



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA PAULA DE LIMA SOARES

**RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO E AS
COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso em
forma de artigo, como requisito a
formação em Biomedicina, sob
orientação da Professora Msc. Graziela
Silveira Araújo Alves.

BRASÍLIA

2017

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo e de todos, quero agradecer a **Deus** pela minha vida, pelo seu amor infinito por mim, pela força e fé que deposita nas minhas virtudes, assim como no seu desejo de me ver lutar e enfrentar minhas limitações e dificuldades. Agradecer a minha **Mãe Santíssima**, que rogou e intercedeu em cada instante do meu viver, permaneceu ao meu lado em todas as circunstâncias e me defendeu de qualquer mal que me afligisse.

Gostaria de agradecer aos meus pais, **Raimundo e Francisca**, que desde o dia que vim para esse mundo, dedicaram cada dia das suas vidas para me fazer feliz e amada. Lutaram pela minha educação, pelo meu crescimento e formação de caráter, mesmo diante das dificuldades financeiras, mesmo diante dos abandonos e diante das traições das pessoas que tanto amamos. Cada vitória que eu tiver nessa vida, cada sonho realizado, serão para eles, para que seus corações se orgulhem e se alegrem, acreditando que cada sacrifício e prova de amor foram capazes de construir quem sou e quem desejo ser.

Às minhas irmãs, **Beatriz e Laura**, que tanto me ajudam em tudo o que faço. Quero agradecer pela paciência que tiveram nos meus momentos de crise, de desespero, e me ouviram e me apoiaram em todos eles. Agradecer também à minha irmã **Tamara**, que me emprestou seu computador durante grande parte da construção desse trabalho, sem ela eu não teria feito muita coisa.

Agradecer aos meus **amigos**, em especial meus colegas e amigos de curso, tanto os que se formarão comigo quanto os que ficaram para trás ou desistiram. Cada um deles foram fundamentais na minha formação, pelas trocas de experiências e conhecimentos enriquecedoras, que são responsáveis por toda a construção do nosso conhecimento acadêmico e sobre toda essa fase da nossa vida.

E por fim, agradecer aos meus professores, especialmente minha orientadora, **Graziela Araújo**. Agradecer pela sua imensa paciência, sinceridade, sabedoria e dedicação nas trabalhosas correções deste trabalho. O seu amor pelos estudos, pelo conhecimento e pelos alunos foram pessoalmente inspiradores para mim. Ao professor **Eduardo Cyrino**, que me orientou, direcionou com tanto carinho e paciência durante os dois últimos semestres. E a **todos os meus professores**, que desde o meu primeiro semestre, fizeram mais uma pessoa se apaixonar pela educação, pela saúde e pela Biomedicina. O amor com o qual cada um deles dedicaram na nossa formação foram determinantes na minha permanência no curso e desejo de seguir em frente. O que aprendi com cada um deles serão eternizados na minha mente e no meu coração.

Relação entre a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo e as complicações gestacionais

Maria Paula de Lima Soares ¹
Graziela Silveira Araújo Alves ²

Resumo

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAF) é uma desordem clínica autoimune que se caracteriza por eventos trombóticos decorrentes da ação de autoanticorpos (AAs), chamados de anticorpos antifosfolípídeos. Esses AAs agem contra fosfolípídeos de membrana ou contra proteínas ligantes a estes fosfolípídeos, nos quais os mais associados a complicações clínicas são o anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I, que aparentemente modificam o efeito anticoagulante das proteínas da hemostasia. Reconhecida como a causa mais frequente de trombofilia adquirida associada a trombooses venais e arteriais, a SAF caracteriza-se clinicamente por trombooses vasculares, trombocitopenia, doença cardíaca valvular, nefropatia com insuficiência renal, hipertensão e proteinúria. Associado ao seu caráter trombótico, mecanismos imunológicos e inflamatórios ganham importância na descrição fisiopatológica das lesões placentárias da SAF, favorecendo os riscos para as complicações na gestação, como abortamentos de repetição, eclampsias e pré-eclampsias. Esta revisão de bibliografia do tipo narrativa tem a finalidade de relacionar os mecanismos de ação da SAF com as complicações gestacionais.

Palavras chave: síndrome de anticorpos antifosfolípídeos, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti- β 2-glicoproteína I, complicações gestacionais.

Relationship between Antiphospholipid Antibody Syndrome and gestational complications

Abstract

Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) is an autoimmune clinical disorder that is characterized by thrombotic events due to the action of anti-corrosive drugs, called antiphospholipid antibodies. These autoantibodies against membrane phospholipids, or proteins binding to these phospholipids, in which the most common clinical complications are lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies, which apparently modify the anticoagulant effect of hemostasis proteins. Recognized as the most common cause of acquired thrombophilia associated with venous and arterial thrombosis, an APS is clinically characterized by vascular thrombosis, thrombocytopenia, valvular heart disease, renal failure nephropathy, hypertension, and protein. Associated with its thrombotic character, immunological and inflammatory mechanisms gain importance in the pathophysiological description of placental lesions of APS, favoring the risks for complications during pregnancy, such as repetitive abortions, eclampsia and preeclampsia. This narrative literature review aims to relate the mechanisms of action of APS with gestational complications.

Key words: antiphospholipid antibodies syndrome, anticardiolipin, lupus anticoagulant, anti- β 2-glycoprotein I, gestational complications.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

² Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAF), também conhecida como Síndrome de Hughes, é uma desordem clínica sistêmica e autoimune, caracterizada pela presença de anticorpos séricos que agem contra fosfolípídeos de membrana ou fosfolípídeos associados a proteínas específicas. Os anticorpos antifosfolípídeos (AAs) mais frequentemente correlacionados à SAF são imunoglobulinas que agem contra fosfolípídeos de membrana com carga negativa, como a cardiolipina, o fosfatilinositol e o ácido fosfatídico. Entre os AAs, os mais associados a complicações clínicas são: o anticoagulante lúpico (AL), anticorpos anticardiolipina (ACL) e anticorpo anti- β 2-glicoproteína I (β 2GPI), que aparentemente modificam o efeito anticoagulante das proteínas da hemostasia (MESQUITA et al., 2013).

A SAF apresenta eventos como trombozes arteriais e venosas de repetição, além de complicações obstétricas, como morte fetal e abortos recorrentes associados à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária severa. Tais complicações são decorrentes de trombocitopenias, acompanhadas de elevados níveis do AL ou ACL (KESWANI; CHAUHAN, 2002).

A etiologia dessa síndrome ainda é incerta, mas existem os chamados “fatores desencadeantes” que podem agir como gatilho para o seu desenvolvimento em indivíduos predispostos: àqueles com um ou mais tipos de anticorpos antifosfolípídeos séricos ou àqueles que já tiveram trombose relacionada à SAF. Acredita-se que a interação dos anticorpos contra fosfolípídeos aniônicos ou contra a β 2GPI nas células plaquetárias estaria relacionada à liberação de fatores trombogênicos responsáveis pelos eventos trombóticos (NOVAES, 2003).

A descoberta de que algumas classes de anticorpos antifosfolípídeos não são direcionadas apenas contra fosfolípídeos, mas também contra proteínas complexadas à fosfolípídeos, como a β 2GPI, protrombina e anexina V, desconstrói o termo que foi designado para a síndrome. Ressalta-se ainda que a presença de anticorpos antifosfolípídeos não implica diretamente no desenvolvimento da SAF (MESQUITA et al., 2013).

Os AAs podem estar presentes em até 1% da população normal e em 3% de indivíduos idosos, uma vez que a prevalência desses anticorpos tende a aumentar de acordo com a idade. Em estudo de coorte multicêntrico, foram analisadas as manifestações da SAF em 1000 pacientes, sendo observada o predomínio feminino, de 5 mulheres para 1 homem, e idade média, a partir do início das manifestações, de 34 anos (COSTA et al., 2005). A prevalência desses anticorpos difere nas populações estudadas, sendo mais frequente entre os indivíduos mulatos. Um dos estudos que corrobora esse dado foi no Estado da Bahia, onde é nítida a

miscigenação, com grande predominância de mulatos, além do histórico escravagista (MERONI et al., 2008; METCALF, 2009).

A associação da SAF às complicações gestacionais, como abortamentos recorrentes, morte fetal, eclampsia e pré-eclampsia baseia-se principalmente na alteração da hemostasia de caráter trombofílico nas grávidas portadoras (FONSECA et al., 2009). Essa síndrome também está associada ao crescimento intra-uterino restrito, oligohidrâmnia (diminuição do volume do líquido amniótico), baixo peso fetal e insuficiência placentária; sendo estes fatores fundamentais para o diagnóstico (SBR, 2011).

A compreensão dos mecanismos patológicos que levam a SAF a acarretar tais distúrbios gestacionais torna-se relevante, pois essa associação tem sido a grande responsável por mortes materno-fetais, sendo considerada preocupante para a saúde pública. Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever as relações e associações fisiopatológicas entre a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo e as complicações gestacionais decorrentes.

2. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa de bibliografia, que consiste na análise e descrição de uma base da área de conhecimento em busca de uma resposta específica, não fazendo uso de critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise da literatura (ROTTHER, 2007). A coleta de dados para o assunto do presente estudo teve como fonte bases de dados eletrônicas, como Biblioteca Regional de Medicina (Bireme), PubMed e Repositório Institucional do Centro Universitário de Brasília, e livros referência para o assunto. Para a realização da pesquisa foram utilizadas as palavras chave: síndrome do anticorpo antifosfolípídeos, hemostasia, anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico, β 2-glicoproteína I, complicações gestacionais, abortamento, eclampsia, com variadas combinações entre si.

O alvo da pesquisa voltou-se para a análise completa e consulta de artigos e materiais redigidos nos idiomas inglês e português, num período entre os anos de 2006 e 2016, bem como outros trabalhos anteriores que foram importantes para o desenvolvimento do tema.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo

A presença do anticorpo antifosfolípídeo foi inicialmente descrita por Wassermann, em 1906, em pacientes com sífilis, na tentativa de desenvolver um teste para detecção da doença.

Posteriormente, esse anticorpo foi detectado por Pangborn através da reação com antígenos de coração bovino, sendo esses antígenos identificados como cardioplipina, um fosfolípido mitocondrial. Assim, inicialmente, a detecção da sífilis foi baseada no uso de cardioplipina para verificar a presença do anticorpo antifosfolípido, contudo, foram observados testes positivos em militares, gestantes, doadores de sangue e até mesmo em indivíduos em exames pré-nupciais, mas todos eles sem manifestar a sífilis, o que levou a suspeita de outras patologias que também produziam o anticorpo antifosfolípido. (SANTAMARIA et al., 2005; SARNO et al., 2006).

Em 1952, os pesquisadores Conley e Hartmann foram os primeiros a descreverem a presença de anticoagulante circulante em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Posteriormente, Bowe e colaboradores (1963) levantaram a relação entre os anticoagulantes sistêmicos e eventos trombóticos em pacientes com LES, sendo que estes apresentavam testes de coagulação prolongados. Também foi relatado que alguns desses pacientes apresentavam reações falso-positivas para o teste de triagem para sífilis.

Feinstein e Rapaport denominaram em 1972 o anticoagulante circulante de anticoagulante lúpico. Em 1975, Nilsson et al. associaram esse anticorpo com abortos espontâneos recorrentes. Mas foi somente em 1983 que Hughes descreveu a associação entre os anticorpos antifosfolípidos e trombose arterial e venosa mediante o teste de Coombs direto positivo, com a trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, principalmente o óbito fetal nos primeiros seis meses de gestação. Dessa forma, essa manifestação clínica-laboratorial foi denominada de Síndrome de Hughes (SANTAMARIA et al., 2005; SARNO et al., 2006).

Em 1985, a síndrome, por ter sido descrita primeiramente no paciente com LES, foi classificada em primária ou secundária conforme sua combinação ou não com outras doenças. Assim, a SAF primária ocorre isoladamente, na qual os autoanticorpos surgem sem nenhuma doença implícita, por isso também chamada de SAF idiopática; enquanto a SAF secundária está associada a outras patologias, como doenças autoimunes, neoplasias (linfomas e leucemias), infecções virais ou bacterianas e uso de medicamentos (FONSECA et al., 2009). Harris et al. propuseram em 1987 a mudança do nome para Síndrome Antifosfolípido, e no decorrer de 1990, pesquisadores descobriram que alguns ACL precisavam da presença de uma proteína ligada ao fosfolípido plasmático (β 2-glicoproteína I) para ligar-se à cardioplipina (LOUZADA et al., 1998; PIERANGELI et al., 1996; SARNO et al., 2006).

Atualmente, reconhecida como a causa mais frequente de trombofilia adquirida associada a tromboembolias venosas e arteriais, a SAF caracteriza-se clinicamente por

tromboses vasculares e complicações na gestação, como abortamentos de repetição, eclampsias e pré-eclampsias. Também inclui na sua clínica a trombocitopenia, doença cardíaca valvular, nefropatia com insuficiência renal, hipertensão e proteinúria. Manifestações cutâneas são frequentes, e 41% dos pacientes podem apresentar a primeira manifestação da síndrome como o livedo reticular e as ulcerações cutâneas, que são as de maior prevalência. (SANTAMARIA et al., 2005; SANTOR et al., 2007).

A ocorrência de quadros trombóticos, que pode ocorrer em vasos de qualquer calibre e em qualquer local, é a principal característica clínica da doença e causa de óbito. Os eventos comumente relatados são: a Tromboembolia Pulmonar (TEP), Trombose Venosa Profunda (TVP) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Pacientes com SAF devidamente não tratados apresentam elevado o risco de recorrência das manifestações (DANOWSKIA et al., 2013).

3.1.1. Fosfolipídeos e os Anticorpos Antifosfolipídeos

Os fosfolipídeos são componentes estruturais importantes das membranas celulares e são essenciais para os processos vitais das células. Formam uma bicamada em que as proteínas de membrana integral e periférica se associam, assim como outros componentes complexos. Além disso, fornecem precursores para a síntese de macromoléculas, servem na modificação da associação da membrana e funcionam como carreadores moleculares (CARMAN E HAN, 2011; METCALF, 2009).

A autoimunidade da SAF está relacionada à reatividade dos autoanticorpos aos fosfolipídeos, como o anticorpo ACL contra o fosfolipídeo cardiolipina, ou aos anticorpos associados a fosfolipídeos ligados a proteínas, como no caso do anti- β 2GPI contra a cardiolipina complexada à β 2GPI (NOVAES, 2003).

A cardiolipina, encontrada principalmente na membrana intracelular mitocondrial, é o antígeno fosfolipídico convencionalmente utilizado nos testes para SAF. Contudo, anticorpos ACL também podem ser encontrados em vários contextos não trombóticos, por exemplo, em pacientes que fazem uso de determinados medicamentos e em pessoas com infecções como sífilis, doença de Lyme, hepatite C ou portadores do vírus da imunodeficiência adquirida. Além disso, esses anticorpos também podem ser detectados em uma proporção da população normal, talvez em resposta a doenças virais comuns (HARRIS et al., 1983; KESWANI; CHAUHAN, 2002).

A β 2GPI, também conhecida por apolipoproteína H, é uma proteína plasmática que se liga aos fosfolipídeos com cargas negativas. É produzida pela placenta, fígado e intestino

delgado, mas não é produzida por células endoteliais. Tem a função de inibir a agregação plaquetária, a ativação do fator XII da coagulação, a protrombinase e a geração do fator Xa. (COSTA et al., 2005).

O anticoagulante lúpico, termo outrora designado com duplo erro, uma vez que a maioria dos pacientes com AL não possuem lúpus, e *in vivo* é um procoagulante em vez de um anticoagulante, inibe a coagulação dependente de fosfolipídeos. Atualmente, esse anticorpo é muito conhecido como inibidor lúpico (KESWANI; CHAUHAN, 2002).

Anticorpos ACL apresentam positividade em 12% a 30% e AL em 15% a 34% dos pacientes com LES e cerca de 50% a 70% dos pacientes lúpicos com AAs desenvolveram SAF em 20 anos de seguimento da doença, além de ser um importante fator desencadeante para o desenvolvimento da SAF secundária. A presença de AL é um fator de risco para trombose, independentemente da presença ou não de LES, já a presença de ACL está associada à trombose quando se encontra em níveis altos (>40GPL). A evidência de qualquer isotipo de anti- β 2GPI ou de anticorpos antiprotrombina também se associa a risco aumentado de trombose, especialmente em pacientes com AL positivo (COSTA et al., 2005).

Os anticorpos antiprotrombina são encontrados em 50-90% dos pacientes com SAF, particularmente naqueles com o AL. Assim como a β 2GPI, a protrombina pode servir de cofator para a ligação de AAs com os fosfolipídeos. Além disso, parece haver casos em que o AA se liga à proteína cofator mesmo na ausência do fosfolipídeo, o que evidencia ainda mais a heterogeneidade destes autoanticorpos. A relevância clínica da presença de anticorpos antiprotrombina é controversa na literatura. A maioria dos estudos, no entanto, descreve uma associação entre eles e a ocorrência de trombose venosa ou arterial. A pesquisa de anticorpos antiprotrombina parece ser especialmente útil em pacientes com história clínica compatível com SAF, mas para os quais os exames habituais resultem negativos, já tendo sido descrita prevalência de até 48% de tais anticorpos nestes pacientes. Assim, o anticorpo antiprotrombina é um outro potencial marcador da SAF (TEBO et al., 2008).

3.1.2. Mecanismos de ação dos AAs na hemostasia

Muitos pontos na cascata de coagulação são dependentes de fosfolipídeos, sendo postulado que estes podem ser sítios de ação dos AAs. A inibição da ação em alguns destes pontos deveria ter um efeito anticoagulante, enquanto que em outros seria previsto promover a coagulação (YOUNG, 2004), como é listado no Quadro 1.

Quadro 1: Mecanismos sugeridos para a indução dos anticorpos antifosfolídeos a eventos trombóticos.

