

Acompanhamento da síndrome antifosfolípídeo (SAF) obstétrica

Flávia C. dos Santos,^{1*} Nilson R. de Jesús,¹ Guilherme R. R. de Jesús¹

Resumo

A morbidade gestacional é uma forma bem reconhecida de apresentação da síndrome antifosfolípídeo (SAF), que é parte do critério de classificação. A SAF obstétrica é responsável por causar grandes impactos emocionais devido às perdas gestacionais que ocasiona e impactos financeiros em virtude do aumento da morbidade gestacional. Depois do diagnóstico apropriado, o tratamento de pacientes com SAF gera um aumento significativo na taxa de nascidos vivos, embora o risco de outras morbidades obstétricas, como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal (CIUR) e prematuridade permaneçam altas. Abortamentos recorrentes do primeiro trimestre (excluindo anomalias cromossômicas), perda fetal tardia, e trombose materna são características da síndrome antifosfolípídeo obstétrica (SAF). Complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e óbito fetal também ocorrem com mais frequência em pacientes com SAF do que na população geral. O acompanhamento e a eventual intervenção em gestantes com SAF devem ocorrer em um Centro de referência em gestações de alto risco. A associação com o lúpus faz com que ocorra um risco adicional para trombose quando os anticorpos antifosfolípeos estão presentes. Os resultados gestacionais com fetos nascidos vivos aumentam para 80% quando a terapia antitrombótica é iniciada, mas a falha em 20% a 30% dos casos, mesmo com o tratamento correto, que consiste em aspirina em baixa dose com ou sem heparina, revela novos mecanismos para a perda fetal na SAF ainda não compreendidos. Nesse artigo, nós iremos revisar também como os medicamentos interferem no mecanismo patogênico da SAF e discutiremos o impacto do tratamento atual recomendado na morbidade gestacional.

Descritores: Síndrome antifosfolípídeo; Aborto habitual; Trombose.

Abstract

Monitoring obstetric antiphospholipid syndrome (APS)

Pregnancy morbidity is a well-recognized presentation of antiphospholipid syndrome (APS), which is part of the classification criteria. Obstetric APS responsible for causing great emotional impacts due to pregnancy loss that causes and financial impacts due to increased gestational morbidity. Recurrent early miscarriages (excluding chromosomal anomalies), late fetal loss, and maternal thrombosis are characteristic of obstetric antiphospholipid syndrome (APS). Obstetric complications such as preeclampsia, fetal growth restriction, premature delivery, and fetal death also occur in

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Núcleo Perinatal, HUPE, UERJ
Av. Professor Manuel de Abreu, 500
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: flavviacs@yahoo.com.br

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2): 41-46

doi: 10.12957/rhupe.2015.18361

Recebido em 20/06/2014. Aprovado em 22/12/2014.

higher frequency in APS patients than in general population. A high-risk obstetric center is needed for proper evaluation of and intervention with pregnant women with APS. Association with lupus carries additional risk of thrombosis when antiphospholipid antibodies (aPLs) are present. Gestational results with live births are improved to about 80% when antithrombotic therapy is used, but failure in 20% to 30% of the cases despite correct treatment with low dose aspirin with or without heparin reveals new pathways for pregnancy loss in APS and unmet needs. In this article, we will review how medications interfere in the pathogenic mechanisms of APS and discuss the impact of current recommended treatment on pregnancy morbidity.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Recurrent abortion; Thrombosis.

Resumen

Monitoreo del síndrome antifosfolípido obstétrico (SAF)

La morbilidad gestacional es reconocida por ser una forma de presentación del síndrome antifosfolípido (SAF), que forma parte del criterio de clasificación. El SAF obstétrico es responsable de causar gran impacto emocional, debido a las pérdidas gestacionales que provoca y a los impactos financieros por el aumento de la morbilidad gestacional. Después del diagnóstico apropiado, el tratamiento de pacientes con SAF genera un aumento significativo en la tasa de nacidos vivos, aunque el riesgo de otras morbidades obstétricas permanezcan altas como: preeclampsia, restricción del crecimiento fetal (RCIU) y prematuridad. Los abortos recorrentes del primer trimestre (excluyendo anomalías cromossômicas), pérdida fetal tardia y

