentile in only one case. It is, therefore, reasonable to conclude that the number of ultrasound scans required to identify these patients does not justify the cost in countries with severe budgetary problems such as Brazil.

Despite all the efforts made up to the present time, more extensive studies are still required to determine the optimal strategy for the prediction and prevention of

preeclampsia, fetal death, prematurity, low birth weight and intrauterine growth restriction in pregnant women. Doppler scanning is a specialized exam that requires specific equipment and a specialist well-trained in the technique. In developing countries, the cost of performing this exam in all pregnant women to detect a small number of cases of preeclampsia and other obstetric complications is unjustified.

In conclusion, a significant correlation was found in this study between a medical history of delivering a child with birthweight < 2.500g or developing high blood pressure before 34 weeks of pregnancy and increased impedance of the uterine arteries. A significant association was also found between increased impedance of the uterine arteries associated with a medical history and certain perinatal complications such as delivering an infant with a 5th minute Apgar score <7, birthweight < 2.500g, delivery prior to 37 weeks and at least one obstetric complication. No statistically significant relationship was found between increased impedance of the uterine arteries and preeclampsia.

Acknowledgements:

This study was supported by a grant from the *Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão* (FAEPEX) through funding from the postgraduate program of the University of Campinas (Unicamp) and the Fetal Medicine Foundation (FMF) of London.

References

1. Hossain N, Paidas MJ. Adverse pregnancy outcome, the uteroplacental interface, and preventive strategies. *Semin Perinatol* 2007;31:208-12.
2. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
3. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:265-70.
4. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
5. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-6.
6. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
7. 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.

8. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.
9. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Perrino S, Celentano C, Bellati U. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. *J Perinat Med* 1997;25:133-8.
10. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429-36.
11. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6 (1-2): 58-64.
12. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, *et al.* Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis *CMAJ* 2008;178:701-11.

Table Legends:

- 1) Association between medical history of obstetric/perinatal complications and uterine artery Doppler pulsatility index above the 95th percentile.
- 2) Association between uterine artery Doppler pulsatility index above the 95th percentile, medical history of obstetric/perinatal complications and obstetric/perinatal outcome.

Table 1.

Medical history	PI above the 95 th percentile				
	Yes		No		PR
	n/N	%	n/N	%	
Recurrent miscarriage	0/14	0	10/371	2.7	-
Delivery at less than 37 weeks	3/55	5.5	7/330	2.1	2.57 [0.68-9.64]
Placental abruption	1/16	6.3	9/369	2.4	2.56 [0.34-19.0]
Birthweight < 2.500g	4/55	7.3	6/330	1.8	4.00 [1.16-13.7]
Fetal death	3/56	5.4	7/329	2.1	2.51 [0.67-9.44]
Thrombotic event	1/10	10	9/375	2.4	4.16 [0.58-29.9]
Elevated blood pressure before 34 weeks	4/48	8.3	6/337	1.8	4.68 [1.37-15.9]
Medical history of at least one complication	4/129	3.1	6/256	2.3	1.32 [0.38-4.60]

N= 385. PI95th= Pulsatility Index of uterine artery Doppler above the 95th percentile. PR= Prevalence Ratio

Table 2. Association between uterine artery Doppler, medical history and obstetric/perinatal complications

PI above the 95th percentile and medical history	Obstetric and perinatal outcomes Relative Risk [95% CI]				
	Preeclampsia	Apgar 5' <7	Birthweight < 2.500g	Delivery <37weeks	At least one complication
PI>95 th	2.05 [0.30-13.8]	5.19 [1.41-19.1]	6.94 [4.31-11.1]	5.12 [2.62-10.0]	2.77 [1.87-4.11]
PI>95 th and delivery < 37 weeks	-	6.57 [1.23-35.1]	5.26 [2.24-12.3]	5.73 [2.42-13.5]	2.28 [1.00-5.19]
PI>95 th and fetal death	-	6.55 [1.22-34.9]	5.38 [2.29-12.6]	5.71 [2.42-13.4]	2.30 [1.01-5.23]
PI>95 th and birthweight <2.500g	4.70 [0.80-27.4]	4.91 [0.84-28.7]	6.06 [3.19-11.5]	6.61 [3.46-12.6]	2.59 [1.43-4.69]
PI>95 th and preeclampsia	4.65 [0.79-27.1]	5.21 [0.88-30.6]	6.30 [3.32-12.0]	6.75 [3.52-12.9]	2.62 [1.45-4.76]
PI>95 th and at least one past complication	4.70 [0.80-27.4]	4.91 [0.84-28.7]	6.06 [3.19-11.5]	6.61 [3.46-12.6]	2.59 [1.43-4.69]

N= 305. PI95th= Pulsatility index of uterine artery Doppler above the 95th percentile

3.4. Artigo 4

Em 13/01/2009 23:52, **International Journal of Gynecology & Obstetrics** escreveu:

01-14-2009

Manoel Sarno, M.D.
Professor
Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana
Universidade Federal da Bahia
Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana
Rua Calara Nunes, 602, ap 1401 Pituba
Salvador, Bahia 41810425
BRAZIL

manoelsarno@uol.com.br

Dear Prof. Sarno:

We are pleased to acknowledge receipt of the following manuscript:

Uterine artery Doppler and medical history: association with antiphospholipid antibodies.

It has been forwarded for early review and consideration for publication in the International Journal of Gynecology and Obstetrics. When the editorial review is completed we shall inform you of our decision.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ijg/>.

Your manuscript will be given a reference number shortly.

We appreciate the opportunity to review this manuscript.

Sincerely,

Editorial Office
International Journal of Gynecology and Obstetrics

Uterine artery Doppler and medical history: association with antiphospholipid antibodies.

Manoel A. Sarno ^{1,3}, Egle Couto ², Márcia San Juan Derktigil ¹, Emílio Marussi ², Kleber Pimentel ⁴ and Ricardo Barini ²

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas, São Paulo, Brazil.

¹ MD, Postgraduate Student, University of Campinas (Unicamp)

² MD, PhD, University of Campinas (Unicamp)

³ MD, Assistant Professor, Federal University of Bahia (UFBA)

⁴ MD, Assistant Professor, Bahia School of Medicine and Public Health (EBMSP).

***Word Count: 1878**

Correspondence:

Ricardo Barini

Rua Alexander Fleming 101

13087-970 Campinas, São Paulo, Brazil

Telephone: 55-19-35219336; Fax: 55-19-35219304

E-mail: ricardo@barini.med.br

Key Words: antiphospholipid antibodies, ultrasonography, perinatal outcome, pregnancy.

Synopsis: No correlation was found between a medical history of obstetric/ perinatal complications, uterine artery Doppler and antiphospholipid antibodies in a group of pregnant women.