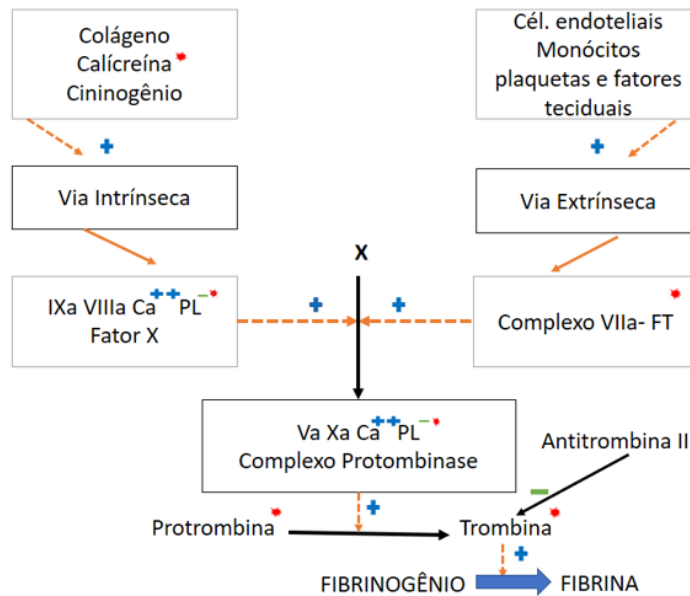
1. Interferência com os fosfolípides endoteliais e secreção de prostaciclina;
2. Inibição da fibrinólise;
3. Inibição da trombina e trombosmodulina;
4. Aquisição de resistência a proteína C;
5. Interação com os fosfolípides da membrana plaquetária;
6. Inibição da secreção de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) endotelial;
7. Inibição direta da proteína S;
8. Inibição da anexina V;
9. Indução da liberação de FT pelos monócitos.

Fonte: Adaptado de Fonseca et al. (2009).

O fator tecidual atua como um importante iniciador da via de coagulação extrínseca, sendo um cofator para a ativação do fator VII. O resultado final de ambas as vias extrínseca e intrínseca é a conversão da protrombina em trombina (Figura 1). Isso tem recebido atenção crescente no contexto da SAF, com anticorpos para ambas as moléculas sendo bem descritos, em particular a protrombina. A maioria dos pacientes com SAF que possuem anticorpos antiprotrombina também possui anticorpos contra a trombina. Estes podem ter um efeito procoagulante ao proteger a trombina da inativação pela proteína reguladora antitrombina III. Da mesma forma, anticorpos antiprotrombina promovem a inativação do fator V pela proteína C ativada (YOUNG, 2004).

O fibrinogênio é convertido em fibrina pela ação da trombina, que é gerada pela ação do complexo de protrombinase (contendo o fator Xa) na protrombina. Duas cascatas podem levar à ativação do fator X: a via intrínseca, promovida por uma variedade de fatores, incluindo o colágeno (exposto na parede vascular), a calicreína e o cininogênio; e a via extrínseca, iniciada por fatores derivados de células endoteliais, monócitos ou plaquetas, incluindo o fator tecidual (FT). Todo o processo deve ser considerado como tendo lugar na superfície de uma dessas células, que, quando ativado, é uma fonte de fosfolípido aniônico (VALENTE, 2011; YOUNG, 2004).

Figura 1: Resumo das vias de coagulação sob ação dos AAs.



Legenda: Somente algumas etapas importantes são mostradas. Setas sólidas indicam caminhos. As setas pontilhadas indicam promoção (+) ou inibição (-) de uma via. Os asteriscos indicam locais potenciais de ação de AAs.

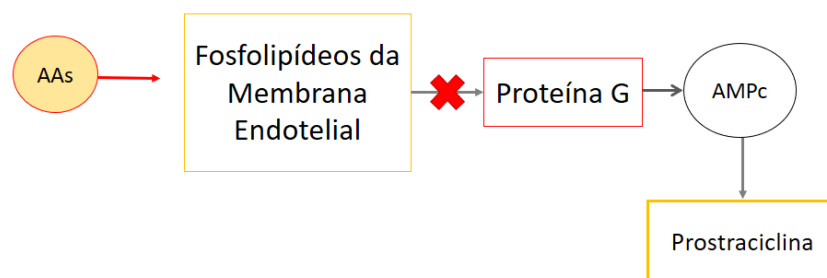
Fonte: Adaptado de Young (2004).

O endotélio vascular tem grande função no controle do tônus vascular, migração de leucócitos durante a resposta inflamatória aguda, função plaquetária, coagulação e atuação da fibrinólise. Mediante diferentes estímulos, são induzidas diferentes respostas do endotélio, podendo levar a modificação no seu fenótipo e sua função. O endotélio, em condições normais, inibe o processo de coagulação, mantendo a fluidez do sangue através da atuação de diversos anticoagulantes naturais. No que se diz respeito à SAF, a interação entre os AAs e o endotélio só seria possível na presença de um receptor, o qual permitisse o desencadeamento dos eventos que desemboque a modulação da função endotelial (ALALAF, 2012; LOUZADA et al., 1998).

O tônus vascular é regulado pelo endotélio através da liberação de vasodilatadores, como o óxido nítrico e a prostaciclina, bem como pela liberação de vasoconstritores, como a endotelina-1 e o fator ativador plaquetário. Se a desregulação do tônus vascular favorecer a vasoconstrição, conseqüentemente este favorece a trombose. Pesquisas mostraram que anticorpos anti- β 2GPI induzem a expressão do RNA mensageiro de pré-proendotelina-1 em células endoteliais. Com efeito, com os altos níveis de endotelina-1 promovendo a vasoconstrição, pode haver indução exacerbada da ativação plaquetária e conseqüente promoção trombótica (MERONI et al., 2008).

O AL liga-se aos fosfolípidos de membrana endotelial, inibindo a ativação de proteína G, o que evita a formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), prejudicando a síntese de prostaciclina, o mais poderoso antiagregante natural plaquetário. Dessa forma, com a prostaciclina reduzida, culminará na agregação plaquetária, ocasionando, a formação de trombos em qualquer vaso sanguíneo (Figura 2). Porém, para que a ação dos anticorpos aconteça, as células endoteliais precisam encontrar-se em estado de ativação ou rompimento, pois os fosfolípidos se encontram na parte interna da membrana celular (ARON et al., 1995).

Figura 2: Interferência com os fosfolípidos endoteliais e secreção de prostaciclina:

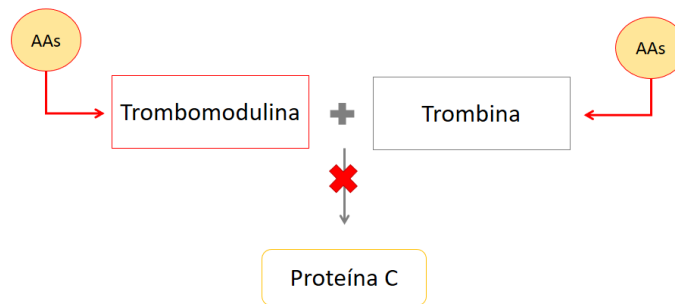


Fonte: Aron et al., (1995).

Os AAs reduzem fatores anticoagulantes, como as proteínas C/S, a antitrombina III, as prostaciclina ou amplificam a atividade de fatores pró-coagulantes. Assim, a ativação da antitrombina III poderia ser apontada como um mecanismo de desenvolvimento de trombozes. As células endoteliais também podem ser afetadas pela presença dos AAs, pois aumentam a atividade pró-coagulante das células pelo aumento da produção endotelial de Fator Ativador de Plaquetas (PAF) e pelo aumento da ação da tromboplastina tecidual, o que iria acelerar a execução da via extrínseca (ESPINOSA et al., 2003; NETO, et al., 2014).

O processo anticoagulante normal da proteína C ocorre quando esta é ativada pela ação da trombina com a trombomodulina presente. A trombomodulina, que é um componente da célula endotelial, pode ser vítima dos AAs por já estar inibida pela ação de anticorpos anticoagulantes IgGs, os quais os AAs ligam-se de forma semelhante (Figura 3) (STONE; VANCE, 1999).

Figura 3: Inibição da trombina e trombotomodulina pelos AAs:

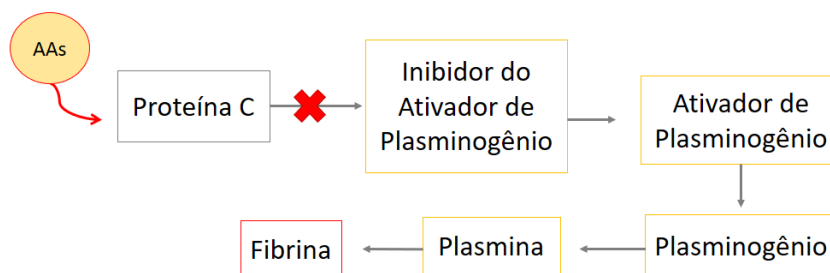


Fonte: Stone; Vance, (1999).