trombosis materna son característicos del síndrome antifosfolípido obstétrico (SAF). Complicaciones obstétricas como la preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y óbito fetal también se producen con más frecuencia en pacientes con SAF que en la población general. El seguimiento y la posible intervención en las mujeres embarazadas con SAF deben realizarse en un centro de referencia para embarazos de alto riesgo. La asociación con el lupus hace que exista un riesgo adicional de trombosis cuando los anticuerpos antifosfolípidos están presentes. Los resultados gestacionales con fetos nacidos vivos aumentan a 80% cuando se inicia el tratamiento

antitrombótico, pero el fracaso en un 20% a 30% de los casos, incluso con el tratamiento correcto que consiste en bajas dosis de aspirina con o sin heparina, revela nuevos mecanismos para la pérdida fetal en el SAF todavía no comprendidos. En este artículo, también vamos a revisar cómo los medicamentos interfieren en el mecanismo patogénico del SAF y discutiremos el impacto del tratamiento actual recomendado en la morbilidad gestacional.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido; Aborto habitual; Trombosis.

Introdução

Complicações obstétricas como morte fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia e aborto recorrente de primeiro trimestre (uma vez excluídos defeitos anatômicos e cromossômicos) são manifestações características da síndrome antifosfolípido (SAF). Essas complicações podem ocorrer em pacientes sabidamente já diagnosticadas com SAF e que já apresentaram eventos trombóticos arteriais ou venosos, ou podem ocorrer como primeira ou única manifestação da síndrome. A gravidez na paciente com SAF é considerada de alto risco, e o acompanhamento pré-natal deverá ser realizado de forma a eliminar ou minimizar fatores de risco concomitantes para trombose.¹ Estudos em modelos animais têm mostrado o papel dos anticorpos antifosfolípidos (aPLs) como causadores da morte fetal e de outras complicações, bem como o papel de anti-agregantes plaquetários e anticoagulantes em melhorar os resultados gestacionais antes do seu uso em humanos.

Nos humanos, a presença de aPLs tem sido associada a piores resultados gestacionais. A detecção do lúpus anticoagulante (LAC) tem sido fortemente associada com perdas fetais recorrentes antes de 24 semanas de gestação (OR, 7.79; 95% CI, 2.30-26.45). Os dados foram insuficientes para analisar a associação de LAC com abortamento precoce (<13 semanas). Tanto o anticorpo anticardiolipina IgG, como o IgM (aCL) foram claramente relacionados às perdas fetais recorrentes antes de 24 semanas (OR, 3.57; 95% CI, 2.26-5.65 e OR, 5.61; 95% CI, 1.26-25.03, respectivamente).² Anticardiolipina IgG também foi associada ao abortamento precoce (OR, 3.56; 95% CI, 1.48-8.59). Por outro lado, anti-β2 glicoproteína 1 (anti-b2 GP I) não mostrou relação equivalente com qualquer forma de aborto recorrente de primeiro trimestre.³ De um modo geral, mulheres com SAF, quando tratadas adequadamente,⁴ têm de 75

a 80% de probabilidade de gerar um conceito vivo. Se compararmos com as pacientes que não recebem tratamento, esse percentual cai para 15%.¹

Acompanhamento da gestação em pacientes com SAF

O ideal é que essas pacientes passem por uma consulta de aconselhamento para que lhes sejam explicados os riscos da gravidez sob um aspecto individualizado. As pacientes também devem ser informadas sobre o aumento do risco de complicações sérias como hipertensão, pré-eclâmpsia, prematuridade ou trombose, que podem ocorrer tanto na gestação como no puerpério, mesmo em vigência de tratamento correto.² A gravidez deve ser desencorajada em todas as mulheres que apresentam hipertensão pulmonar grave, devido ao alto risco de morte materna, e adiada na ocorrência de hipertensão não controlada ou evento trombótico recente, especialmente acidente vascular cerebral (AVC).⁵

Após o diagnóstico de gravidez, a dosagem de βHCG deve dobrar a cada dois dias, visto que um aumento abaixo do esperado pressupõe um resultado desfavorável. Um acompanhamento adequado deve ser iniciado tão logo seja possível detectar um embrião vivo na ultrassonografia.⁵