Abstract

Objective: To evaluate the association between uterine artery Doppler associated or not with medical history of obstetric/perinatal complications, and the presence of antiphospholipid antibodies (APA) in a group of pregnant women. **Methods:** A cross-sectional study was performed to analyze the association between prior obstetric/perinatal complications (fetal death, preeclampsia, recurrent miscarriage, low birthweight and thrombotic events), uterine artery Doppler mean pulsatility index above the 95th percentile (PI>95 percentile) and APA (lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein I). **Results:** A total of 383 pregnant women aged 26.6 ± 6.3 years (mean $\pm$ standard deviation) were included. No correlation was found when women with PI>95th percentile and at least one APA were compared to women with normal Doppler and negativity for APA (11.1% vs. 14.4%; prevalence ratio [PR]= 0.77 [95%CI:0.11-4.96]). The PR of APA positivity in the group with PI>95th percentile and at least one past complication was 1.75 [95%CI: 0.31-9.75]. **Conclusion:** No correlations were found between mean uterine artery Doppler PI above the 95th percentile, the presence of any prior obstetric/perinatal complication, and the presence of antiphospholipid antibodies.

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined as the presence of vascular thrombosis or obstetric morbidity, including fetal death, recurrent spontaneous abortion (RSA) or delivery prior to 34 weeks due to severe preeclampsia or placental insufficiency, associated with the presence of medium to high titers of lupus anticoagulant (LA) or β_2 -glycoprotein-dependent anticardiolipin antibodies (aCL) measured at a minimum interval of 12 weeks [1,2].

Antiphospholipid antibodies (APA) are immunoglobulins directed against membrane phospholipids such as cardiolipin, phosphatidylinositol, phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol, phosphatidylserine, phosphatidylcholine and phosphatidic acid [3]. LA is an acquired immunoglobulin that interferes in vitro with phospholipid-dependent coagulation tests. The prevalence of antiphospholipid antibodies varies in normal pregnancies [4] and the presence of antibodies alone is not indicative of future antiphospholipid antibody syndrome-related complication. The predictive value of APA testing for the identification of those women who will go on to have complications is currently unknown. There are other coexisting factors that may correlate with perinatal outcome, such as: β_2 -glycoprotein I (β_2 -GP-I), annexin V, prothrombin, protein C, protein S, factor H, complement 4 (C4), kininogen, factor XI and prekallikrein [3,5,6].

Detection of aCL in the absence of anti- β_2 -GP-I does not appear to be correlated with thromboembolic events and it has been reported that measuring only anti- β_2 -GP-I may not be predictive of APS-related morbidity [6,7].

The presence of antiphospholipid antibodies is diagnosed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); however routine measurement is not recommended [5]. In accordance with the criteria proposed in the 1999 Sapporo Consensus, measurement

is currently indicated only for pregnant women with a previous history of obstetric complications [8].

The diagnostic criteria for APS established in the Sapporo Consensus were validated by Lockshin et al. in 2000 [8]. These criteria provided good sensitivity (71%) and excellent specificity (98%) for the accurate diagnosis of APS. In the cases that resulted in false-negatives, the women concerned were found to have a previous history of thrombocytopenia, livedo reticularis, low or negative IgG anticardiolipin titers or the presence of IgA anticardiolipin or anti- β 2-GPI. Previous obstetric morbidities were not appropriately evaluated due to the few women who had had three or more previous pregnancies.

These adverse events during pregnancy are associated with placental insufficiency and inadequate trophoblast invasion. There is controversy in the literature regarding whether anticoagulant prophylaxis is necessary in pregnant women who test positive for antiphospholipid antibodies but who have no history of morbidity. Preventive strategies include aspirin, low-molecular-weight heparin, calcium and antioxidants [9]. Despite this evidence, studies with larger sample sizes still need to be carried out to determine the most adequate strategy for the prevention of severe preeclampsia, fetal death, prematurity, low birthweight, intrauterine growth restriction (IUGR) and recurrent spontaneous abortion (RSA), as well as to determine the association between the presence of antiphospholipid antibodies and obstetric complications and perinatal outcome.

Material and Methods

A cross-sectional study was carried out to analyze the association of a medical history of obstetric/perinatal complications, uterine artery Doppler pulsatility index above the 95th percentile (PI>95th percentile) and APA. The study population consisted of a sample of pregnant women receiving care at Unicamp between January 2004 and December 2004. The following APA were measured: IgG and IgM anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant (confirmatory test following screening) and IgG and IgM anti- β 2-gp-I. Data on the patients' clinical history were collected using a questionnaire. The variables evaluated were: age, parity, gestational age calculated from the date of last menstruation and confirmed by obstetric ultrasonography, skin color, body mass index, smoking habits, a history of three spontaneous miscarriages, intrauterine growth restriction, delivery before 37 weeks, placental abruption, oligohydramnios, having delivered a child with birthweight below 2.500g, fetal death after at least 10 weeks of pregnancy, high blood pressure before 34 weeks of pregnancy, lupus, kidney failure, venous thromboembolism, stroke, myocardial infarction, valvulopathy, thrombocytopenia, livedo reticularis (identified by the patients after being shown a photograph of the condition) and severe headache. All the clinical data were obtained from the patients' responses to the questionnaire. Inclusion criteria consisted of women at 18-24 weeks of a single, topical pregnancy with a live fetus. Women with psychiatric problems or intellectual impairment believed to affect their ability to respond to the questionnaire were excluded from the study.

Measurement of aCL and anti- β 2-gpI was carried out at Unicamp's Immunotoxicity Laboratory/Hematology Unit using ELISA. Lupus anticoagulant was measured in accordance with the standards defined by the Scientific and Standardization Committee of the International Thrombosis and Hemostasia Society [10].

Anticardiolipin antibodies were expressed as MPL (IgM) and GPL (IgG) units. Values between 10 and 20 units were considered weakly positive, while values >20 and ≤ 40 units were considered moderately positive and those above 40 units were considered strongly positive. Moderately and strongly positive titers were used as the gold standard. The results of the anti- $\beta 2$ -gpI antibodies are shown as U/mL and classified as positive whenever values were ≥ 9 U/mL.

Ultrasonography was performed at the Ultrasound Department of CAISM/Unicamp using a Toshiba Doppler scanner, model SSA 700-A (Toshiba, Tokyo, Japan) with a multifrequency convex transducer. The Doppler was calibrated with a 100 Hz filter and gain was established as one point below saturation. The scan was carried out abdominally. The uterine arteries were scanned using color Doppler at the point at which they cross the external iliac vessels. Peak systolic and diastolic blood flow velocities were measured when a spectrum of at least four homogenic cycles was obtained. Pulsatility index (PI) was calculated using Gosling's formula [$PI = (PSV - EVD)/V_{mean}$]. Values above the 95th percentile for each gestational age were considered abnormal. [11] All measurements were performed by the same investigator (MS).

The continuous variables were described as means, standard deviations and medians. The categorical variables were described using simple frequencies and percentages. Comparisons of the categorical variables were made using the chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test if the prerequisites for the former were not met. Significance level was defined at 5%.

The study was approved by the Internal Review Board of the School of Medical Sciences, Unicamp. The data were entered into an Excel[®] spreadsheet and the program used for statistical analysis was SPSS[®], version 15.0.