Na presença de fosfolipídeos, como a cardiolipina, a proteína C promove a degradação dos fatores Va e VIIIa, tendo como cofator a proteína S, que também pode ser alvo dos AAs. Sob ação dos AAs, as proteínas C/S têm sua atividade reduzida, reduzindo também a degradação dos fatores de coagulação envolvidos (ESPINOSA et al., 2003; RAND, 1998).

Numa outra situação em que a ação de AAs sob a proteína C compromete a anticoagulação, há o envolvimento do sistema fibrinolítico. A fibrina, que é o produto final da cascata de coagulação é degradada pela plasmina, que por si só é gerada como resultado de uma cascata complexa. Esta é derivada do plasminogênio através da ação do Ativador do Plasminogênio Tecidual (APT). Um importante modulador deste processo é o Inibidor do Ativador do Plasminogênio (IAP), que é outra proteína derivada do endotélio. Em estado ativado, a proteína C diminui a ação do IAP, que sob ação dos AAs e decorrente deficiência, não inibe devidamente o IAP, ocasionando inibição do plasminogênio, da plasmina e consequente deficiência fibrinolítica (Figura 4). Essa perturbação do sistema fibrinolítico gera o quadro de hipofibrinólise detectada em pacientes com SAF e LES, tendo papel importante na patogênese da trombose nesses pacientes (ARON et al., 1995; ESPINOSA et al., 2003; YOUNG, 2004).

Figura 4: Inibição da secreção de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) endotelial:

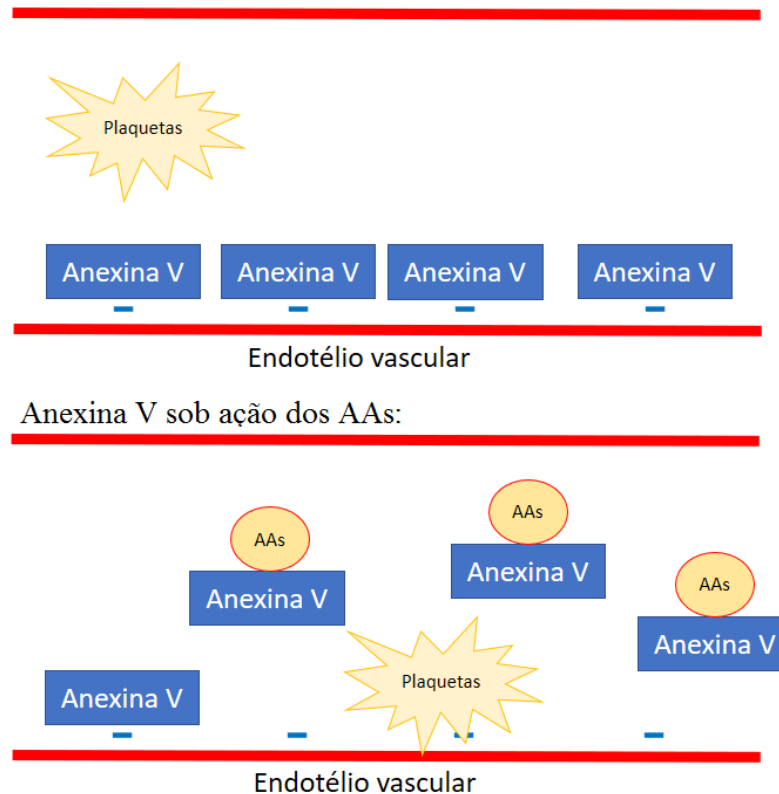


Fonte: Espinosa et al., (2003).

Outros mecanismos também estão associados à patogênese da SAF, como a reatividade cruzada entre os AAs, os ácidos nucleicos e glicosaminoglicanos (GAGs). Os GAGs são substâncias dos componentes do tecido conjuntivo, com estrutura molecular semelhante a heparina, e compõem o principal componente endotelial não trombogênico. A ligação dos AAs com os GAGs pode inibir o potencial antitrombótico destes (ARON et al., 1995; ESPINOSA et al., 2003; NETO, et al., 2014).

A anexina V (AnV), uma proteína plasmática ligada à fosfolipídeos, também está associada à SAF. Ela é expressa por células endoteliais da placenta e no trofoblasto e componente da futura placenta. Acredita-se que a AnV funciona como um anticoagulante natural nessa região, pois devido sua afinidade com os fosfolipídeos aniônicos, a AnV forma um escudo fisiológico que recobre as cargas negativas presentes na superfície das células endoteliais, que são responsáveis pela ativação plaquetária e cascata da coagulação. A ligação de AAs aos fosfolipídeos do endotélio interfere na formação desse escudo de proteção, levando à exposição das cargas negativas endoteliais, e a consequente ativação das plaquetas e da cascata da coagulação (Figura 5). Dados revelam que metade dos pacientes com SAF contêm anticorpos que se ligam à AnV (ALALAF, 2012; VALENTE, 2011).

Figura 5: Interferência dos AAs na Anexina V:



Fonte: Alalaf, (2012).

As plaquetas podem ser ativadas pela ação dos AAs através de uma reação com fosfolípedos de sua membrana plasmática, como a fosfatidilserina. A membrana plaquetária é dita como uma superfície ativada devido à presença desses fosfolípedos carregados negativamente. Essa carga negativa propõe uma superfície catalítica que interage eletricamente com os fatores de coagulação. No caso das plaquetas não ativadas, a fosfatidilserina se encontra na superfície citoplasmática da membrana celular, ou seja, interna na célula. Havendo ativação das plaquetas, esta se expressa na superfície externa da membrana celular, para que também haja a ligação e ativação do fator VIII. Os AAs interagem com os fosfolípedos, ativando as plaquetas e induzindo sua desgranulação (ARON, et al., 1995; STONE; VANCE, 1999).

3.2 Complicações gestacionais envolvidas na SAF

Os eventos trombóticos arteriais e venosos, nos quais os mecanismos da SAF estão envolvidos, apresentam diversas complicações clínicas, entre elas, as gestacionais. A autoimunidade foi associada a perdas gestacionais pela presença de AAs em mulheres com falta de êxito reprodutivo. Dentre estes anticorpos, destacam-se o AL e ACL, contudo, a associação com outros autoanticorpos como antifosfatidilserina e antifosfatidiletanolamina também tem sido objeto de estudo. Mulheres com AAs têm 50% de chances de apresentar morte fetal, bem como complicações pré e pós-natais, como retardo no crescimento intra-uterino e diminuição do líquido amniótico, com placenta diminuta e vasculopatia com infartos difusos (LOUZADA, 1998).

Dentre as complicações gestacionais mais frequentemente relacionadas à SAF estão a perda fetal não explicada após 10 semanas de gestação, episódios de abortamento espontâneo antes de 10 semanas de gravidez, pré-eclampsia ou eclampsia grave e precoce (antes de 32 semanas de gestação), insuficiência placentária e oligohidramnio com sofrimento fetal, crescimento intrauterino retardado, prematuridade e síndrome pós parto de 2 a 10 dias após o parto (CUNNINGHAM, 2014; NETTO, 2005).

3.3. Relação fisiopatológica da SAF e as complicações gestacionais

A incidência de pré-eclampsia em grávidas com SAF é elevada, em torno de 20 a 50% dos casos, e especialmente precoce e grave, tornando-se um problema para a clínica gestacional, uma vez que a mortalidade e morbidade é significativa quando a pré-eclampsia ocorre antes da 33ª semana de gestação, ou acompanhadas de outras patologias maternas. A pré-eclampsia,

insuficiência placentária e consequente restrição de crescimento intrauterino podem explicar a elevada taxa de partos prematuros em mulheres com SAF. Aproximadamente um quarto das mulheres que sofrem abortos recorrentes tem SAF, sendo esta uma das poucas causas tratáveis de abortamento. Além disso, a probabilidade de morbidade obstétrica nestas doentes pode atingir os 90% na ausência de tratamento, o que reflete a importância do diagnóstico, acompanhamento e instituição terapêutica precoces (FILHO; OLIVEIRA, 2007; NÓBREGA, 2016).

As complicações obstétricas envolvidas na SAF ocorrem diante da ação dos mecanismos de ação trombóticos dos AAs, uma vez que, o que vai determinar qual alteração gestacional será desencadeada é a relação de determinado mecanismo com o período gestacional. O que faz essa relação ser tão complexa é a variedade de anticorpos, de mecanismos e de consequências clínicas envolvidas, pois da mesma forma que esses anticorpos podem agir no início da gestação, podem agir no decorrer e/ou no final. A ação destes também dependem da sua concentração no organismo e situação imunológica da mulher, visto que eles podem aumentar, diminuir e até mesmo desaparecer no decorrer da doença (REGO et al., 2013).