Essas pacientes deverão ser acompanhadas em um centro de referência de gestação de alto risco, e as consultas de pré-natal devem ser planejadas. No pré-natal do Hospital Universitário Pedro Ernesto, as pacientes portadoras de SAF são acompanhadas a cada quatro semanas até a metade da gestação e, em seguida, a cada uma ou duas semanas até o parto. Se durante o acompanhamento, surpreendemos um *spot* urinário maior que 0.3 ou ocorrer um aumento da pressão arterial após 20 semanas de gravidez, deverá ser solicitada, a dosagem da proteinúria de 24 horas. Além disso, devem ser orienta-

das quanto ao aparecimento de sintomas relacionados a trombose, tromboembolismo, pré-eclâmpsia (cefaleia, dor abdominal, turvação visual e alteração do estado mental) ou diminuição da movimentação fetal.¹

O risco de pré-eclâmpsia está aumentado nesse grupo de pacientes. Estudos encontraram uma associação positiva entre anticorpos antifosfolípidos e pré-eclâmpsia, com risco relativo variando entre 2 e 20.⁶ Um estudo recente mostrou que entre 40 pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia grave (definida pelo autor como pressão diastólica > 110 mmHg e proteinúria > 3 g na urina de 24 horas) antes de 34 semanas, 20% tinham anticorpos antifosfolípidos após o parto, sugerindo que essas pacientes deveriam ser investigadas para SAF.

Excluindo a pré-eclâmpsia, a gravidez nas pacientes com SAF pode estar associada com altas taxas de outras complicações obstétricas, como insuficiência placentária, restrição de crescimento fetal, prematuridade e morte fetal. O tratamento da gestante com aspirina em doses baixas e heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode melhorar o resultado gestacional, embora nem todas as morbidades obstétricas possam ser reduzidas. Um estudo retrospectivo com 67 gestações em 51 pacientes com SAF mostrou que 85,1% das gestações resultaram em fetos vivos após o tratamento em comparação com 13,8% de fetos vivos antes do tratamento. Foram relatados nove casos de restrição do crescimento fetal, a taxa de cesariana foi de 54,4% e 13 gestações estudadas apresentaram complicações hipertensivas (incluindo quatro casos de síndrome HELLP).⁷

Bramham e colegas compararam o resultado gestacional em pacientes com SAF e diferentes apresentações clínicas. O primeiro grupo possuía gestantes com abortos recorrentes, o segundo grupo incluiu pacientes com história de perda fetal tardia e parto prematuro por insuficiência placentária e o terceiro grupo possuía pacientes com trombose. O último grupo apresentou maiores taxas de parto prematuro que o primeiro e maiores taxas de pequenos para a idade gestacional que o grupo com história de perda fetal tardia. O grupo de pacientes com trombose também apresentou mais pré-eclâmpsia (incluindo os dois únicos casos de síndrome HELLP) comparado com os outros grupos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.⁸

No Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), nós acompanhamos 79 gestações em 70 pacientes usando aspirina em baixa dose e cumarínico no período entre 14 a 36 semanas, trocando para heparina assim que a gravidez é diagnosticada até 14 semanas e de 36

semanas até o parto. Muitas pacientes (n = 39) tinham história de trombose. Nós tivemos uma redução na perda gestacional de 74% antes do tratamento para 15% após a utilização desse esquema de tratamento. A prematuridade ocorreu em 42% das gestações, pré-eclâmpsia em 23% das gestações e cesariana em 53% das gestações. A média do peso ao nascimento foi de 2,613 g. Também não houve nenhum caso de sangramento aumentado tanto na mãe quanto no feto e nenhuma alteração anatômica. Nossos resultados foram semelhantes aos encontrados em outros estudos que utilizaram heparina na gravidez.¹

Em pacientes com SAF, a ultrassonografia e o Doppler da artéria umbilical devem ser solicitados a cada três ou quatro semanas a partir de 18-20 semanas de gestação para avaliar crescimento fetal, volume de líquido amniótico e bem-estar fetal. A restrição do crescimento fetal pode refletir insuficiência placentária em pacientes com SAF. Le Thi Huong e colegas demonstraram que, em pacientes com SAF e/ou lúpus eritematoso sistêmico (LES), um fluxo diastólico final da artéria umbilical anormal ao Doppler no segundo trimestre foi associado com morte fetal e neonatal e a incisura de artéria uterina no segundo trimestre foi associada a resultados gestacionais adversos. Por outro lado, exames normais têm alto valor preditivo negativo.⁹

Perda embrionária e aborto de primeiro trimestre

O impacto dos anticorpos antifosfolípidos e da SAF nas perdas gestacionais que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário do conceito é controverso. Avaliação histológica de material de abortamento obtido de pacientes com SAF não exibiu trombos ou coágulos internos ou intervilosos.¹⁰ Por outro lado, foram verificadas alterações na placentação, refletidas pela invasão trofoblástica reduzida da decídua e processo limitado de transformação das artérias espiraladas, como na pré-eclâmpsia, o que está associado a infiltrado inflamatório.¹⁰⁻¹⁴

Essas observações sugerem que os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos induzem abortos não estão somente relacionados com injúria vascular direta, mas primariamente por influência da invasão trofoblástica e, conseqüentemente, função placentária.