Results

A total of 385 women at 18-24 weeks of pregnancy were included in this study performed to evaluate the existence of a correlation between a medical history of obstetric/perinatal complications with uterine artery Doppler above the 95th percentile and the presence of APA (LA, aCL and anti-β2gpI). The mean age of the patients in the study was 26.6 (±6.3 years). Of the 385 patients, 45.8% considered themselves white, 13.5% black and 40.5% of mixed race. Ten of the patients (2.6%) had mean uterine artery pulsatility index above the 95th percentile for each gestational age, 33.5% (129/385) had a medical history of obstetric/perinatal complications and 14.2% tested positive for at least one APA as follows: 6.2% for aCL IgG, 6.7% for IgM, 2.3% for AL, 4.7% for anti-β2-gp-I IgG and 4.4% for IgM. AL was evaluated in a sub-group of 137 pregnant women.

No correlation was found between PI>95th percentile and any APA either alone or in association. Likewise, no correlation was found between PI>95th percentile and a medical history of obstetric or perinatal complications with APA, as shown in Table 1.

PI>95th percentile was analyzed in association with other variables such as headache, maternal age, smoking habits and race; however, no correlation was found between any of these variables and APA.

Discussion

In the present study, no correlation was found between PI>95th percentile, a medical history of obstetric/perinatal complications and APA. The aim of this study was to identify clinical characteristics that together with Doppler assessment would represent criteria indicative of the presence of APA. This objective was not achieved; however, in

the case of those women in whom PI was above the 95th percentile and who had a history of delivery at less than 37 weeks and fetal death, the correlation with aCL IgM came very close to achieving statistical significance.

Investigation of APA is recommended by physicians for women with a positive clinical history that includes recurrent miscarriage, fetal death, severe preeclampsia with delivery at less than 34 weeks, intrauterine growth restriction or any thrombotic event, in accordance with the Sapporo Consensus [8]. Based on the present findings, APA testing is not justified in the general population of women screened by Doppler for preeclampsia in whom pulsatility index was found to be above the 95th percentile.

APA testing lacks prognostic parameters, is expensive [1,3] and requires specialized facilities [1]. However, clinical follow-up of pregnant women who test positive for these antibodies would avoid complications [9,10]. Despite the higher morbidity in the group of APA-positive women [12, 13], universal screening is not cost-effective. The “Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS)” [14] study evaluated all known types of thrombophilia and their impact on reproductive outcome. These investigators concluded that thrombophilia is detrimental to obstetric outcome; however, it is not cost-effective to screen all pregnant women.

A limitation of the present study was the investigation of AL in a small group of 137 pregnant women. The initial intention was to evaluate AL in all 385 women; however, due to the inadequate storage of plasma, this objective was not achieved. Moreover, the prevalence of AL was so low that re-collecting further samples from all patients was not justified.

Pregnant women who, despite having no previous history of obstetric or perinatal complications, go on to suffer gestational loss, develop preeclampsia, IUGR, abnormalities

in amniotic fluid or abnormalities in umbilical artery Doppler velocimetry continue to represent a medical challenge. These complications may be reduced with the use of prophylactic drugs such as heparin and aspirin [15, 16]. The challenge is to accurately identify these women. In the Sapporo Consensus, previous obstetric morbidity was not adequately evaluated due to the few cases of women who had had more than three previous pregnancies. This was also a limiting factor in the present study.

Further studies should be carried out to identify other variables that, in association with clinical data, would be capable of predicting the presence of APA. Uterine artery Doppler (alone or associated with medical history) is not useful for this purpose.

Conclusions

In the present study, no correlation was found between mean uterine artery Doppler pulsatility index above the 95th percentile, medical history of obstetric/perinatal complications and antiphospholipid antibodies.

Acknowledgements:

This study was supported by a grant from the *Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão* (FAEPEX) through funding from the postgraduate program of the University of Campinas (Unicamp) and the Fetal Medicine Foundation (FMF) of London.

References

- [1] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-1311.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 48(2):295–306.
- [3] Lockshin MD, Qamar T, Levy RA. Anticardiolipin and related antibodies: thrombosis and fetal death. In: Scott JS, Bird HA, editors. *Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders*. Oxford: Oxford University Press 1990; 185-211.
- [4] Triplett D. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA, editors. *Immunological Obstetrics*. New York: Norton Medical Books; 1992.
- [5] Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid Antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. New York: Williams & Wilkins 1996; 471-491.
- [6] McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog Lipid Res* 2003; 42(3):176-237.
- [7] Harris EN, Phil M, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV *et al*. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1996; 146: 2153-6.

- [8] Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2):440-443.
- [9] Kupferminc MJ. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 406-415.
- [10] Wisløff F, Jacobsen EM, Liestøl S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2003; 108 (5-6): 263-71.
- [11] Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6 (1-2): 58-64.
- [12] Couto E. Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis. Campinas, 2001. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- [13] Cecatti JG, Aquino MMA, Tintori EM, Yela D, Queiroz MLS. Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. *RBGO* 2000; 22(2): 101-6.
- [14] Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10(11): 1-110.
- [15] CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343(8898): 619-29.
- [16] Brenner B, Bar J, Ellis M, *et al*: Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005; 84: 770-3.

Table 1. Correlation between medical history, uterine artery Doppler above 95th percentile and antiphospholipid antibodies

PI>95th percentile and PMH	Antiphospholipid Antibodies Prevalence Ratio [95% CI]					At least one Antibody n=383
	Anticardiolipin n=383	Anti-β2 glicoprotein I n=383		Lupus Anticoagulant n=137		
	IgM	IgG	IgM	IgG		
PI>95 th	1.66 [0.25-10.9]	-	-	-	-	0.77 [0.11-4.96]
PI>95 th and delivery < 37 weeks	5.06 [0.97-26.2]	-	-	-	-	2.34 [0.46-11.8]
PI>95 th and fetal death	5.05 [0.97-26.1]	-	-	-	-	2.34 [0.46-11.8]
PI>95 th and birthweight <2.500g	3.79 [0.66-21.5]	-	-	-	-	1.75 [0.31-9.75]
PI>95 th and PE	3.76 [0.66-21.4]	-	-	-	-	1.74 [0.31-9.67]
PI>95 th and thrombotic event	-	-	-	-	-	-
PI>95 th and at least one PMH	3.79 [0.66-21.5]	-	-	-	-	1.75 [0.31-9.75]

PI>95th percentile=Pulsatility index of Uterine artery Doppler above 95th percentile. PMH= Medical history. PE=Preeclampsia.

- = few number of cases. It was not possible to do statistical analysis.