Acreditava-se que o aborto em mulheres com SAF poderia ser amplamente explicado por insuficiência sanguínea fetal causada por trombose placentária e infarto. Contudo, em muitos casos, especialmente em abortos espontâneos e pré-eclampsia, não são todos que evidenciam trombose placentária. Diante disso, outros mecanismos foram levantados para justificar os abortamentos precoces e a pré-eclampsia, pois em muitos casos pode haver insuficiência placentária com redução de decídua, infiltração leucocitária e deficiente invasão trofoblástica das artérias espiraladas, bem como alterações na secreção placentária de gonadotrofina coriônica humana (HCG) e reatividade dos anticorpos antifosfolípidos com fosfolípidos trofoblásticos. Qualquer um dos mecanismos potenciais descritos para aumentar a coagulação sanguínea e ação dos AAs nas células poderia desempenhar um papel nos distúrbios de gestação associados (BARINI et al., 2000; YOUNG, 2004).

3.3.1 Ação dos AAs no desenvolvimento placentário

Sabe-se que as artérias espiraladas da placenta apresentam desenvolvimento anormal na SAF. Isso pode ocorrer devido ao efeito destes sobre a função endotelial. No entanto, também foi demonstrado que os AAs purificados (em testes *in vitro*) podem ligar-se especificamente aos antígenos da placenta, fornecendo um mecanismo potencial para danos placentários não trombóticos, e fornecimento de sangue fetal prejudicado. Os AAs e anti- β 2GPI também foram

encontrados no tempo gestacional em que ocorre a proliferação celular e diferenciação de trofoblasto (CRUZ, 2005; FILHO; OLIVEIRA, 2007).

A maioria das células só estabelece ligação a β 2GPI quando os fosfolípidos interiores de carga negativa são expostos externamente na membrana plasmática, dadas situações patológicas, estimulantes ou apoptóticas. Contudo, o trofoblasto em seu estado normal, expressa β 2GPI na superfície das suas células. Também foi encontrada maior quantidade de β 2GPI em placentas de mulheres com SAF e abortos recorrentes comparadas com placentas de mulheres sem SAF (MERONI et al., 2008).

A associação entre os AAs e as células trofoblásticas é complexa. Esses anticorpos podem ligar-se diretamente às membranas celulares de trofoblasto através de fosfolípidos aniônicos expostos e β 2GPI aderidos. Os anticorpos são capazes de inibir o HCG, hormônio responsável pelo processo de angiogênese placentária, que é produzido pelas células do sinciciotrofoblasto, comprometendo o desenvolvimento da placenta (IRIYAMA et al., 2015).

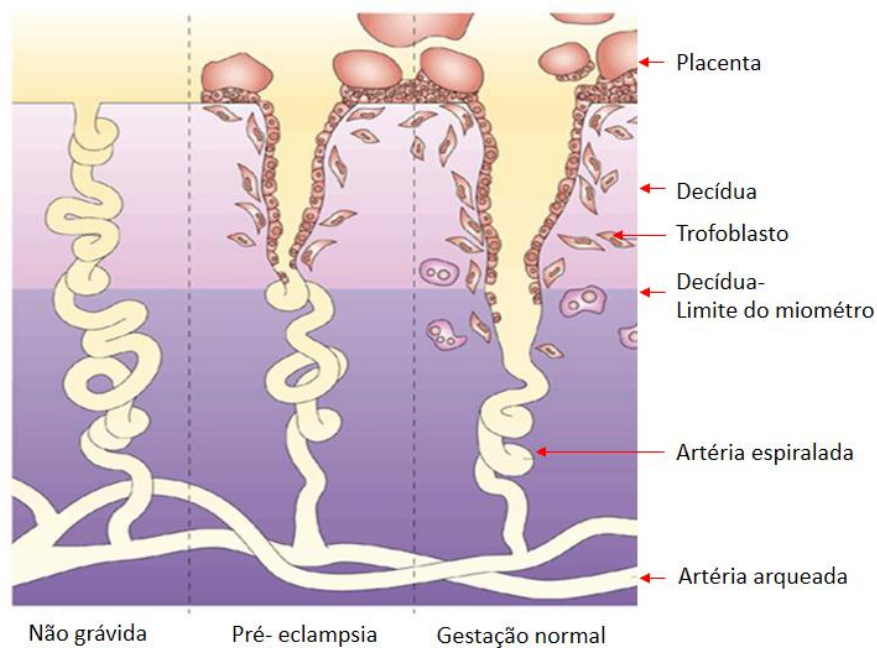
Utilizando um modelo animal de invasão trofoblástica, Di Simone et al. (2000) demonstraram que AAs monoclonais em humanos inibem a capacidade invasiva trofoblástica no tecido miometral, o que sugere que estes autoanticorpos possam inibir a adequada placentação. A ativação das células endoteliais *in vivo* pela ação dos AAs pode gerar síntese de citocinas e produção de metabólitos do ácido araquidônico, que se direcionam tanto às células trofoblásticas, quanto às da placenta já formada. Em situações *in vivo*, ACL têm efeito supressivo sobre cultura de células endoteliais de cordão umbilical.

Nesse contexto, é importante salientar que a estrutura placentária apresenta duas porções: a que compreende o tecido fetal, formado pelo córion viloso, no qual suas vilosidades coriônicas projetam-se para o espaço interviloso provido da rede lacunar desenvolvida no sinciciotrofoblasto durante a segunda semana de desenvolvimento, que contém o sangue materno; e o componente materno, formado pela decídua basal, parte do endométrio da mulher gestante. Ao final do quarto mês, a decídua basal está praticamente toda substituída pelo componente fetal da placenta. A porção materna, que é decídua basal e a porção fetal, o córion viloso, encontram-se fortemente aderidos pela capa citotrofoblástica, que é uma camada de células trofoblásticas na superfície materna da placenta, fixando o saco coriônico à decídua basal (ALALAF, 2012; IRIYAMA et al., 2015)

Numa situação normal, no final da segunda semana de gestação, o sinciciotrofoblasto, os citotrofoblastos e a mesoderme formam o córion. Durante o processo de implantação, as células do citotrofoblasto invadem a camada do sinciciotrofoblasto em direção à decídua ancorada na placenta. Quando encontram as arteríolas espiraladas maternas (artérias que

vascularizam o endométrio), os trofoblastos invadem o lúmen destes vasos. Ao fim do primeiro trimestre de gestação, esta população trofoblástica digere a estrutura músculo-elástica das estruturas vasculares, tornando-as dilatadas e não-vasoativas. Este processo faz parte do conjunto de adaptações fisiológicas ocorridas na gravidez com o intuito de garantir o adequado suprimento sanguíneo fetal (Figura 6). Os AAs são capazes de bloquear a invasão trofoblástica e a consequente formação placentária. A redução do número de vasos que sofrem essas adaptações é observada em algumas complicações gestacionais como pré-eclâmpsia e retardo do crescimento intrauterino, dado pela falha da invasão trofoblástica e da síntese deficiente de HCG (GALO, 2015; YOUNG, 2004).

Figura 6: Invasão trofoblástica na ausência de gestação, na gestação normal e na pré-eclâmpsia.



Fonte: Adaptado de Leão (2014).

Estudos histoquímicos encontraram evidências sugestivas de processo inflamatório como mecanismo implícito às complicações obstétricas na SAF, tais como um aumento local e sistêmico dos níveis de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), depósitos de resíduos do complemento, maior expressão de fator tecidual e infiltração de neutrófilos na decídua. Nos testes realizados, observaram que o bloqueio da via de complemento ou do fator tecidual em ratos com AAs preveniu a perda fetal, sugerindo que essas vias seriam fundamentais para as

lesões e respostas inflamatórias. À vista disso, foi proposto que o complexo AAs+ β 2GPI no trofoblasto ativa de forma exagerada o sistema complemento, com recrutamento e ativação de neutrófilos, monócitos e plaquetas, e com liberação de mediadores inflamatórios, bem como na descompensação dos mecanismos de inibição das ações nocivas do complemento.

Dependendo da extensão da lesão, pode decorrer a morte fetal ou restrição de crescimento intrauterino (AVALOS; TSOKOS, 2008; CRUZ, 2005; IRIYAMA et al., 2015).

Outra ação sobre o sistema complemento é deposição de imunocomplexos ou a ligação direta dos anticorpos que podem iniciar as alterações inflamatórias nos vasos decíduais mediante a participação de linfócitos T. Desta forma, os anticorpos detectados no soro poderiam ser considerados marcadores de tal atividade (OURIQUE, 2010).

Os estudos de Mulla et al (2009) demonstraram que a resposta pró-inflamatória aos anticorpos anti- β 2GPI no trofoblasto é mediada pelos receptores *4 Toll like* e pela proteína adaptadora Fator 88 de diferenciação mielóide (MyD88). Normalmente, estes receptores mediam respostas celulares a agentes infecciosos, mas algumas outras publicações já têm apresentado essa relação também com o mimetismo molecular da β 2GPI com os agentes virais e microbianos.

A ligação do complexo AAs+ β 2GPI ao receptor glicoproteína Iba α (recrutadora de leucócitos) é capaz de desencadear a produção e liberação de tromboxano, um potente vasoconstritor e agregante plaquetário. Nestas células, a sinalização intracelular desencadeada seria mediada não só pela fosforilação de p38 MAPK, que tem sua função ligada à ativação de resposta imune, como pela ativação do fator nuclear (NF- κ B), que codifica citocinas pró inflamatórias, resultando num aumento da produção dessas citocinas, como interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral α , moléculas de adesão celular e fator tecidual (CRUZ, 2005).