O tratamento com aspirina e heparina parece aumentar consideravelmente a taxa de nascidos vivos em pacientes com abortos recorrentes. Dessa forma, parece

que a heparina, além de interferir na cascata de coagulação, pode influenciar o mecanismo de placentação e, com isso, prevenir a perda gestacional mediada pelos anticorpos antifosfolípidos.¹⁵ Contudo, a incidência de complicações tardias na gravidez como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e prematuridade permanecem elevadas.^{16,17}

Heparina associada com aspirina em baixa dose é o tratamento de escolha para SAF durante a gravidez e pode ser iniciada logo no início da gestação quando é identificada a viabilidade do embrião na ultrassonografia. A aspirina pode ser usada no período que antecede a concepção e, de acordo com alguns autores, isso poderia ser benéfico em estágios precoces do desenvolvimento.^{18,19}

Em dois estudos randomizados, o sucesso do tratamento foi significativamente maior com o uso de heparina não fracionada (HNF) mais aspirina.^{20,21} Adicionalmente, dois outros estudos não mostraram diferença nos resultados perinatais quando HNF foi comparada com o uso de HBPM (ambas combinadas com aspirina).^{22,23} Finalmente, estudos observacionais relataram taxas de sucesso de 79% a 100% com o uso isolado de aspirina de baixa dose.^{19,24-26} Apesar da controvérsia, uma revisão sistemática da Cochrane de 2005 concluiu que mulheres com abortos recorrentes e SAF podem ser tratadas com HNF 5.000 UI duas vezes ao dia e aspirina de baixa dose.²⁷ Muitos especialistas recomendam aspirina e baixas doses de HNF (5.000-7.500 UI duas vezes ao dia) ou HBPM em doses profiláticas. Contudo, monoterapia com aspirina pode também ser uma opção nesse grupo de mulheres.

Perda fetal

Estudos com modelos animais também mostram novos mecanismos para a perda fetal. Holers e colegas concluíram que em ratos com SAF, a ativação do complemento tem um importante papel na perda fetal e o bloqueio da ativação do complemento é um fator protetor. Isso é reforçado por resultados de outros experimentos realizados em modelos animais com diferentes tipos de anticoagulantes em que as doses de heparina capazes de bloquear a ativação do complemento, mas não para promover anticoagulação, são efetivas na prevenção da perda fetal.²⁸

Em um estudo randomizado controlado, Farquharson e colegas não encontraram diferenças entre o grupo que usou somente aspirina e o grupo que usou aspirina em combinação com heparina, tanto em pacientes com abortamento de repetição de primeiro trimestre quanto

na perda fetal, embora os autores não indiquem quantas pacientes pertenciam ao último grupo.²⁹ A maioria dos estudos randomizados que comparam aspirina em baixa dose com aspirina em baixa dose mais heparina têm um pequeno número de pacientes com perda fetal, então ainda não existe um tratamento ideal. Em pacientes com anticorpos antifosfolípidos positivos e perda fetal, nós e outros autores recomendamos aspirina em combinação com dose profilática de heparina.²

Síndrome antifosfolípideo e trombose prévia

Pacientes com anticorpos antifosfolípidos e episódio prévio de trombose têm alta taxa de trombose recorrente. Dessa forma, todas as mulheres com SAF e trombose prévia devem manter o tratamento antitrombótico durante toda a gravidez, assim como no puerpério.²

O regime de tratamento preconizado considerado padrão ouro é a combinação de aspirina em baixa dose e heparina em dose plena.⁴ No HUPE, preferimos utilizar a heparina de baixo peso molecular devido ao menor risco de trombocitopenia. A dose utilizada é a de 1,0 mg/kg de enoxaparina duas vezes ao dia, sem necessidade de monitoramento.