4. Discussão

Muito já se sabe da associação em pacientes pré-selecionadas, em estudos caso-controle, da presença dos anticorpos e desfechos desfavoráveis obstétricos, como também do aumento da resistência das artérias uterinas ao Doppler na predição de pré-eclâmpsia e RCIU. Esta pesquisa é inédita na literatura, pois se trata de um estudo da associação entre antecedentes mórbidos, anticorpos antifosfolipídeos, Dopplervelocimetria de artérias uterinas e resultados perinatais

A pergunta fundamental investigada foi se existe correlação entre alguns antecedentes mórbidos, o fluxo nas artérias uterinas analisado pela Dopplervelocimetria e anticorpos antifosfolipídeos, associando estes achados com resultados perinatais adversos. As hipóteses testadas foram de que seria possível prever a presença dos anticorpos antifosfolipídeos através dos antecedentes mórbidos, do Doppler de artérias uterinas e da associação dos dois métodos, sendo que esta última teria maior sensibilidade. Também esperávamos que resultados perinatais adversos pudessem ser igualmente previstos pelos fatores acima, isolados ou em associação. Com este propósito, foi desenhado

um estudo de corte transversal com características de um teste diagnóstico. Não houve associação entre as variáveis estudadas, não sendo possível avaliar sensibilidade, especificidade e valores preditivos. A hipótese de que seria possível prever a presença dos anticorpos antifosfolídeos através dos antecedentes mórbidos e da análise Dopplervelocimétrica de artérias uterinas, isoladas ou em associação, não foi confirmada.

Os antecedentes mórbidos estudados nesta pesquisa não foram preditores da presença dos anticorpos antifosfolídeos, porém houve uma correlação significativa com o aumento da resistência ao fluxo nas artérias uterinas. Estes dados são inéditos na literatura e importantes na tentativa de selecionar as gestantes que necessitam de investigação do fluxo placentário.

Para avaliar a associação entre a presença de anticorpos antifosfolídeos, antecedentes mórbidos e Dopplervelocimetria de artérias uterinas, isoladas ou em associação, com o desfecho perinatal, foi realizada uma coorte prospectiva naquelas gestantes que evoluíram para parto no hospital onde foi realizada a pesquisa (CAISM), além dos partos no Hospital de Sumaré/SP, ambos administrados pela Unicamp. Os antecedentes associados com os anticorpos não se correlacionaram com o desfecho obstétrico/perinatal.

Quando associada elevação dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com os antecedentes também não houve correlação significativa com os anticorpos.

Os resultados obtidos corroboram com a literatura ao não encontrar associação da presença dos AAF e resultados perinatais em gestantes sem

antecedentes relacionados à SAF. Estes achados, entretanto, são controversos na visão de outros autores. Não se sabe o motivo pelo qual algumas gestantes apresentam anticorpos e desenvolvem complicações e outras não (Gharavi e Wilson, 1996). Existem co-fatores relacionados com eventos trombóticos e dois deles foram investigados nesta pesquisa, um laboratorial, o anti- β 2gp-I e outro clínico, o índice de massa corpórea (IMC). Nenhum dos dois foi preditor de complicações.

Foram analisadas ainda a associação do Doppler de artérias uterinas e a presença de AAF. Não foi encontrada correlação entre eles. Existem na literatura alguns trabalhos que indicam maior chance de positividade dos AAF em gestantes com aumento da resistência no Doppler de artérias uterinas, porém as pesquisas são escassas, têm desenhos não adequados para avaliar sua associação e com um número muito reduzido de participantes (Benifla *et al.*, 1992, Donohoe *et al.*, 1999, Chiaie *et al.*, 2001, Caruso *et al.*, 1993, Venkat-Raman *et al.*, 2001). Este estudo é pioneiro na tentativa de avaliar esta associação utilizando casuística maior.

Existe um grande número de trabalhos correlacionando a predição de pré-eclâmpsia e RCIU utilizando o Doppler e os antecedentes mórbidos (Cnossen *et al.*, 2008, Yu *et al.*, 2005, Martin *et al.*, 2001, Papageorgiou *et al.*, 2001, Albaiges *et al.*, 2000, Harrington *et al.*, 1997).

Neste estudo, os antecedentes de peso anterior menor que 2.500g e aumento da pressão arterial antes das 34 semanas se associaram com elevação dos índices de pulsatilidade em artérias uterinas. A elevação dos índices de pulsatilidade associada aos antecedentes mórbidos foi relacionada com Apgar

no 5º minuto menor que 7, com o peso ao nascimento menor que 2.500g e parto antes das 37 semanas.

Há comprovada associação entre alterações ao Doppler e resultados perinatais, porém estes eventos são raros na população geral (Smith *et al.*, 2007). Desta forma, seria necessário um grande número de gestantes investigadas para se detectar um único caso com pré-eclâmpsia e RCIU, o que dificulta a realização de estudos.

Entre todas as gestantes que desenvolvem pré-eclâmpsia abaixo de 34 semanas, o rastreamento com Doppler e fatores maternos (IMC, tabagismo, idade e história obstétrica pregressa) entre 11 e 14 semanas é capaz de detectar 80% dos casos. A sensibilidade na detecção acima de 34 semanas cai para 30%, considerando falso positivo de 10% (Plasencia *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2005).

Em pesquisa realizada na Inglaterra 2% da população estudada desenvolveu pré-eclâmpsia, sendo 0,5% antes das 34 semanas. Em nossa população brasileira, 10% das gestantes evoluem para pré-eclâmpsia, sendo 3% antes de 34 semanas. Em nosso estudo, 5,6% das gestantes desenvolveram pré-eclâmpsia. Considerando 80% de detecção seriam necessários 250 exames em Londres para identificar um caso de pré-eclâmpsia antes das 34 semanas e 42 no Brasil.

Nosso sistema público de saúde remunera um ultra-som obstétrico com Doppler em R\$ 33,00 (trinta e três reais), o que corresponde em Janeiro de 2009 a US\$ 14.30 (quatorze dólares e trinta centavos) (ABCDT, 2008). Este modelo geraria um custo de R\$ 1.386,00 (mil trezentos e oitenta e seis reais) ou US\$

602.60 (seiscentos e dois dólares e sessenta centavos) para cada caso identificado. No manual do Ministério da Saúde para atendimento pré-natal e puerpério não há indicação para se realizar ultra-sonografia de rotina durante a gestação. A indicação é realizar apenas nos casos em que há suspeita clínica de alterações na evolução da gestação, como altura uterina incompatível com a idade gestacional ou desenvolvimento de complicações obstétricas (Ministério da Saúde, 2005). Além do custo por caso identificado ser alto para a realidade do nosso sistema de saúde, não há medidas profiláticas eficazes na prevenção primária. A utilização de anticoagulação profilática, o uso de vitaminas antioxidantes e a reposição do cálcio não foram eficazes segundo os estudos realizados (Wu *et al.*, 2006, Robertson *et al.*, 2005, Triolo *et al.*, 2003). Uma abordagem possível para as gestantes identificadas com maior risco para pré-eclâmpsia através do Doppler e antecedentes é o seu acompanhamento em pré-natal especializado, com aferições freqüentes da pressão arterial e avaliação de proteinúria em teste simples de fita urinária. Trata-se de prevenção secundária da pré-eclâmpsia, pois esta abordagem permite o diagnóstico oportuno e instituição de condutas para evitar seu agravamento, mas não permite evitar sua instalação.