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) são citocinas que podem mediar a patogenicidade dos AAs e a ativação do complemento, pois estes podem se direcionar contra as células trofoblásticas, levando-as ao processo de necrose e conseqüente reação inflamatória. O TNF- α pode apresentar nível alto em pacientes com pré-eclampsia associadas à SAF, entretanto, ainda não há conclusões fundamentadas como essa mediação ocorre, até mesmo porque o TNF- α , cujo receptor é expresso pelas células trofoblásticas extravilosas, também é encontrada em pacientes com pré-eclampsia sem SAF. Acredita-se que diante da ação dos AAs sobre os macrófagos, que são as células secretoras dessas citocinas, a sua ação e concentração podem estar mais aumentadas em pacientes com SAF. Estudos histológicos de biópsias do leito placentário indicaram expressão anormal dessa citocina em pacientes com pré-eclampsia,

mostrando a localização histoquímica das células inflamatórias (ANDRADE, 2005; CHAMLEY et al., 1998; PIJNENBORG et al., 2012).

A reação inflamatória mediada pelos mecanismos de ação dos AAs, no que diz respeito a recrutamento de leucócitos, especialmente macrófagos e linfócitos TCD8+ e NK, está relacionada a destruição das células das vilosidades coriônicas, comprometendo assim o fluxo sanguíneo materno-fetal nas regiões afetadas (REGO et al., 2013).

Os mecanismos que afetam a formação placentária são as principais responsáveis pelas manifestações de abortamento precoce e pré-eclampsia, contudo, a atividade trombótica também está relacionada a essas complicações (ZANAZZI, 2014).

3.3.2. Eventos trombóticos nos distúrbios da gestação

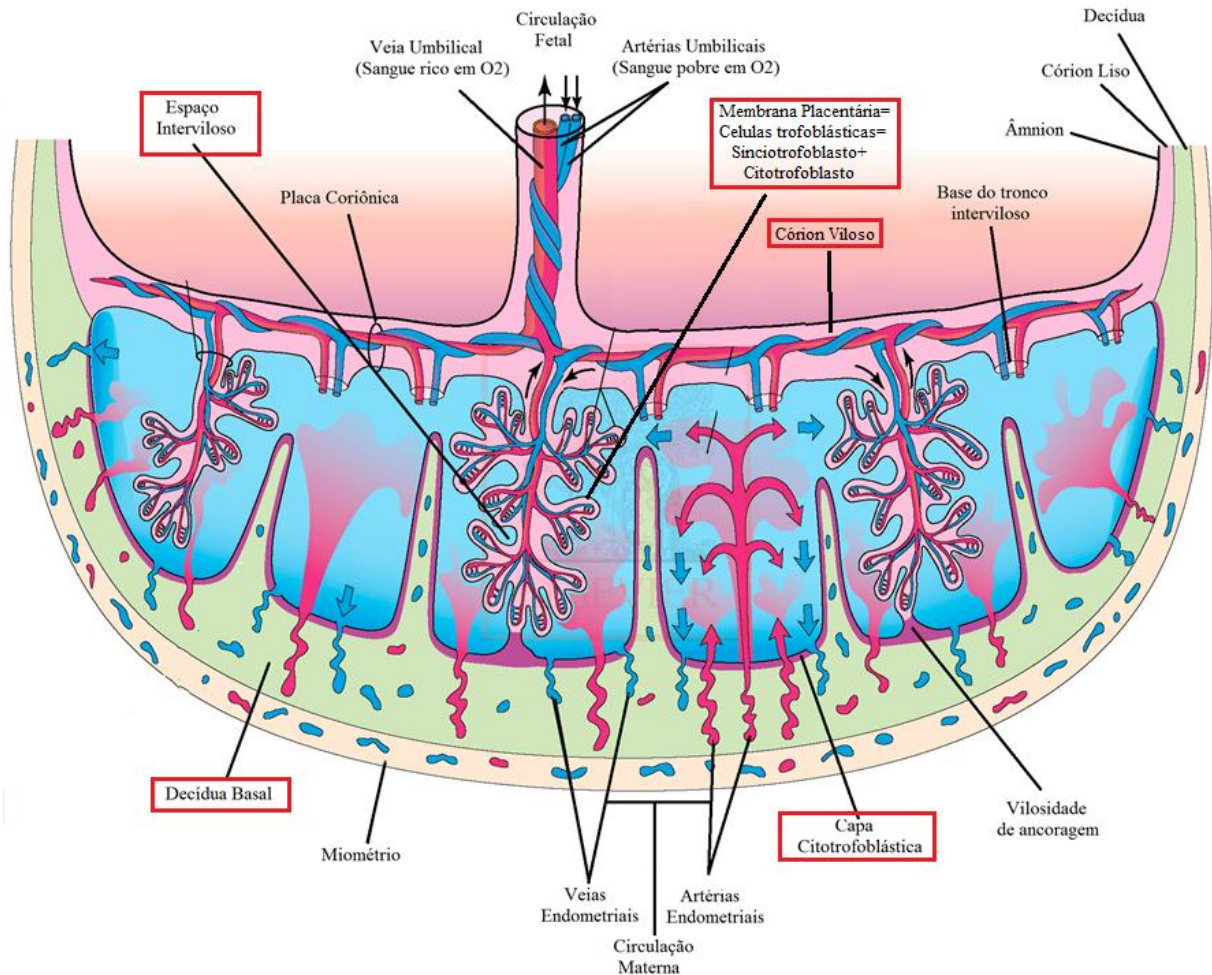
A vascularização placentária é composta pelas artérias e veias endometriais da decídua basal. Estas se abrem na capa citotrofoblástica através de fendas nas vilosidades, fazendo o sangue materno perfundir pelo espaço interviloso. Cerca de 80 a 100 artérias espiraladas endometriais se abrem na capa citotrofoblástica da decídua basal, onde o fluxo sanguíneo pulsa e é lançado em jatos por força de pressão. Esse sangue altamente cheio de oxigênio e nutrientes terá pressão mais alta que a do espaço interviloso, sendo jorrado em direção à placa coriônica. Com a gradativa diminuição da pressão, o sangue flui lentamente ao redor das vilosidades, garantindo a troca de metabólitos e gases com o sangue do feto. Das vilosidades coriônicas, o sangue segue fluindo por vasos cada vez mais calibrosos, chegando ao feto através do cordão umbilical. Na Figura 7 é demonstrado esse processo, no qual observa-se a veia umbilical transportando sangue ricamente oxigenado e nutrido fluindo da placenta para o feto (GALO, 2015).

A formação de trombos nos vasos placentários, especialmente as artérias e veias endometriais e umbilicais, impedem a vascularização e nutrição adequada do embrião ou do feto. As oclusões trombóticas nesses vasos podem ser as responsáveis pelas complicações no desenvolvimento embrionário/fetal, principalmente o crescimento intrauterino retardado, prematuridade, insuficiência placentária, oligohidramnios com sofrimento fetal, bem como abortamentos depois de 10 semanas de gestação (ARON et al., 1995; FAGUNDES et al., 2005).

Os eventos trombóticos irão causar hipóxia no tecido placentário, e conseqüentemente, possível infarto. Apesar das trombozes relacionadas à SAF não serem de caráter inflamatório, as conseqüências decorrentes dos eventos trombóticos na gestação, como o infarto tecidual

placentário, e conseqüente necrose e destruição celular, serão responsáveis pela reação inflamatória (CECATTI et al., 2000; OLIVEIRA, 2014).

Figura 7: Vascularização placentária.



Fonte: Adaptado de Galo (2015).

Em síntese, não apenas a trombofilia como os mecanismos inflamatórios estão envolvidos na patogenia das complicações gestacionais relacionadas à SAF. A redução da migração, invasão, diferenciação e ação dos trofoblastos encontrada nas mulheres com SAF pode ser justificada pela ligação dos AAs com os trofoblastos e infiltrados inflamatórios observados nos estudos do tecidos materno-fetais. Essa redução parece ser decorrente da ativação do sistema complemento, produção de citocinas e estimulação de células inflamatórias, bem como nas conseqüências dos fatores necrose placentária, dada por hipóxia e comprometimento nutricional do feto (NOVAES, 2003; OURIQUE, 2010).

A razão pela qual algumas mulheres sofrerem abortos precoces e outras complicações no segundo e terceiro trimestre da gravidez ainda é vista como algo não completamente compreendido, porém, para alguns autores, isso pode ocorrer através do mesmo mecanismo atuando ao longo de toda a gestação. Uma outra teoria, que atualmente é bem aceita, é que mulheres com SAF e abortos nos períodos pré-embrionário e embrionário representam um grupo diferente das mulheres com complicações no período fetal, implicando mecanismos ou AAs específicos distintos (OURIQUE, 2010).

3.4. Diagnóstico e tratamento da SAF

A maioria das características clínicas da SAF foi descrita no decorrer dos anos 80, contudo, a construção dos critérios preliminares para o diagnóstico clínico demorou mais de uma década para serem elucidados, que foram construídos através do Consenso Internacional de Sapporo, publicado em 1999 e revisto em 2006 (CECATTI et al., 2000).