Varfarin pode ser utilizado durante a gravidez, como uma alternativa à heparina depois que a organogênese já tiver sido concluída, e deve ser evitada entre seis e 12 semanas.² Na nossa experiência, não houve diferença nos resultados gestacionais encontrados comparando-se o uso de HNF com varfarin (usado entre 14 e 36 semanas).¹ Em um estudo observacional, com 54 gestações, Pauzner e colegas compararam enoxaparina com varfarin e não encontraram diferença nos resultados gestacionais, com taxa de gravidez bem-sucedida de 87% e 86% respectivamente.³⁰ Dessa forma, a heparina pode ser substituída de forma segura pelo varfarin entre 14 e 36 semanas ou até duas semanas antes de um parto planejado. O INR deve ser monitorado de perto nesses casos. Não há consenso na literatura para pacientes que tiveram evento arterial ou eventos recorrentes.

A heparina deve ser interrompida 12 horas antes e reiniciada 12 horas depois de um procedimento invasivo. O varfarin pode ser reiniciado logo após o parto.^{2,4} A interrupção da aspirina antes do parto é controversa, alguns autores recomendam interrompê-la uma semana antes do parto, porém, no nosso serviço, nós não interrompemos independentemente do tipo de parto.

Conclusões

Pacientes com SAF têm um aumento da taxa de resultado gestacional favorável depois que são submetidas à terapia adequada. O médico deve estar ciente das complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e parto prematuro. Essas pacientes devem ser acompanhadas em um Centro de referência em gestação de alto risco. A gravidez deve ser contraindicada em pacientes com SAF e hipertensão pulmonar, hipertensão arterial não controlada e com eventos trombóticos recentes (< 6 meses).

Tratamentos com aspirina em baixas doses com ou sem heparina em dose profilática têm fornecido bons resultados em pacientes com abortos recorrentes. Como existem poucos estudos com perda fetal tardia, parece razoável o uso de aspirina em baixas doses e heparina em dose profilática nesses casos. O uso da heparina em dose terapêutica associado com a aspirina em baixa dose é reservado para pacientes com SAF e história de trombose. O cumarínico pode ser usado após 14 semanas de gestação até duas semanas antes do parto como alternativa à heparina tanto pelo menor custo quanto pela melhor aderência, sem aumento da incidência de malformações fetais.

Alguns novos tratamentos para SAF estão sendo estudados, novos mecanismos de desenvolvimento da doença foram mostrados em modelos animais e terapias futuras podem ter um foco diferente da anti-coagulação típica.

Referências

1. Levy RA, Jesús GR, Jesús NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. *Lupus*. 2010;19(4):457-9. doi: 10.1177/0961203309361484.
2. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(2):287-97, vi.
3. Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2214-21. Epub 2006 Oct 1.
4. Tuthill JL, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2009;33(2):92-8. doi: 10.1016/j.jaut.2009.05.002. Epub 2009 Jun 25.
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X. Epub 2010 Sep 6.
6. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, et al. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(2):141-5 doi: 10.1055/s-0030-1270341. Epub 2011 Mar 2.
7. Serrano F, Nogueira I, Borges A, et al. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a Portuguese population. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(3):492-7.
8. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(1):58-64. doi: 10.1177/0961203309347794. Epub 2009 Nov 6.
9. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2006;45(3):332-8. doi:10.1093/rheumatology/kei159
10. Sebire NJ, Fox H, Backos M, et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1067-71.
11. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):226-34.
12. Van Horn JT, Craven C, Ward K, et al. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*. 2004;25(7):642-8.
13. Bose P, Kadyrov M, Goldin R, et al. Aberrations of early trophoblast differentiation predispose to pregnancy failure: lessons from the anti-phospholipid syndrome. *Placenta*. 2006;27(8):869-75.
14. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta*. 2006;27(4-5):457-67. Epub 2005 Jul 6.
15. Adams M. Novel considerations in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: involvement of the tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(3):251-5.
16. Backos M, Rai R, Thomas E, et al. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2876-80.
17. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1333-44.
18. Triolo G, Ferrante A, Ciccio 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*. 2003;48(3):728-31.
19. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(4):274-9.
20. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1584-9.
21. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997;314(7076):253-7.
22. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(8):729-34.
23. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with lowmolecular weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril*. 2005;83(3):684-90.

Artigo de revisão

24. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(6):1411-7.
25. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(2):131-6.
26. Granger KA, Farquharson RG. Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1997;6(6):509-13.
27. Empson M, Lasserre M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD002859.
28. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med.* 2004;10(11):1222-6. Epub 2004 Oct 17.
29. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-13.
30. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2001;86(6):1379-84.