É discutível se este modelo de prevenção secundária poderia ser aplicado em países em desenvolvimento como o Brasil. Além do custo na identificação de cada caso de pré-eclâmpsia e da impossibilidade de prevenção primária existem outros fatores limitantes deste modelo como nossa restrita disponibilidade ao Doppler por falta de equipamentos, mesmo em serviços de referência, e de profissionais habilitados para sua realização e interpretação.

As limitações identificadas para este trabalho incluem: avaliação do anticoagulante lúpico em apenas 137 gestantes, dados do parto em 305 (79% do total), além de casuística pequena para a realização de uma coorte.

A avaliação do anticoagulante lúpico foi realizada apenas em um grupo de 137 gestantes devido à dificuldade técnica no armazenamento das amostras, e os resultados não foram consistentes nos outros 248 soros armazenados. A dosagem foi suspensa por essa razão. A opção era convocar as outras gestantes e re-coletar o sangue. Quando foi verificado o percentual de gestantes com anticoagulante lúpico positivo muito baixo, concluiu-se que não se justificava o custo adicional da nova coleta. Contudo, acreditamos que os resultados da pesquisa não seriam modificados.

As proposições para futuras pesquisas envolvendo antecedentes mórbidos, Doppler de artérias uterinas, anticorpos antifosfolipídeos e resultados maternos e perinatais são para a tentativa de prevenção primária das complicações maternas e perinatais relacionadas com a presença dos anticorpos, como pré-eclâmpsia, RCIU, prematuridade, óbito fetal e DPP. As medidas preventivas até agora testadas foram iniciadas no curso da gestação e talvez o início dessas medidas em fase pré-gestacional fossem mais eficazes.

Outros estudos são necessários também no intuito de avaliar quais cofatores são determinantes para a ocorrência de complicações obstétricas e perinatais na presença de positividade dos anticorpos antifosfolipídeos, para o que nossa pesquisa trouxe uma contribuição.

5. Conclusões

- Os antecedentes mórbidos não foram preditores da presença dos anticorpos antifosfolípeos, assim como os antecedentes associados com os anticorpos não se relacionaram com desfecho obstétrico/perinatal.
- Neste estudo, os antecedentes de peso anterior menor que 2.500g e aumento da pressão arterial antes das 34 semanas estão associados com a elevação dos índices de pulsatilidade em artérias uterinas, assim como a elevação dos índices de pulsatilidade associada aos antecedentes mórbidos estão relacionados com Apgar no 5º minuto menor que 7, peso ao nascimento menor que 2.500g, parto antes das 37 semanas ou pelo menos uma complicação obstétrica neste grupo de gestantes.
- Neste estudo não houve correlação significativa dos antecedentes mórbidos e da elevação dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com os anticorpos antifosfolípeos.

6. Referências Bibliográficas

ABCDT: Associação Brasileira dos Centros de Diálise e Transplantes.
<http://www.abcdt.org.br/outubro2007/tabela2.pdf> [29 dezembro 2008].

ALBAIGES, G., MISSFELDER-LOBOS, H., LEES, C., PARRA, M., NICOLAIDES, K. H. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. **Obstet & Gyn**, 96(4): 559-64, 2000.

ASHERSON, R. A., CERVERA, R., PIETTE, J. C., SHOENFELD, Y., ESPINOSA, G., PETRI, M. A., LIN, E. *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. **Medicine**, 80: 355-77, 2001.

BATTAGLIA, C., SGARBI, L., SALVATORI, M., MAXIA, N., GALLINELLI, A VOLPE, A. Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. **Hum Reprod**, 13(12): 3487-91, 1998.

BENIFLA, J. L., TCHOBROUTSKY, C., UZAN, M. SULTAN, Y., WEILL, B. J., LAUMOND-BARNY, S. Predictive value of uterine artery velocity waveforms in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Fetal Diagn Ther**, 7(3-4): 195-202, 1992.

BREATHNACH, F.M., MALONE, F.D., LAMBERT-MESSERLIAN, G., CUCKLE, H.S., PORTER, T.F., NYBERG, D.A., COMSTOCK, C.H., SAADE, G.R., BERKOWITZ, R.L., KLUGMAN, S., DUGOFF, L., CRAIGO, S.D., TIMOR-TRITSCH, I.E., CARR, S.R., WOLFE, H.M., TRIPP, T., BIANCHI, D.W., D'ALTON, M.E.: First and Second-Trimester Screening Detection of Aneuploidies Other Than Down Syndrome. The First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. **Obstetrics & Gynecology**, 110: 651-657, 2007.

BRENNER, B., BAR, J., ELLIS, M., *et al.*: Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. **Fertil Steril**, 84: 770-773, 2005.

CARR-HILL, R.A. e HALL, M.H.: The significance of uncertain gestation for obstetric outcome. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology**, 92 (5): 452-460, 1985.

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 & Gyn**, 82: 970-77, 1993.

CASTRO AR, MORRIL WE, SHAW WA, GALE DC, PARK MM, PEREGRINO-FERREIRA LA, *et al.* Use of synthetic cardiolipina and lecitin in D antigen used by the venereal disease research laboratory test for serodiagnosis of syphilis. **Clin Diagn Lab Immunol**. 2000; 7(4):658-61.

CECATTI, J. G., AQUINO, M. M. A, TINTORI, E. M., YELA, D. A, QUEIROZ, M. L. S. Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. **RBGO**, 22(2): 101-6, 2000.

CHIAIE, LD. GRAMELLINI, D., PIANTELLI, G., MANOTTI, C., FIENI, S., VADORA, E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimestre of gestation: Preliminary data. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 99(1): 38-46, 2001.

CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. **The Lancet**, 343 (8898): 619-629, 1994.

CNOSSEN, J.S., MORRIS, R.K., TER RIET, G., MOL, B.W.J., VAN DER POST, J.A.M., COOMARASAMY, A., ZWINDERMAN, A.H., ROBSON, S.C., BINDELS, P.J.E., KLEIJNEN, J., KHAN, K.S.: Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis **CMAJ**, 11: 178(6), 2008.

CONLEY CL, HARTMANN RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest.*; 31:621-2, 1952.

CONZ, P.A., CATALANO, C. Pathogenesis of pre-eclampsia. **G Ital Nefrol**, 20 (1): 15-22, 2003.

COSTA, O.L.N., BRANDÃO, C., SILVA, M.M.R., PIMENTEL, K.S., SANTIAGO, M.B: Anticorpos Antifosfolipídeos em Mulheres com Antecedentes de Perdas Gestacionais: Estudo Caso-Controlado. **Rev Bras Reumatol**, 45: no. 3, 119-23, 2005.

COUTO, E. **Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis.** Campinas, 2001. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

Di Simone, N., Di Nicuolo, F., Sanguinetti, M., Ferrazzani, S., D'Álessio, M.C., Castellani, R., Bompiani, A., Caruso, A. Low-molecular weight heparin induces *in vitro* trophoblast invasiveness: Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors. **Placenta**, 28: 298 – 304, 2007.