O diagnóstico da SAF pode ser relativamente difícil, devido à variedade de anticorpos e manifestações clínicas, bem como nas dificuldades nos exames laboratoriais, devido à complexidade na padronização e detecção dos resultados. Os níveis de AAs podem aumentar, diminuir e até mesmo desaparecer no decorrer da doença. Diante dessas dificuldades, foram formulados critérios para o seu diagnóstico, que consistem na associação de critérios clínicos e laboratoriais (DUSSE et al., 2014).

A investigação laboratorial deve obrigatoriamente confirmar a demonstração dos AAs, para que, diante dessa confirmação, possam ser descartadas outras possíveis causas de tromboembolismo. No que se diz respeito à detecção dos AAs, a classificação da síndrome é dada pela combinação de autoanticorpos encontrados, podendo ser tipo I (mais de um tipo de autoanticorpo envolvido), tipo IIa (AL isolado), tipo IIb (aCL isolado) ou tipo IIc (anti- β 2-GPI isolado) (FONSECA et al., 2009).

Vários testes foram levantados para demonstrar o AL, sendo que todos detectam a inibição *in vitro* das reações de coagulação que são dependentes de fosfolípidos, pois, apesar de serem testes inespecíficos, estes são afetados pela concentração dos fatores de coagulação e pela presença de inibidores que não sejam o AL. Devido à natureza heterogênea do AL, é necessário mais de um teste diagnóstico. Os testes mais empregados foram: o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo do veneno diluído da víbora de Russel (sRVVT) e o tempo de coagulação com caulim (KCT). O método imunoenzimático (ELISA) de fase sólida é usado para identificar a ACL (MESQUITA et al., 2013).

No ELISA para identificação de ACL, a cardiolipina é utilizada como revestimento das placas de microtitulação. Como teste diferencial para deficiências dos fatores de coagulação, é realizada a mistura do plasma teste com o plasma normal, levando, assim, à normalização do tempo de coagulação. A confirmação dos AAs é evidenciada pela redução do tempo de coagulação prolongado, do plasma teste, com a adição de fosfolípides (KESWANI; CHAUHAN, 2002). Resultados falso positivos e falso negativos podem ocorrer em determinadas situações, exigindo cuidado ao relacionar o critério laboratorial para a confirmação da SAF. Diante disso, exames laboratoriais são realizados em duas ocasiões distintas, com intervalo de mais de três meses e menos de cinco anos (OURIQUE, 2010).

O tratamento da SAF para gestantes é tão complexo quanto seu diagnóstico. Como é uma doença autoimune, a SAF não tem cura, mas o paciente pode impedir os eventos trombóticos evitando ou corrigindo os fatores de risco para trombozes e usando uma terapia com anticoagulante oral. O tratamento deve ser monitorado por meio de exames laboratoriais e clínicos periódicos. Para a autoimunidade, faz-se o uso de inibidores e neutralizadores dos AAs e para reações inflamatórias, antiinflamatórios específicos, para que estes não interfiram em outras vias de possíveis complicações gestacionais. O tratamento anticoagulante deve ser rigorosamente obedecido no período pós-parto, pois o risco de trombozes aumenta significativamente, principalmente em mulheres com parto cesariana. Mulheres com SAF não devem fazer uso de anticoncepcionais orais, para não adicionar risco de trombose arterial e venosa (SBR, 2011).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sobre os AAs foram responsáveis pela descoberta e compreensão de diversos mecanismos de ação destes anticorpos em pacientes com SAF. No que se diz respeito à relação da SAF com as complicações gestacionais, é necessária uma atenção direcionada. Isoladamente, a gravidez já consiste num fenômeno imunológico e fisiológico complexo e delicado, e diante da sua associação com disfunções patológicas, a gravidade dos eventos clínicos pode ser perigosa e fatal.

Os mecanismos pelos quais os AAs desencadeiam as alterações gestacionais ainda precisam ser alvo de estudos mais profundos. Contudo, a conclusão de que esses eventos consistem numa etiologia multifatorial, abriu portas para a melhor compreensão da desordem. Os eventos trombóticos na circulação útero-placentária foram inicialmente propostos como principal mecanismo, contudo, estes estudos mostraram que a trombose não parece ser

suficiente para justificar todas as morbidades gestacionais relacionadas à SAF. Diante das evidências estudadas, o envolvimento dos mecanismos imunológicos e inflamatórios ganham importância na descrição da fisiopatologia das lesões placentárias, na qual a placenta se apresenta também como alvo dos AAs, com a diferenciação, invasão e ação dos trofoblastos alteradas.

A importância dos estudos da SAF refere-se diretamente no desenvolvimento dos métodos diagnósticos, principalmente no que diz respeito à combinação das manifestações clínicas com a confirmação laboratorial, pois a correta interpretação e generalização de resultados em estudos clínicos ainda é um fator limitante para resultados satisfatórios. Ainda há grande discrepância nos critérios clínicos e laboratoriais, apesar dos esforços internacionais para um consenso. Esse problema dificulta a definição de recomendações universais para o tratamento de grávidas com SAF.

A gravidez é um tema rico em discussões e investigações, sendo responsável por elevada taxa de desordens clínicas. A SAF é uma grande responsável tanto pela morbidade gestacional, quanto de outras complicações decorrentes de eventos trombóticos, que combinada à complexidade da própria gestação, é considerada um grave fator de morte materna e fetal. Sendo assim, o constante estudo da fisiopatologia da SAF pode contribuir no melhor entendimento da patologia, para que assim, o seu diagnóstico clínico e laboratorial possa ser menos controverso, e conseqüentemente, haja melhores condutas no tratamento e acompanhamento, tanto das gestantes, quanto de qualquer outro indivíduo portador da SAF.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALALAF, S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 285, n. 3, p. 641-647, mar. 2012.

ANDRADE, L. E. C. Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos (SAF): O Estigma de Um Nome. **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 5-6, jul. /set. 2005.

ARON, M.; CARUGO, D.; SEZGIN, E.; SERNA, B. J.; KUIMOVA, M. K.; EGGELING, C.; STRIDE, E. Modulation of the molecular arrangement in artificial and biological membranes by phospholipid-shelled microbubbles. **Biomaterials**, Amsterdam, v.113, n. 13, p.105-117, jan. 2017.

ASHERSON, R. A.; KHAMASHTA, M. A.; ORDI-ROS, J.; DERKSEN, R. H.; MACHIN, S. J.; BARQUINERO, J.; OUTT, H. H.; HARRIS, E. N.; TORRES, V. M.; HUGHES, G. R. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 68, n. 6, p. 366-74, nov. 1989.

AVALOS, I.; TSOKOS, G. C. The role of complement in the antiphospholipid syndrome-associated pathology. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, Totowa, v. 36, n. 2-3, p. 141-144, jun. 2009.

BOWIE, E. J. W.; THOMPSON, J. H. J.; PASCUZZI, C. A.; OWEN, C. A. J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, Saint Louis, v. 62, p. 416-430, set. 1963.

CARMAN, G. M.; HAN, G. S. Regulation of Phospholipid Synthesis in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Annual Review of Biochemistry**, Bethesda, v. 7, n. 80, p. 859-883, jun. 2011. CECATTI et al., 2000.

CECATTI, J. G.; AQUINO, M. M. A.; TINTORI, E. M.; YELA, D. A.; QUEIROZ, M. L. S. Anticorpos Anticardiolipina entre Gestantes com Óbito Fetal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.22, n.2, p. 101-106, mar. 2000.

CHAMLEY, L. W.; DUNCALF, A. M.; MITCHELL, M. D.; JOHNSON, P.M. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. **Lancet**, Londres, v. 352 , n. 9133, p. 1037-1048, set. 1998.

CONLEY, C. L.; HARTMANN, R. C. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 3, p.621-632, ago. 1952.

COSTA, O. L. N.; BRANDÃO, C.; SILVA, M. M. R.; PIMENTEL, K. S.; SANTIAGO, M. B. Anticorpos Antifosfolípidos em Mulheres com Antecedentes de Perdas Gestacionais: Estudo Caso-Controle. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.45, n.3, p.119-23, maio / jun. 2005.

CORRÊA, M. D. **Noções básicas de Obstetrícia**. 14. ed. São Paulo: Coopmed Editora Médica, 2011.

CUNNINGHAM, F. G. **Obstetrícia de Williams**. 23. ed. São Paulo: McGraw-Hil, 2014.

CRUZ, B. A. Atualização em Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome Antifosfolípide e Gravidez. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.45, n.3, p.169-73, maio /jun., 2005.

DANOWSKI, A.; LEVY, R. A. Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 2, p.139–14, set. 2013.

DUSSE, L. M. S.; SILVA, F. D.; FREITAS, L. G.; RIOS, D. R. A; ARMOND, S. C.; MARCOLINO, M. S. Antiphospholipidsyndrome: a clinicaland laboratorial challenge. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 60, n. 2, p. 181-186, mar. /abr. 2014.