DONOHUE, S., GEARY, M., KINGDOM, J. C., JAUNIAUX, E., PURDY, G., MACKIE, I. J. Maternal cardiolipin, beta 2-glycoprotein-I and prothrombin antibody expression in high-risk pregnancies with bilateral abnormal uterine artery doppler waveforms. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 13(5): 317-22, 1999.

DRIUL, L., DAMANTEB, G., D'ELIAB, A., IANNIA, A., SPRINGOLOA, A., MARCHESONIA, D.: Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, 88: 265-270, 2005.

GALLI, M., LUCIANI, D., BERTOLINI, G., BARBUI, T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antifosfolipid syndrome: a systematic review of the literature. **Blood**, 101(5): 1827-32, 2003.

GARCIA-GONZALES E. Anticuerpos antifosfolipídicos, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico. ¿Cuál es su importancia? **Perinatol Reprod Hum**. 1991; 5(8):134.

GHARAVI, A. E., WILSON, W. A., Antiphospholipid Antibodies. In: **Dubois' Lupus Erythematosus**, 5th ed. DJ. Wallace & BH Hahn (eds), Williams & Wilkins, 471- 91, 1996.

GRIS, J.C., DEKKER, G., COHEN, H.: Antithrombotic prophylaxis for pregnancy loss Prothrombotic mechanisms in preeclampsia. Inherited thrombophilia and pregnancy loss-epidemiology. **Thromb Res**, 115: 30-32, 2005.

GRIS, J.C., QUÉRÉ, I., MONPEYROUX, F., *et al.*: Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent: the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). **Thromb Haemost**, 81: 891-899, 1999.

HAGUE, W. M., DEKKER, G. A. Risk factors for thrombosis in pregnancy. **Best Pract Res Clin Haematol**, 16(2): 197-210, 2003.

HARRINGTON, K., GOLDFRAD, C., CARPENTER, R. G., CAMPBELL, S.
Transvaginal uterine and umbilical Doppler examination at 12-16 weeks and the subsequent development of PET and intrauterine growth retardation.
Ultrasound Obstet Gynecol, 9: 94-100, 1997.

HARRIS, E. N., PHIL, M., ASHERSON, R. A., ABER, V. R., GHARAVI, A. E.,
HUGHES, G. R. V. *et al.* Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. **Arch Intern Med**, 146: 2153-6, 1996.

HILLS, F.A., ABRAHAMAS, V.M., GONZALEZ-TIMON, B., *et al.*: Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. **Mol Hum Reprod**, 12: 237-243, 2006.

HOFMEYR, G.J., ATALLAH, A.N., DULEY, L.: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database Syst Rev**, 3: CD001059, 2006.

HOSSAIN, N., PAIDAS, M.J.: Adverse Pregnancy Outcome, the Uteroplacental Interface and Preventive Strategies. **Semin Perinatol**, 31: 208-212, 2007.

HUGHES GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J*.; 287(6399):1088-9, 1983.

HUTTON, B., SHARMA, R., FERGUSON, D., *et al.*: Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. **Br J Obstet Gynaecol** 114: 134-142, 2007.

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadores_minimos/conceitos.shtm [11 October 2008].

KAMINOPETROS, P., HIGUERAS, M.T., NICOLAIDES, K.H. Doppler study of Uterine Artery Blood Flow: Comparison of Findings in the First and Second Trimesters of Pregnancy. **Fetal Diagn Ther**, 6(1-2): 58-64, 1991.

KANERIA, M. V., VISHWANATHAN, C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. **J Assoc Physicians India**, 47: 665-7, 1999.

KUPFERMINC, M.J.: Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. **Clin Obstet Gynecol**, 48: 406-415, 2005.

LIBERATI, M., ROTMENSCH, S., ZANNOLLI, P., PERRINO, S., CELENTANO, C., BELLATI, U. *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. **J. Perinat. Med.**, 25: 133-8, 1997.

LOCKSHIN M. D., QAMAR T., LEVY R. A: Anticardiolipin and related antibodies: thrombosis and fetal death. **Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders**. 5th ed., J.S. Scott and H. A. Bird, Oxford: Oxford University Press, 185-211, 1990.

LOCKSHIN, M. D., SAMMARITANO, L. R., SCHWARTZMAN, S. Validation of the Sapporo criteria for antifosfolipid syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, 43(2), 440-3, 2000.

MAKI, M., KOBAYASHI, T., TERAQ, T., *et al.*: Antithrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. BI51.017 Study Group. **Thromb Haemost**, 84: 583-590, 2000.

MARTIN, A. M., BINDRA, R., CURCIO, P., CICERO, S., NICOLAIDES, K. H., Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 18(6): 583, 2001.

McINTYRE, J. A., WAGERNKNECHT, D. R. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) Antibodies: a Survey. **Journal of Autoimmunity**, 15, 185-93, 2000.

McINTYRE, J. A., WAGERNKNECHT, D. R., FAULK, W. P. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. **Progress in Lipid Research**, 42, 176-237, 2003.

MERRIMAN, L., GREAVES, M.: Approach Testing for thrombophilia: an evidence-based. **Postgrad Med J**, 82; 699-704, 2006.

MIRET, C., CERVERA, R., REVERTER, J. C., GARCIA-CARRASCO, M., RAMOS, M., MOLLA, M., FONT, J. *et al.* Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient “seronegative” antiphospholipid syndrome? **Clin. Exp. Immunol**, 118, 30-4, 1999.

MIYAKIS, S., LOCKSHIN, M.D., ATSUMI, T., BRANCH, D.W., BREY, R.L., CERVERA, R., DERKSEN, R.H.W.M., DE GROOT, P.G., KOIKE, T., MERONI, P.L., REBER, G., SHOENFELD, Y., TINCANI, A., VLACHOYIANNPOULOS, P.G., KRILIS, S.A.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 4: 295–306, 2006.

PAIDAS, M.J., KU, DE-H.W., ARKEL, Y.S.: Screening and Management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. **Semin Perinatol**, 29 (3): 150-63, 2005.

PAPAGEORGHIU, A. T., YU, C. K. H., BINDRA, R., PANDIS, G., NICOLAIDES, K. H. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. **Ultrassound Obstet Gynecol**, 18: 441-9, 2001.

PIERANGELI, S.S., CHEN, P.P., RASCHI, E., SCURATI, S., GROSSI, C., BORGHI, M.O., PALOMO, I., HARRIS, E.N., MERONI, P.L. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. **Semin Thromb Hemost**, 34(3): 236-50, 2008.

PLASENCIA, W., MAIZ, N., BONINO, S., KAIHURA, C. and NICOLAIDES, K.H. Uterine artery Doppler at 11 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 30: 742-49, 2007.

Pré-Natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual Técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 163 páginas, 2005.

POLYZOS, N.P., MAURI, D., TSAPPI, M., *et al.*: Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. **Obstet Gynecol Surv.** 62: 202-206, 2007.