ESPINOSA, G.; CERVERA, R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. **Expert opinion on pharmacotherapy**, Londres, v.10, n. 4, p. 601-14, mar. 2009.

FAGUNDES, I.; BORGES, R. K.; SCHIAVO, N.; NEUMANN, J.; MUHLEN, C. A. V.; STAUB, H. L. Síndrome antifosfolípídica e morbidade gestacional. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, n. 3, p. 179- 188, jul. /set. 2005.

FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). **Manual de Orientação Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério**, São Paulo, 2010. Disponível em:

<<http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/13162/material/ASSIST%C3%80NCIA%20AO%20PARTO,%20PUERP%C3%89RIO%20E%20ABORTAMENTO%20-%20FEBRASGO%202010.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

FEINSTEIN, D. I.; RAPAPORT, S. I. Acquired inhibitors of blood coagulation. **Progress in Hemostasis and Thrombosis**, Nova York, v. 1, p. 75-95, maio 1972.

FILHO, E. A. F.; OLIVEIRA, V. M. Associação entre abortamentos recorrentes, perdas fetais, pré-eclâmpsia grave e trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípides em mulheres do Brasil Central. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro v. 29, n. 11, p. 561-567, nov. 2007.

FONSECA, F. L. A.; SILVA, E. F.; CAPUTTO, L.C.; SANCHES, J. C. T. Abordagem laboratorial das síndromes antifosfolípides e do aborto recorrente. **Arquivos Brasileiros de Ciências Saúde**, Santo André, v.35, n.2, p.111-116, maio / ago. 2010.

GALO, A. L. M. **Placenta e Membranas Fetais**, 2015. São Paulo. Disponível em: http://www.dacelulaaosistema.uff.br/?page_id=5. Acesso em: 25 jun. 2017.

HUGHES, G. R. V. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. **British Medical Journal**, Londres, v. 287, p. 1088-1089, out. 1983.

IRIYAMA, M. D. T.; et al. Elevated Placental Adenosine Signaling Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia. **Circulation**, Dallas, v. 131, n. 8, p. 730–741, fev. 2015.

JIANG, Y.; MCINTOSH, J. J.; GEORGE, J. N.; et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. **American Society of Hematology**, Washington, v. 123, n. 11, p. 1674–1680, jun. 2014.

KESWANI, S. C.; CHAUHAN, N. Antiphospholipid syndrome. **Journal of the Royal Society of Medicine**. Londres, v. 95, n. 7, p. 336–342, jul. 2002.

LEÃO, J. **Pré-eclâmpsia? Por quê? 2014**. Disponível em: <<http://medicinafontes.blogspot.com.br/2014/11>>. Acesso em: 25 jun. 2017.

LOUZADA JR., P.; SIMON, S. M.; VOLTARELLI, J. C.; DONADI, E. A. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. **Universidade de São Paulo**, São Paulo, v.1, n. 32, p. 305-315, abr./jun. 1998.

MATTAR, R.; CAMANO, L.; DAHER, S. Aborto Espontâneo de Repetição e Atopia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 331-335, maio 2003.

MERONI, P. L.; GEROSA, M.; RASCHI, E.; SCURATI, S.; GROSSI C.; BORGHI, M. O. Updating on the Pathogenic Mechanisms 5 of the Antiphospholipid Antibodies. Associated Pregnancy Loss. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, Bethesda, v. 34, n. 3, p. 332–337, jun. 2008.

MESQUITA, H. L.; CARVALHO, G. R.; ARESTRUP, F. M.; CORRÊA, J. O. A.; AZEVEDO, M. R. A. Avaliação da agregação plaquetária em presença de anticorpos antifosfolípidos: anti- β 2GP1 e anticardiolipina. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.53, n.5, p.400–404, maio 2013.

METCALF, W. W.; DONK, W. A. Biosynthesis of Phosphonic and Phosphinic Acid Natural Products. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 78, n. 42, p. 65-94, jul. 2009.

MULLA, M.; JAN, J. B.; CHAMLEY, L. W.; GILES, I.; PERICLEOUS, C.; RAHMAN, A.; JOYCE, S. K.; PANDA, B.; PAIDAS, M. J.; ABRAHAMS, V. M. Antiphospholipid antibodies induce a Proinflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. **American Journal of Reproductive Immunology**, Nova Iorque, v. 62, n. 2, n. 96-111, ago. 2009.

NETO, L.; CARVALHO, A.; DALMONICO, A. C.; CARVALHO, L., K. M. M.; CARVALHO, T. M. M. Síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF): apresentação cardíaca e cerebral. **ABC: Imagem Cardiovascular**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 264-266, out./dez. 2014.

NETTO, H. C. **Obstetrícia Básica**. 1. ed. São Paulo: Atheneu Rio, 2005.

NILSSON, I. M.; ASTEDT, B.; HEDNER, U.; BEREZINE, D. Intrauterine death and circulating anticoagulant "antithromboplastin". **Acta Medica Scandinavica**, Estocolmo, v. 97, n. 3, p. 153-159, mar. 1975.

NÓBREGA, M. F.; SANTOS, M. T. B. R.; DAVIM, R. M. B.; OLIVEIRA, L. F. M.; ALVES, E. S. R. C.; RODRIGUES, E. S. R. C. Perfil de Gestantes com Síndrome Hipertensiva em uma maternidade pública. **Revista de enfermagem UFPE**, Recife, v. 10, n. 5, p. 1805-1811, maio 2016.

NOVAES, G. S. Síndrome Antifosfolípide, **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 5, n. 1, p.12-17, jan. 2003.

OLIVEIRA, V. M. **Associação entre a presença de trombofilias adquiridas e hereditárias e a ocorrência de abortamentos recorrentes, perdas fetais em gestantes de alto risco**, 2010. 98 f. Dissertação (Mestrado) em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2014.

OURIQUE, C. S. O. **Patogenia e Abordagem Terapêutica do Síndrome Antifosfolipídico na Gravidez**. 2010. 30 f. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, 2010.

PIERANGELI, S. S.; DEAN, J.; GOLDSMITH, G. H.; BRANCH, D. W.; GHARAVI, A.; HARRIS, E. N. Studies on the interaction of placental anticoagulant protein I, beta 2 glycoprotein 1, and antiphospholipid antibodies in the prothrombinase reaction and in the solid phase anticardiolipin assays. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, Saint Louis, v. 128, n. 2, p. 194-201, aug. 1996.

REGO, J.; DANOWSKIA, A.; ADRIANA M.; KAKEHASIC, A. M.; FUNKED, A.; CARVALHO, J. F.; et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 184–192, jan. 2013.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n.2, p. 1-2, abr. / jun. 2007.

SANTAMARIA, J. R.; BADZIAK, D.; BARROS, M. F.; MANDELLI, F. L.; CAVALIN, L. C.; SATO. M. S. Síndrome antifosfolípide. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.80, n.3, p.225-239, maio/ jun. 2005.

SANTOR, J. E. A.; GALIANA, L. I.; PAREDES, P. G. Síndrome antifosfolípido, estado actual. **Anales De Medicina Interna**, Madrid, v. 24, n. 5, p. 242-248, maio 2007.

SARNO, M.; COUTO, E.; SIMONI, R. Z.; BARINI, R. Dopplervelocimetria de artérias uterinas e síndrome antifosfolípides. **Revista Ciências Médicas**, Campinas, v.15, n.2, p. 151-157, mar./ abr. 2006.

SBR- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF) Cartilha para pacientes**, 2011. Disponível em: <<http://www.reumatologia.com.br/PDFs/Cartilha%20saf.pdf>> Acesso: 26 set. 2016.

SIMONE, N.; MERONI, P. L.; PAPA, N.; RASCHI, E.; CALIANDRO, D.; CAROLIS, S.; KHAMASHTA, M. A.; ATSUMI, T.; HUGHES, G. R. V.; BALESTRIERI, G.; TINCANI, A.; CASALI, P.; CARUSO, A. Antiphospholipid Antibodies affect trophoblast Gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered B2-Glycoprotein I. **Arthritis and rheumatism**, Atlanta, v. 43, n.1, p. 140–150, jan. 2000.

STONE, S J.; VANCE, J E. Cloning and expression of murine liver phosphatidylserine synthase (PSS)-2: differential regulation of phospholipid metabolism by PSS1 and PSS2. **Biochemical Journal**, Londres, v. 342, n.1, p. 57–64, ago. 1999.

TEBO, A. E.; JASKOWSKI, T. D.; HILL, H. R.; BRANCH, D. W. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. **Clinical & Experimental Immunology**, Oxford, v. 154, n. 3, p. 332–338, dez. 2008.

VALENTE, S. C. M. **Marcação da Anexina V para imagem funcional da apoptose celular**. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado) em Genética Molecular e Biomedicina, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2011.

YOUNG, C. G. M. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. **Clinical & Experimental Immunology**, Oxford, v. 136, n. 3, p. 393-401, jun. 2004.

ZANAZZI, D. D. Síndrome antifosfolípídico y afectación cardiovascular. **Insuficiencia cardíaca**, Buenos Aires, v. 9, n. 2, p. 66-76, fev. 2014.