REQUENA-SILLA Y, ROSENFELD CG, MILLER LC. Anticardiolipin antibodies and Down syndrome: a case series. **J Pediatr Hematol Oncol**, 24(7): 575-78.9, 2002.

ROBERTSON, L., WU, O., LANGHORNE, P., TWADDLE, S., CLARK, P., LOWE, G.D.O., WALKER, I.D., GREAVES, M., BRENKEL, I., REGAN, L., GREER, I.A.: The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. **British Journal of Haematology**, 132, 171–196, 2005.

SALMON, J.E. e de GROOT, P.G. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies, **Lupus**, 17(5): 405-11, 2008.

SARNO, M., COUTO, E., SIMONI, R.Z., BARINI, R. Dopplervelocimetria de Artérias Uterinas e Síndrome Antifosfolípide. **Rev. Ciênc. Méd. Campinas**, 15(2): 151-157, 2006.

SAUER, I., REISTE, F., HEYL W., FUNK, A, Significance of detecting impaired uteroplacental perfusion for diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome – a case report. **Z Geburtshilfe Neonatol**, 204(5): 198-201, 2000.

SHAN, D.M. Preeclampsia: new insights. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 16: 231-220, 2007.

SMITH, G.C.S., YU, C.K.H., PAPAGEORGHIU, A.T., CACHO, A.M., NICOLAIDES, K.H. Maternal Uterine Artery Doppler Flow Velocimetry and the Risk of Stillbirth. **Obstet Gynecol**, 109: 144-51, 2007.

SPENCER, K., COWANS, N.J., NICOLAIDES, K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. **Prenatal Diagnosis**, 28: 7-10, 2008.

TRIOLO, G., FERRANTE, A., CICCIA, F., *et al.*: Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. **Arthritis Rheum**, 48: 728-731, 2003.

TRIPLETT D: Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. **Immunol Obstet**. 1st ed., London: Norton Medical Books, 1992.

TRIPLETT, D. A., BRANDT, J. T. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. **Hematol Pathol**, 2: 121, 1988.

VENKAT-RAMAN, N., BACKOS, M., TCOH, T. G., LO, W. T. S., REGAN, L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. **Obstet & Gyn**, 98(2), 235-42, 2001.

WASSERMAN A, NEISSER A, BRUCK C, TRIPLETT DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Immunological obstetrics. **London: Norton Medical Books**, p.378. 1992.

WESNEY, G. E., HARRIS, E. N. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. **Critical Care Clin**, 18(4), 805-17, 2002.

WILSON, A. W., GHARAVI, A. E., KOIKE, T., LOCKSHIN, M. D., BRANCH, D. W., PIETTE, J. *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (Report of an International Workshop-Sapporo-Japan). **Arthritis and Rheumatism**, 42, 1309-11, 1999.

WISLOFF, F., JACOBSEN, E.M., LIESTOL, S.: Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. **Trombose Research**, 108, 263-71, 2003.

WU, O., ROBERTSON, L., TWADDLE, S., LOWE, G.D.O., CLARK, P., GREAVES, M., WALKER, I.D., LANGHORNE, P., BRENKEL, I., REGAN, L., GREER, I.A.: Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. **Health Technology Assessment**, Vol. 10: No. 11, 2006.

YU, C.K., SMITH, G.C.S., PAPAGEORGHIU, A.T., CACHO A.M., NICOLAIDES, K.H.: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 93: 429–36, 2005.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Desempenho dos antecedentes mórbidos e dopplervelocimetria de artérias uterinas na detecção dos anticorpos antifosfolídeos”

Pesquisador responsável: Dr. Manoel Alfredo Curvelo Sarno

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estou sendo convidada a participar de uma pesquisa que está sendo feita para saber se o questionário e o exame de ecografia são capazes de descobrir o mais cedo possível uma doença chamada síndrome antifosfolípide, que pode causar muitos problemas na gravidez. Se os médicos conseguirem descobrir essa doença mais cedo, isso vai ajudar a orientar o tratamento e evitar que as mães e os bebês tenham problemas.

Para participar desta pesquisa, responderei um questionário sobre meus problemas de saúde, farei um exame de sangue, onde serão retiradas mais ou menos 4 colheres de sopa (20ml) do meu sangue, utilizando seringas de plástico estéreis descartáveis e agulhas estéreis descartáveis, de uma veia do meu braço e serei submetida a uma ultra-sonografia do bebê e do útero.

As informações que prestarei no questionário só serão utilizadas nesta pesquisa e não haverá forma de identificação dos meus dados. Ao retirar sangue estou ciente que poderá haver pequenas manchas roxas, um pouco de dor no local ou pequenos

sangramentos o que não coloca em risco a minha saúde. A realização da ultrasonografia com Doppler não trará prejuízo à minha saúde, nem à do bebê.

Entendo que esta pesquisa poderá me trazer benefício de saber o resultado da ecografia e do exame de sangue que não é feito rotineiramente, além disso, poderei contribuir para o desenvolvimento da ciência médica.

Entendo, e fui informada, que não haverá nenhum pagamento por participar deste estudo.

Entendo que serão mantidas restritas todas as informações sobre minha pessoa, que esta pesquisa será estritamente confidencial e que meus registros serão protegidos dentro dos limites da lei. Também entendo que as informações pessoais deste estudo poderão ser usadas em relatórios, apresentações e publicações científicas, porém meu nome não será identificado.

Entendo que posso me recusar a participar ou me retirar a qualquer momento deste estudo e continuarei a receber os mesmos cuidados de saúde da instituição sem nenhum prejuízo no meu atendimento pré-natal.

Entendo que se vier a ser diagnosticada qualquer patologia durante a pesquisa e por meio desta, o tratamento mais adequado será imediatamente oferecido sem nenhum prejuízo.

Estou ciente de que posso procurar o Dr. Manoel Sarno no telefone 3788-9500 ou a Comissão de Ética pelo telefone 3788-8936 para esclarecimentos sobre a pesquisa a qualquer momento. Certifico que li todo o conteúdo deste termo e que compreendo o texto. Uma cópia deste termo me será oferecida. Minha assinatura abaixo significa que concordo em participar desta pesquisa.

Nome do participante ou representante legal: _____

Assinatura: _____

RG: _____ Idade|__|__|anos

Endereço: _____

Testemunha: _____

Dr. Manoel Alfredo Curvelo Sarno: _____

7.2. Anexo 2 – Instrumento para coleta dos dados

Desempenho dos antecedentes mórbidos e dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestantes para detecção dos anticorpos antifosfolipídeos

Data de admissão: ____/____/____

Número no estudo

--	--	--

1- Quantos anos a senhora tem hoje? |_|_| anos

2- Qual a cor de sua pele?

2.1 Branca? |_| 2.2 Preta? |_| 2.3 Parda? |_| 2.4 Amarela? |_|
2.5 Indígena? |_| 2.6 Outra? |_| Qual? _____

3- Idade gestacional: |_|_| semanas |_| dias

4- Peso: |_|_|_| Kg Altura: |_|,|_|_| m

5- Quantas vezes a senhora

a) engravidou? |_|_| b) teve parto? |_|_| c) teve cesáreas? |_| d) teve abortos? |_|

Se é a primeira gravidez, pule para a questão 6

5.1 A senhora já teve 3 abortos espontâneos seguidos?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.2 Durante a gravidez seu filho não cresceu como deveria?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.3 Algum filhos seu nasceu antes de 37 semanas?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.4 Durante a gravidez a placenta descolou antes da hora?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.5 Durante a gravidez teve placenta envelhecida?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.6 Durante a gravidez o líquido estava diminuído?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.7 A senhora teve algum filho que pesou menos de 2.500g?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.8 A senhora já teve algum filho que morreu dentro do útero?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.9 Durante a gravidez teve pressão alta?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.10 A pressão subiu antes das 34 semanas?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.12 Durante a gravidez teve lúpus?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.13 Durante a gravidez o rim deixou de funcionar?	SIM	NÃO	NÃO SEI
5.14 Durante a gravidez a senhora fumou?	SIM	NÃO	NÃO SEI

Quantos cigarros por dia? _____

5.15 Durante a gravidez teve outro problema de saúde? SIM NÃO NÃO SEI

Quais? _____

6- Fora da Gravidez (antecedentes pessoais):

6.1 A senhora já teve veia entupida (trombose) nas pernas?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.2 A senhora já teve derrame?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.3 A senhora já teve infarto?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.4 A senhora tem problema nas válvulas do coração?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.5 A senhora já teve plaqueta baixa?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.6 A senhora já teve trombose nos pulmões?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.7 A senhora já teve pressão alta?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.8 A senhora já teve lúpus?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.9 Os rins da senhora já deixou de funcionar?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.10 A senhora fuma?	SIM	NÃO	NÃO SEI
Quantos cigarros por dia? _____			
6.11 A senhora já teve ou tem este problema na pele? (mostrar foto de livedo reticular)	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.12 A senhora tem dores de cabeça frequentemente?	SIM	NÃO	NÃO SEI
6.13 A senhora já teve outros problemas de saúde?	SIM	NÃO	NÃO SEI
Qual? _____			

7- Ultra-sonografia Obstétrica:

7.2 Data: ____/____/____

7.1 Idade gestacional: |__|_| semanas |__| dias

7.2 Índice de líquido amniótico |__|_|_|

7.3 Peso fetal estimado |__|_|_|_|

7.4 Má formação? SIM NÃO Qual? _____

7.5 Localização da placenta _____

7.6 Grau de maturação placentária |_1_|_2_|_3_|

7.7 Doppler de artérias uterinas

7.7.1 Incisura diastólica: Unilateral	SIM	NÃO
Bilateral	SIM	NÃO
MÉDIA DIREITA	ESQUERDA	

7.7.2 Índice de Pulsatilidade = |__|, |__|_| |__|, |__|_| |__|, |__|_|

7.7.3 Índice de Resistência = |__|, |__|_| |__|, |__|_| |__|, |__|_|

7.7.4 Relação sístole/diástole (A/B) = |__|, |__|_| |__|, |__|_| |__|, |__|_|

8- Anticorpos antifosfolípidos

Data: __/__/__

8.1 Anticorpo anticardiolipina

IgG Título |__|__|,|__|GPL PositivoNegativo

IgM Título |__|__|,|__|MPL PositivoNegativo

8.2 Anticoagulante lúpico

TTPa Título |__|__|,|__| PositivoNegativo

KCT Título |__|__|,|__| PositivoNegativo

Russell Título |__|__|,|__| PositivoNegativo

8.3 Beta 2-glicoproteína I

IgG Título |__|__|,|__|GPL PositivoNegativo

IgM Título |__|__|,|__|MPL PositivoNegativo

Número no estudo

Nome: _____

HC: _____

Contato: End. _____ Tel: _____

Unidade de origem: _____

7.3. Anexo 3 – Carta de aprovação pelo CEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
(0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica_index.html
cep@fcm.unicamp.br

CEP, 21/10/03.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 410/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “DESEMPENHO DOS ANTECEDENTES MÓRBIDOS E DA DOPPLEVELOCIMETRICA DE ARTÉRIAS UTERINAS NA DETECÇÃO DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES EM GESTANTES”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Manoel Alfredo Curvelo Sarno

INSTITUIÇÃO: Departamento de Tocoginecologia/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/09/2003

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/10/04

II - OBJETIVOS

O objetivo é avaliar o desempenho dos antecedentes mórbidos e da dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestantes na predição da presença dos antifosfolípides no soro materno.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo do tipo validação de teste diagnóstico, onde serão selecionados 640 gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal do Hospital das Clínicas e no Pré- Natal especializados, das Enfermarias de Ginecologia e Patologia Obstétrica e das atendidas no setor de Ecografia do CAISM, e os critérios de inclusão serão gestantes entre 16 e 24 semanas de gravidez, gestação tópica, única e com feto vivo. Os fatores de exclusão serão as gestantes portadoras de distúrbios psiquiátrico ou deficiência mental. O sangue coletado será analisado no laboratório de Imunotoxicidade do Hemocentro da UNICAMP, pelo método ELISA, feito por uma técnico de laboratório específico. O exame de ultrasonográfico será realizado no Setor de Ecografia do CAISM, pelo próprio pesquisador. Será aplicado um questionário sobre os antecedentes mórbidos relacionado à síndrome antifosfolípides, colhido sangue para a realização da dosagem sérica dos anticorpos antifosfolípide e realizado um exame de ultrasonografia obstétrica, que incluirá a avaliação dos índices de resistência, pulsatilidade e a presença de incisura diastólica das artérias uterinas, além da relação A/B (sístole/diástole). Análise dos dados: serão analisados sensibilidade, especificidade, valores preditivos dos antecedentes e dopplervelocimetria separadamente e em conjunto a partir das tabelas de contigência e da curva ROC (Receiver Operator Characterist Curve), sendo utilizado o programa SAS (Statistical analysis system) versão 8.2 .

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A pesquisa é relevante pois a identificação das gestantes de risco para esses anticorpos pode permitir o diagnóstico precoce e o tratamento com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, diminuindo as complicações tardias durante a gestação. Não há riscos para os sujeitos da pesquisa. O termo de consentimento livre e esclarecido está adequado. O orçamento está descrito e os equipamentos adquiridos serão incorporados ao patrimônio da UNICAMP, após o término da pesquisa.

O pesquisador esclarece que o sangue será coletado pelo próprio pesquisador, em seringa de 20 ml, no Setor de Ecografia, e enviado para centrifugação e armazenado a menos de 20° C e que os exames laboratoriais serão realizados quando completado o número adequado para utilização do kit. Esclarece, também, que será utilizado toda a amostra de sangue retirada, conforme orientação do laboratório do Hemocentro.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

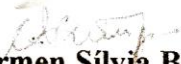
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de outubro de 2003.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP