

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

ESTUDO LONGITUDINAL DO CRESCIMENTO E DA VITALIDADE FETAL NAS
PACIENTES COM SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

Ana Carolina dos Santos Calderon

Ribeirão Preto

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ana Carolina dos Santos Calderon

**ESTUDO LONGITUDINAL DO CRESCIMENTO E DA VITALIDADE FETAL NAS
PACIENTES COM SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Ribeirão Preto

2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Calderon, Ana Carolina dos Santos

Estudo longitudinal do crescimento e da vitalidade fetal nas pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípides. Ribeirão Preto, 2010.

107p. : il.; 30cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Cavalli, Ricardo de Carvalho

1.Síndrome do anticorpo antifosfolípide – 2.Gestação – 3.Doppler –
4.Anticoagulação – 5.Resultados perinatais.

Folha de Aprovação

Ana Carolina dos Santos Calderon

Estudo longitudinal do crescimento e da vitalidade fetal nas pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

DEDICO ESTE TRABALHO:

A Deus.

A meus pais, **Maria da Glória dos Santos e Gilberto dos Santos**, pelo amor, dedicação e pelos ensinamentos que me tornaram a pessoa que sou hoje.

Ao meu marido, **Alex Eduardo Calderon Irusta**, pelo carinho e pela companhia, dando apoio para a construção deste trabalho.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli**, pelo respeito, apoio e incentivo constantemente dispensados.

Agradecimientos

AGRADEÇO

Ao meu irmão, Guilherme, com certeza do meu carinho apesar de todas as diferenças entre nós.

Aos amigos Maria Rita de Figueiredo Bagio, Luiz Gustavo de Oliveira Brito e Marcelo Gondim Rocha, que compartilharam comigo todos os anseios pelos quais passei ao longo da construção deste trabalho, mostrando sempre total apoio.

Aos docentes do setor de Gestação de Alto Risco, Prof. Dr. Geraldo Duarte, Prof. Dra. Silvana Maria Quintana, Prof. Dr. Aderson Tadeu Berezowski e Prof. Dra. Alessandra Cristina Macolin, pelos ensinamentos transmitidos ao longo da vida acadêmica e pela confiança depositada em meu trabalho.

Aos companheiros Marcos Masaro Okido e Elaine Christine Dantas Moisés, por compartilharem o dia-a-dia no trabalho e pela ajuda na elaboração desta pesquisa.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (docentes e médicos contratados), especialmente ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e ao Prof. Dr. Antônio Alberto Nogueira, Coordenador da Pós-graduação em Tocoginecologia.

Agradecimento e carinho especial a toda a equipe do Setor de Gestação de Alto Risco e aos companheiros plantonistas da MATER.

Agradeço também a todos os médicos residentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e aos funcionários da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (FAEPA), pelo apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

Às pacientes que participaram desse estudo, pela inestimável colaboração e pela confiança depositadas em meu trabalho.

Resumo

CALDERON, A.C.S. Estudo longitudinal do crescimento e da vitalidade feta em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípides. 2010. **Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.**

Introdução:

A avaliação do crescimento e da vitalidade de fetos de gestantes com colagenoses é de fundamental importância para diagnóstico e seguimento destas entidades clínicas. Gestações em mulheres com síndrome dos anticorpos anti-fosfolípides (SAAF) são consideradas de alto risco para aborto recorrente espontâneo, restrição de crescimento intra-uterino, parto pré-termo, pré-eclâmpsia e trombose vascular.

Objetivos:

Avaliar longitudinalmente o crescimento e a vitalidade fetal nas pacientes com SAAF.

Pacientes e métodos:

Foram investigadas 25 gestantes com diagnóstico de SAAF, com idade inferior a 45 anos e idade gestacional de 24 semanas no momento da inclusão no estudo até o nascimento, atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Foi avaliado o crescimento fetal a partir de 24 semanas mensalmente. O estudo da avaliação da vitalidade fetal foi realizado a partir de 32 semanas quinzenalmente e semanalmente a partir de 36 semanas até o nascimento. Os exames ultra-sonográficos serão realizados utilizando equipamento ATL, Philips, modelo HDI 3500.

Na avaliação da vitalidade fetal foi considerado o exame ultra-sonográfico composto pelo estudo hemodinâmico fetal através da avaliação dopplervelocimétrica da artéria umbilical, cerebral média fetal, estudo do perfil biofísico fetal e o estudo do índice de líquido amniótico.

Foi realizado o estudo Doppler da artéria uterina na 24-26ª semana de gestação e posteriormente na 32ª semana.

Resultados:

Foram estudadas 25 gestantes com SAAF acompanhadas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do HCFMRP – USP, com idade média de 29,84 anos. Quanto ao número de gestações, 44% cursavam a segunda ou terceira gestação e outros 44% tinham 4 ou mais gestações. Nos critérios clínicos para SAAF, 60% tinham antecedente de perda gestacional com mais de 10 semanas sem causa aparente e no critério laboratorial, 32% apresentavam anti-b2-glicoproteína positivo. Quanto à via de parto, a distribuição foi proporcional entre parto vaginal e cesariana (48% e 52%, respectivamente). A resolução se deu, em média, com 36,8 semanas pelo TA e 37,48 semanas pelo US corrigido. Quanto aos dados dos recém-nascidos, 64% eram do sexo feminino, peso médio de 2863g e estatura de 47cm, com Apgar de 1º minuto menor que 7 em apenas 4% dos casos e Apgar de 5º minuto maior que 7 em 100% dos casos.

Como complicações apresentadas durante a gestação destas pacientes observamos casos de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino, oligoâmnio, hipertensão arterial gestacional e descolamento prematuro de placenta.

A média do peso fetal esperado para cada idade gestacional foi a seguinte: com 24 semanas, 724g; com 28 semanas, 1196g; com 32 semanas, 1958g; com 36 semanas, 2786g, e com 38 semanas, 3176g.

Quanto ao doppler de artérias uterinas observamos prevalência de incisura na artéria uterina esquerda de 12% com 24 semanas de idade gestacional e de 8% com 32 semanas; para a artéria uterina direita, observamos prevalência de 8% tanto com 24 semanas quanto com 32 semanas.

Na avaliação do doppler fetal, a média para os índices de resistência da artéria cerebral média foi de 0,82 com 32 semanas, 0,81 com 36 semanas, 0,70 com 37 semanas e 0,78 com 38 semanas. Quanto ao doppler da artéria umbilical, a média foi de 0,61 para 32 semanas, 0,60 para 36 semanas, 0,59 para 37 semanas e também para 38 semanas.

Conclusões:

A avaliação Doppler das artérias uterinas no presente estudo mostrou diferença estatisticamente significativa quando comparando o grupo SAAF com gestantes sem patologias, mesmo diante da instituição precoce da terapêutica anticoagulante.

Já a avaliação da vitalidade e do crescimento fetal mostrou efeitos positivos com a terapêutica anticoagulante instituída o mais precocemente possível durante a gestação e o acompanhamento rigoroso durante o pré-natal, tanto através da avaliação clínica quanto através do acompanhamento ultrassonográfico.

Palavras-Chave:

Síndrome do anticorpo antifosfolípide – Gestação – Doppler – Anticoagulação – Resultados Perinatais.

Summary

CALDERON, A.C.S. Longitudinal study of fetal growth and vitality in patients with antiphospholipid antibody syndrome . 2010. **Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.**

Introduction:

The evaluation of fetal growth and vitality of pregnant women with collagenoses is of basic importance for diagnosis and pursuing of these clinical entities. Gestations in women with antiphospholipid antibody syndrome (AAS) are considered of high risk for spontaneous recurrent abortion, intrauterine growth restriction, preterm delivery, pre-eclampsia and vascular thrombosis.

Objectives:

Evaluate longitudinally fetal growth and vitality in patients with AAS.

Patients and Methods:

Twenty five pregnancies with diagnosis of AAS had been investigated, with 45 years old or less and gestational age from 24 weeks until the birth, taken care of in the Clinic of Gestation of High Risk of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Fetal growth was evaluated monthly since 24th. gestational week. Fetal vitality study started with 32 weeks of gestation The study of fetal vitality was carried through from 32 weeks biweekly and weekly from 36 weeks until birth. The ultrasonographic examinations were carried through using equipment ATL, Philips, model HDI 3500.

In the evaluation fetal vitality we used the ultrasonographic examination of the fetal hemodynamics study through the dopplervelocimetry evaluation of the umbilical and median cerebral artery, study of the biofísical fetal profile and the study of the index of amniotic fluid.

The Doppler study of the uterine artery was carried through in the 24-26th.week and later in the 32th. week

Results:

Twenty five pregnancies with AAS followed in the Clinic of Gestation of High Risk of HCFMRP - USP, with average age of 29,84 years had been studied. About the number of gestations, 44% of the patients were in the second or third gestation and others 44% had 4 or more gestations. In the clinical criteria for SAAF, 60% had antecedent of gestacional loss with 10 weeks or more without apparent cause and in the laboratorial criteria, 32% presented positive anti-b2-glycoprotein. About delivery, the distribution was proportional between vaginal and cesarean (48% and 52%, respectively). The resolution was, on average, with 36,8 weeks for amenorrhea data and the 37,48 weeks for the corrected US. About the newborn data, 64% were female, average weight of 2863g and stature of 47cm, with Apgar of 1° minute lesser than 7 in only 4% of the cases and Apgar of 5° minute bigger than 7 in 100% of the cases.

Conclusion:

The gestations of patients with antiphospholipid antibody syndrome are considered of high risk and, therefore, they must be target of rigorous comment during the prenatal.

The fetal dopplervelocimetry analysis (cerebral and umbilical arteries) and maternal (uterine arteries) must be carried through periodically during the gestation aiming to predict possible gestacional complications

The therapeutical anticoagulant, mainly the use of aspirin in low doses and heparin, must be instituted precociously aiming to minimize risks of trombosis and gestacional complications

Key-words:

Antiphospholipid antibody syndrome – Pregnancy – Doppler – Anticoagulation – Perinatal results.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Evolução do número de gestantes com SAAF ao longo do estudo conforme idade gestacional, em semanas	54
Figura 2 -	Valores do p 5, mediana e p 95 para os índices de líquido amniótico conforme a idade gestacional, em semanas	56
Figura 3 -	Avaliação da incisura nas artérias uterinas de gestantes com SAAF em função da idade gestacional, em semanas (%).....	57
Figura 4 -	Distribuição dos valores dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com 24 e 32 semanas de idade gestacional	58
Figura 5 -	Distribuição dos valores do índice de resistência da artéria cerebral média conforme a idade gestacional, em semanas.....	59
Figura 6 -	Distribuição dos valores do índice de resistência da artéria umbilical conforme a idade gestacional, em semanas	59
Figura 7 -	Distribuição dos valores do perfil biofísico fetal (PBF), em porcentagem, por idade gestacional, em semanas	60
Figura 8 -	Mecanismo proposto para a patogenia dos anticorpos antifosfolipídeos na lesão tecidual placentária (adaptado de Salmon and Girardi, 2009).....	66
Figura 9 -	Estrutura da β 2-glicoproteína com o domínio de ligação dos fosfolipídeos de carga negativa e da heparina(adaptado de Di Simone et al, 2007)	69
Figura 10 -	Atuação da heparina sobre a cascata da coagulação(adaptado de N. Di Simone et al, 2007)	70
Figura 11 -	Papel da heparina no mecanismo de invasão do endométrio pelas células trofoblásticas(adaptado de Di Simone et al, 2007)	71
Figura 12 -	Síntese de prostaglandinas e tromboxano pela via da COX e mecanismo de ação da aspirina (adaptado de Camargo et al, 2007) ..	72

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características demográficas do grupo de gestantes com SAAF (n = 25)	52
Tabela 2 -	Resultados gestacionais e perinatais de pacientes com SAAF (n=25)...	53
Tabela 3 -	Resultados gestacionais e perinatais de pacientes com SAAF (n=25)...	53
Tabela 4 -	Distribuição das médias e desvios-padrão dos dados da biometria fetal em função da idade gestacional, em semanas	55
Tabela 5 -	Distribuição das médias e desvios-padrão da espessura placentária(cm) e ILA(cm) em função da idade gestacional, em semanas (n=25)	56
Tabela 6 -	Distribuição dos valores médios e desvios - padrão do índice de pulsatilidade das artérias uterinas em função da idade gestacional, em semanas	57
Tabela 7 -	Distribuição dos valores médios e desvios - padrão do índice de resistência das artérias cerebral média (ACM) e umbilical (AU) em função da idade gestacional, em semanas	58
Tabela 8 -	Média do peso fetal (g) por idade gestacional das pacientes com SAAF comparados aos valores da normalidade de acordo com Haldlock	68
Tabela 9 -	Valores dos índices de resistência das artérias cerebral média e umbilical com 36 semanas de gestação encontrados nas pacientes com SAAF e em gestantes sem patologias (grupo controle)	73
Tabela 10 -	Índices de pulsatilidade das artérias uterinas de gestantes com SAAF e gestantes sem patologias avaliados na 24ª. semana de gestação	75
Tabela 11 -	Gestantes com SAAF que apresentaram incisura protodistólica na avaliação das artérias uterinas e as complicações apresentadas.....	76

Lista de Abreviaturas

SAAF:	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
IgG:	Imunoglobulina G
IgM:	Imunoglobulina M
LES:	Lupus eritematoso sistêmico
ACA:	Anticorpo anticardiolipina
PIL:	Inibidor lúpico
AAS:	Ácido acetil salicílico
CCN:	Comprimento cabeça-nádega
DBP:	Diâmetro biparietal
CC:	Circunferência cefálica
CA:	Circunferência abdominal
F:	Comprimento do fêmur
RCIU:	Restrição de crescimento intra-uterino
O2:	Oxigênio
pCO2:	Pressão de gás carbônico
pO2:	Pressão de oxigênio
HC-FMRPUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
MHz:	Megahertz
PFE:	Peso fetal estimado
min:	Minutos
seg:	Segundos
cm:	Centímetros
°C:	Graus Celsius
mm:	Milímetro
g:	Gramas
IG:	Idade gestacional
TA:	Tempo de amenorréia
USC:	Idade gestacional corrigida pela ultrassonografia
DP:	Desvio-padrão
TTPA:	Tempo de tromboplastina parcial ativada
DMG:	Diabetes gestacional
mg/dia:	Miligramas ao dia
ILA:	Índice de líquido amniótico
PBF:	Perfil biofísico fetal

Sumário

1 - INTRODUÇÃO	27
1.1- Síndrome do anticorpo antifosfolípide	27
1.2 - SAAF, fenômenos tromboembólicos e gestação	28
1.3 - Avaliação do Crescimento fetal	30
1.4 - Avaliação da vitalidade fetal nas pacientes com SAAF	31
1.5 - O estudo do <i>Doppler</i> fetal	32
1.6 - <i>Doppler</i> e SAAF	34
1.7 - Resposta fetal a hipóxia	34
1.8 - Justificativa	36
2 - HIPÓTESES	38
3 - OBJETIVOS	40
4 - PACIENTES E MÉTODOS	42
4.1 - Aspectos Éticos do Projeto	42
4.2 - Casuística e Protocolo Clínico	42
4.3 - Critérios de Inclusão	42
4.4 - Critérios de Exclusão	43
4.5 - Cálculo Amostral	44
4.6 - Número de casos e cronograma	44
4.7 – Procedimentos	45
4.7.1 - Avaliação peso fetal estimado e crescimento fetal	45
4.7.2 - Avaliação do perfil biofísico fetal	45
4.7.3 - Avaliação do índice de líquido amniótico	46
4.7.4 - Avaliação <i>Doppler</i>	46
4.7.5 - Exames ultrassonográficos	47
4.7.6 - Registro dos dados	49
4.7.7 - Análise Estatística	49
5 - RESULTADOS	51
6 - DISCUSSÃO	62
7 - CONCLUSÕES	79
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ANEXOS	88
Anexo A: Termo de consentimento Livre e Esclarecido:.....	88
Anexo B: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artérias uterinas para cada paciente com SAAF avaliada com 24 semanas de gestação.....	91
Anexo C: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária e ILA para cada paciente com SAAF avaliada com 28 semanas de gestação:	92
Anexo D: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA, PBF e Doppler de artérias uterinas, cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 32 semanas de gestação:	93
Anexo E: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artéria cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 36 semanas de gestação:	94
Anexo F: Dados referentes à espessura placentária, ILA, Doppler de artéria cerebral média e umbilical, e perfil biofísico fetal para cada paciente avaliada com 37 semanas de gestação:	95
Anexo G: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artéria cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 38 semanas de gestação:	96
Anexo H: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP:.....	97

1 - INTRODUÇÃO

1.1- Síndrome do anticorpo antifosfolípide

As doenças difusas do tecido conectivo (DDTC) também conhecidas como collagenoses ou conectivopatias compõem um grupo de patologias que foram conceituadas de início em bases morfo-anátomo-patológicas. Posteriormente a partir de estudos imunológicos (por exemplo: células do Lúpus Eritematoso (células LE), auto-anticorpos circulantes e depósitos de imunoglobulinas em tecidos) passaram para o domínio das Imunopatias do grupo das doenças auto-imunes. Dentre as collagenoses destacamos a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) que cursa com vasculopatia periférica podendo comprometer o desenvolvimento do processo gestacional.

A síndrome do anticorpo antifosfolípide foi descrita pela primeira vez em 1906 em um estudo por Wassermann em pacientes com teste sorológico positivo para sífilis (WASSERMANN et al, 1906). Anticorpos antifosfolípidos são um grupo heterogêneo de auto-anticorpos contra proteínas ligadas a fosfolípidios.(LIM et al, 2006).

Para o diagnóstico de pacientes com SAAF a paciente deve apresentar um critério clínico, associado a um critério laboratorial (The APASS Writing Committee, 2004).

- **Critério clínico:**

- Tromboses arteriais, venosas ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão confirmado por técnicas de imagem, ultrassonografia Doppler, e/ou estudo histopatológico;

- Morbidade gestacional: perda fetal recorrente (em número de 3 ou mais) abaixo de 10 semanas de gestação, exceto por anormalidades anatômicas na gestante ou alterações cromossômicas paternas ou maternas; uma ou mais perda fetal inexplicável acima de 10 semanas de gestação em fetos com cariótipo normal; ou nascimento pré-termo de neonatos

normais até 34 semanas de gestação, ou antes se associado à eclampsia, pré-eclampsia grave ou insuficiência placentária.

- **Critério laboratorial:**

- Presença de títulos médios ou altos de IgG ou IgM anticardiolipina (ACA)
- Presença do Inibidor lúpico (PIL)
- Anti- β 2-glicoproteína (IgG ou IgM)

Os critérios laboratoriais devem ser positivos em no mínimo duas ocasiões com intervalo de 12 semanas. (TINCANI et al, 2001; MIYAKIS et al, 2006).

A SAAF é referida como primária quando ocorre isolada e secundária quando ocorre em associação com outras situações como o LES. A SAAF também é encontrada em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e pode se desenvolver durante terapia com medicações como a clorpromazina (GHARAVI et al, 1994).

Dependendo da população estudada a SAAF é reportada em 10% dos indivíduos saudáveis e em 30 a 50% dos pacientes com LES. A SAAF é mais comum em pacientes com trombose, mas a associação de causa é improvável e a relevância clínica transitória ou com baixos títulos permanece incerta. (LONGE et al, 2001).

1.2 - SAAF, fenômenos tromboembólicos e gestação

Estudos de coorte sobre fenômenos tromboembólicos reportam ocorrência da positividade de anticorpos nas pacientes que desenvolveram os fenômenos sendo o PIL positivo em 8,0% das pacientes e ACA positivo em 6,5% das pacientes (GALLI et al, 2003).

A associação entre anticorpos antifosfolípedes e trombose é tão forte nos pacientes com PIL positivo quanto naqueles com ACA. Em 25 estudos de meta-análise envolvendo

7000 pacientes, a média do risco relativo para trombose foi de 1,6 para ACA e 11,0 para PIL, portanto com risco maiores quando o inibidor lúpico está presente (GALLI et al, 2003).

Os fenômenos tromboembólicos são presumivelmente a causa de muitas complicações associadas com a SAAF. Em mulheres com SAAF, estudo retrospectivo com aproximadamente 13000 mulheres demonstrou prevalência de anticorpos antifosfolípides em 20% das mulheres com perda fetal recorrente e 5% em mulheres sem intercorrências. A associação entre anticorpos anti-fosfolípides e perda fetal é alta para perdas que ocorrem antes de 10 semanas de gravidez, porém a associação com parto pré-termo secundário a pré-eclâmpsia e insuficiência placentária ainda é controverso na literatura (OSHIRO et al, 1996; RAI et al, 2006).

Gestações em mulheres com SAAF, freqüentemente associadas a fenômenos tromboembólicos, são consideradas, portanto de alto risco para aborto recorrente espontâneo, restrição de crescimento intra-útero, parto pré-termo, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e trombose vascular (RAI et al, 2006).

Os consensos recomendam que as pacientes com SAAF devem ser tratadas com ácido acetil salicílico (AAS) em baixas doses associado a anticoagulantes (heparina), devido ao risco aumentado para fenômenos tromboembólicos, sabendo que os mesmos podem ser os precursores para as perdas fetais e intercorrências na gestação relacionadas à pré-eclâmpsia, insuficiência placentária e parto pré-termo (RAI et al, 2006, NISIO, et al, 2006).

Trabalhos descritos na literatura têm observado que a SAAF predispõe a ocorrência de quadros hipertensivos na gestação e os mesmos podem cursar com complicações maternas e desvios do crescimento e vitalidade fetal.

As desordens hipertensivas na gravidez afetam aproximadamente 5 a 8% das gestantes em todo o mundo, contribuindo de forma significativa para complicações graves maternas e fetais. A pré-eclâmpsia por si complica aproximadamente 5% das gestações, constitui a mais

comum causa isolada da restrição de crescimento intra-útero e permanece como um dos principais fatores associados ao aumento da morbidade materna e perinatal (NHBPEP, 2000).

É importante a distinção existente entre pré-eclâmpsia, que ocorre pela primeira vez na gestação após a 20ª semana com proteinúria e a hipertensão crônica pré-existente. Estas duas desordens são caracterizadas por aumento da pressão arterial, porém com fisiopatologia diferente e com complicações materno-fetais distintas para cada uma delas (NHBPEP, 2000). Deve ser lembrado que gestantes com hipertensão arterial crônica podem desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta.

As principais complicações fetais das desordens hipertensivas na gravidez incluem a restrição de crescimento fetal intra-útero, prematuridade e morte perinatal. A restrição de crescimento fetal e a hipóxia intra-útero devem ser diagnosticadas o mais precoce possível permitindo avaliação sequencial com a obtenção de resultados perinatais satisfatórios. Neste âmbito a avaliação dopplervelocimétrica de fetos de gestantes hipertensas é de fundamental importância para diagnóstico e seguimento destas entidades clínicas. (BASCHAT et al., 2003).

1.3 - Avaliação do Crescimento fetal

O crescimento fetal caracteriza-se por uma seqüência de crescimento de tecidos e órgãos, diferenciação e maturação que são determinados pela oferta materna de substrato, transferência placentária desses substratos e pelo potencial de crescimento determinado pelo genoma. Apesar de vários fatores estarem envolvidos no crescimento fetal, ainda não são bem conhecidos os mecanismos celulares e moleculares do crescimento normal (RUDGE, 2005).

A avaliação correta do crescimento fetal tem sido tarefa difícil para os obstetras e ultrassonografistas. O reconhecimento adequado dos extremos do crescimento é fundamental para identificar fetos que têm maior risco de morbidade e mortalidade. Para isso, é de extrema

importância conhecer os valores de normalidade do crescimento fetal que se situam entre os percentis 10 e 90 (MANNING, 1996).

O emprego da ultra-sonografia proporcionou um importante avanço na clínica obstétrica, especialmente no estudo genético fetal. Para termos uma boa avaliação do crescimento fetal, é importante o conhecimento da idade gestacional, o que pode ser determinado por vários parâmetros: no primeiro trimestre, pelo comprimento cabeça-nádega (CCN), com estimativa de erro de no máximo cinco dias; no segundo e terceiro trimestres, por meio do diâmetro biparietal (DBP), da circunferência cefálica (CC), da circunferência abdominal (CA) e do comprimento do fêmur (F). A utilização de múltiplos parâmetros é fundamental, porque oferece menor margem de erro. Com o objetivo de identificar, precocemente, os desvios do crescimento fetal, muitos autores têm proposto a datação precoce da gestação e o seguimento com avaliação da biometria mensal a partir de 24 semanas, mensalmente nas condições de alto risco, avaliando DBP, CC, CA e F com aplicações de formular para o cálculo do peso fetal estimado (HADLOCK, et al, 1983; JEANTY, 1996).

O crescimento intra-útero fetal é determinado por fatores genéticos, que apresentam importante papel no crescimento e desenvolvimento do feto, porém o meio intrauterino tem igual e profundo efeito no imediato e futuro prognóstico do feto. As colagenoses predis põe aos fenômenos tromboembólicos no útero placentário, diminuindo o aporte de oxigênio e nutrientes, com potencial evolução para restrição do crescimento fetal intra-útero e hipóxia crônica. (LIM et al, 2006)

1.4 - Avaliação da vitalidade fetal nas pacientes com SAAF

As gestações com evolução desfavorável para a mãe e ou para o feto são denominadas “gestações de alto risco” e associam-se a elevadas taxas de morbidade e mortalidade tanto materna quanto perinatal. A necessidade de avaliação da vitalidade fetal nestas gestações,

com o objetivo de assegurar o bem estar do feto ou diagnosticar o sofrimento fetal, proporcionou o desenvolvimento de vários métodos propedêuticos nas últimas décadas, contribuindo para redução dos índices de morbidade e mortalidade perinatais (GOLDABER et al, 1991)

Diversos fatores etiológicos de origem materna, fetal e placentária podem prejudicar as trocas gasosas e nutricionais realizadas pela circulação útero-placentária e repercutem sobre o feto que poderá apresentar restrição do crescimento (RCIU) com elevação das cifras de óbito perinatal. Quanto mais precoce for a agressão sofrida pelo organismo fetal, mais graves serão suas conseqüências, contribuindo para elevação dos índices de morbidade e mortalidade perinatais, sofrimento para os familiares e elevados custos para o sistema de saúde. Em algumas situações, a interrupção da gravidez poderá ser a conduta preconizada para preservar o feto, retirando-o do ambiente intra-uterino inóspito.

A evolução na propedêutica fetal com o desenvolvimento de métodos que proporcionaram o estudo não invasivo da anatomia e dos aspectos fisiológicos da saúde fetal tem permitido extraordinário avanço no entendimento da fisiopatologia fetal (VINTZILEOS et al, 1986; WLADMIROFF et al, 1992).

1.5 - O estudo do *Doppler* fetal

A circulação fetal inicia se com a veia umbilical que, após drenar o leito capilar venoso, conduz sangue bem oxigenado para o feto. Um dos maiores desafios da ciência moderna é entender os mecanismos hemodinâmicos cardiovasculares e a adaptação fisiológica durante o desenvolvimento e crescimento fetal (TEKAY, CAMPBELL, 2002).

A primeira descrição do efeito *Doppler* foi feita em 1842 por Doppler. A aplicação desse método à medicina foi feita por Satomura, em 1956, quando utilizou o efeito *Doppler* na obtenção dos movimentos cardíacos, no movimento do globo ocular e no movimento do

sangue nos vasos. Satomura uniu-se a Kaneko e estes, em 1959, mediram a velocidade de fluxo nas artérias cerebrais, antes de sua penetração no crânio, por meio de reógrafo vascular ultra-sônico (KANEKO, 1986).

Em 1977, McCallum aplicou pela primeira vez o efeito *Doppler* em obstetrícia, utilizando o *Doppler* de onda continua para obter velocidade de fluxo na artéria umbilical, após o parto. No mesmo ano, Fitzgerald e Drumm utilizaram o *Doppler* pulsátil para avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo nos vasos umbilicais intra-útero, mostrando, pela primeira vez, a característica espectral desses vasos e considerando a utilidade do novo método na pré-eclâmpsia e na restrição de crescimento intra-útero. No final dos anos 80, o Doppler colorido passou a ser utilizado em várias áreas da medicina, especialmente em obstetrícia. Em 1987, Wladimiroff et al., relataram aumento do índice de pulsatilidade da artéria umbilical em fetos com restrição de crescimento intra-uterino, cuja sensibilidade foi de 89%. No início dos anos 90, a dopplervelocimetria era amplamente utilizada nas anormalidades da placenta e do cordão umbilical e nos quadros hipertensivos na gestação (GOLDBERG, 2000).

Atualmente o método *Doppler* tem grande aplicabilidade na avaliação de gestações com comprometimento do fluxo sanguíneo útero-placentário. Além da grande contribuição da dopplervelocimetria na restrição de crescimento intra-útero pela avaliação do índice de pulsatilidade e resistência na artéria umbilical, esse método identifica as modificações hemodinâmicas fetais na hipertensão induzida pela gravidez, gêmeos discordantes e malformações fetais (YOSHIMURA et al, 1998). A ultra-sonografia com *Doppler* tem sido amplamente empregada na avaliação materno-fetal em gestações de alto risco, ressaltando as gestações complicadas com hipertensão, contribuindo com a redução da mortalidade perinatal (WESTERGAARD et al, 2001).

Nos estudos da circulação materno-fetal, pela dopplervelocimetria, diversos compartimentos são avaliados, dentre eles a artéria uterina, a artéria cerebral média, a artéria

umbilical, o ducto venoso, permitindo diagnóstico de alterações da vitalidade fetal desde estágios mais precoces até graus mais extremos. (RYCHIK, 2004).

1.6 - Doppler e SAAF

A SAAF predispõe aos fenômenos tromboembólicos no leito útero-placentário, podendo diminuir o aporte de oxigênio e nutrientes para o espaço intervilo. A diminuição de oxigênio no espaço intervilo pode cursar com hipóxia crônica e sofrimento fetal crônico e agudo, já o déficit de aporte de nutriente pode levar a restrição de crescimento intra-útero. A combinação de hipoxemia fetal e RCIU configuram a entidade clínica conhecida como insuficiência placentária, situação clínica que exige avaliação do crescimento e vitalidade fetal através da ultra-sonografia (LIM et al, 2006).

Portanto o déficit do aporte de oxigênio nas áreas de troca materno fetal placentária pode submeter o feto a regime de hipóxia com alterações na avaliação dopplervelocimétrica (WILLIAMS & WILSON, 1999).

Os fenômenos tromboembólicos no leito útero placentário, podem predispor a má-adaptação e isquemia útero placentário, que representam um passo para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. A associação maior ocorrência de pré-eclâmpsia nas pacientes com SAAF é relatada e pode piorar o prognóstico da insuficiência placentária (LE THI HUONG et al, 2006).

1.7 - Resposta fetal a hipóxia

O mecanismo de defesa do organismo fetal frente à redução do aporte de nutrientes e O_2 por insuficiência placentária implica em alterações metabólicas e hemodinâmicas capazes de proteger o feto desta agressão. A elevação das concentrações da pCO_2 (pressão de gás carbônico) e a redução da pO_2 no sangue fetal estimulam os barorreceptores que

desencadeiam uma adaptação do organismo fetal levando à vasodilatação das artérias cerebrais, das coronárias e das glândulas supra-renais. A vasoconstrição periférica fetal complementa o sentido da preservação dos órgãos fetais considerados mais importantes e ligados diretamente à sua vitalidade (PEETERS et al, 1979).

A hipóxia tecidual dos órgãos periféricos fetais, conseqüente a vasoconstrição, promove incremento do metabolismo anaeróbico, uma via pobre na produção de energia, além de mobilizar glicose por meio da glicogenólise hepática (PEETERS et al, 1979; RURAK & GRUBER, 1983). Este metabolismo promove acúmulo de ácido láctico que, por não ser volátil e não atravessar a barreira placentária, resulta no desequilíbrio ácido-básico com redução do pH do sangue fetal à medida que os sistemas tampões são consumidos. Esta resposta metabólica está diretamente relacionada à duração do evento hipoxêmico (BLECHNER, 1993). Adicionalmente, a redução na pO₂ também promove alterações nas atividades biofísicas fetais representadas pelo tônus fetal, movimentos somáticos, movimentos respiratórios e reatividade cardíaca. O comprometimento destas variáveis não é simultâneo, pois os centros que regulam estas atividades biofísicas têm sensibilidades diferentes a hipóxia e a acidemia, ou seja, a atividade biofísica que primeiro aparece é a última a desaparecer (RURAK & GRUBER, 1983).

Desta forma, a presença de acidose fetal aferida pelos valores de pH dos vasos umbilicais ao nascimento, tem sido considerada como o melhor marcador para se diagnosticar o sofrimento fetal (PEETERS et al., 1979; RURAK & GRUBER, 1983; VINTZILEOS et al, 1991, MIYADAHIRA, 1997). Valores de pH na artéria umbilical inferiores a 7,20 significam acidemia e sofrimento fetal e, portanto, falha no objetivo primordial da assistência obstétrica que é assegurar o bem estar do recém-nascido, mantendo os valores de pH acima deste patamar. Estas assertivas indicam a necessidade de antecipar possíveis situações de comprometimento do bem-estar fetal, lançando mão de outros recursos diagnósticos, visto que

a avaliação do pH fetal é uma propedêutica invasiva e, portanto, não é isenta de riscos para o feto.

1.8 - Justificativa

Nas gestantes com SAAF a avaliação do crescimento fetal é de fundamental importância, pois os fenômenos tromboembólicos podem levar a diminuição de fluxo no espaço intervilo com queda no aporte de nutrientes para o feto e o desenvolvimento da restrição de crescimento intra-útero.

Nas gestantes com SAAF a avaliação hemodinâmica materno fetal através do estudo *Doppler* representa a principal metodologia para avaliação da vitalidade fetal, com o objetivo de assegurar o bem estar do feto ou diagnosticar o sofrimento fetal. A SAAF cursa com doença isquêmica no leito útero-placentário, podendo levar a insuficiência placentária, que pode ser bem avaliada através da avaliação do crescimento fetal e da avaliação do padrão dopplervelocimétrico.

Os fenômenos tromboembólicos no leito útero-placentário, podem predispor a má-adaptação e isquemia útero placentário, que representam um passo para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. A associação maior ocorrência de pré-eclâmpsia nas pacientes com SAAF é relatada e pode piorar o prognóstico da insuficiência placentária.

Hipóteses

2 - HIPÓTESES

H_0 : Gestantes com SAAF apresentam infartos placentários no decorrer da gestação que podem culminar sem comprometimento da oxigenação e da nutrição fetal, avaliados através da ultrassonografia.

H_1 : Gestantes com SAAF apresentam infartos placentários no decorrer da gestação que podem culminar com comprometimento da oxigenação e da nutrição fetal, avaliados através da ultrassonografia.

Objetivos

3 - OBJETIVOS

- **Geral**

Avaliar a vitalidade e o desenvolvimento do crescimento fetal no decorrer da gestação em pacientes com SAAF tratadas com AAS e heparina.

- **Específicos**

Avaliar a presença de incisura das artérias uterina na 24ª semana de gravidez de pacientes com SAAF e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e de restrição de crescimento intra-útero.

Avaliar o crescimento fetal em pacientes com SAAF.

Pacientes e Métodos

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 - Aspectos Éticos do Projeto

O projeto depois de avaliado pelo comitê de pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sendo aprovado na reunião 243 em 26 de março de 2007 com o número 566/07. Todas as gestantes participantes do estudo foram informadas dos detalhes do estudo, assim como possíveis riscos, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, prévio ao início.

4.2 - Casuística e Protocolo Clínico

Estudo prospectivo longitudinal de seguimento da vitalidade e crescimento fetal em gestantes com SAAF.

Foram investigadas 25 gestantes SAAF, com idade inferior a 45 anos e idade gestacional de 24 semanas no momento da inclusão no estudo até o momento do parto, atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

4.3 - Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de SAAF tratadas com AAS e heparina na gestação.

Diagnóstico de SAAF

Para critérios de diagnóstico de pacientes com SAAF os mesmos devem apresentar um critério clínico, associado a um critério laboratorial (The APASS Writing Committee , 2004).

Critério clínico:

- Tromboses arteriais, venosas ou de pequenos vasos confirmada objetivamente;
- Morbidade gestacional: perda fetal recorrente (em número de 3) abaixo de 10 semanas de gestação; uma ou mais perda fetal inexplicável acima 10 semanas de gestação em fetos com cariótipo normal; ou nascimento pré-termo secundário a insuficiência placentária, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia.

Critério laboratorial:

- Presença de títulos positivos de IgG ou IgM anticardiolipina (ACA)
- Presença do Inibidor lúpico (PIL)
- Anti- β 2-glicoproteína (IgG ou IgM)

Os critérios laboratoriais devem ser positivos em no mínimo duas ocasiões

4.4 - Critérios de Exclusão

Gestantes que sofreram infarto ou acidente vascular cerebral há menos de 06 meses; gestantes com insuficiência renal crônica; gestantes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica grave.

As gestantes com SAAF foram incluídas no estudo na 24^a semana de gestação quando foram submetidas ao primeiro exame ultra-sonográfico, sendo informadas dos detalhes do estudo, assim como possíveis riscos, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto depois de avaliado pelo comitê de pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sendo aprovado na reunião 243 em 26 de março de 2007 com o número 566/07.

Foi garantida liberdade às gestantes com SAAF de se recusarem a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado e/ou tratamento. Caso ocorresse intercorrências como, aparecimento de efeitos colaterais foi garantido o afastamento da gestante com SAAF do protocolo de pesquisa e garantido o tratamento no HC-FMRPUSP.

No seguimento longitudinal as pacientes foram submetidas a avaliação ultrasonográfica obstétrica para avaliação da biometria fetal, grau de maturidade placentária e índice de líquido amniótico na 28^a, 32^a, 36^a, 37^a e 38^a ou até o momento da resolução (quando indicada resolução pré-termo).

No seguimento longitudinal as pacientes foram submetidas a avaliação ultrasonográfica da vitalidade fetal na 32^a e 36^a semanas e a partir de então, avaliação semanal até a 38^a semana.

4.5 - Cálculo Amostral

Na literatura não existem dados concretos sobre as condições do estado do crescimento e vitalidade fetal em pacientes com SAAF. Frente aos fatos estamos propondo cálculo amostral de 25 pacientes para o grupo.

4.6 - Número de casos e cronograma

Viabilidade da inclusão de 25 pacientes com diagnóstico de SAAF, seguindo os critérios de inclusão, se deve ao fato do Ambulatório de Gestação de Alto Risco atender em média 45 casos de collagenoses patologia por ano.

4.7 – Procedimentos

4.7.1 - Avaliação peso fetal estimado e crescimento fetal

Os exames de biometria fetal foram realizados utilizando-se transdutor convexo de 5,0 a 2,0 MHz, com a paciente em decúbito dorsal horizontal com cabeceira elevada a 45°. A avaliação do crescimento fetal foi realizada através da avaliação da biometria fetal aferindo as medidas ultra-sonográficas do DBP, CC, CA, F e calculando-se o peso fetal estimado através da fórmula Hadlock et al., com erro estimado em 10%, expresso em gramas, pela equação: $[\text{Log}_{10}(\text{peso ao nascer})] = 1,3596 - 0,00386 (\text{CA}) (\text{F}) + 0,0064 (\text{CC}) + 0,00061 (\text{DBP}) (\text{CA}) + 0,0424 (\text{CA}) + 0,174 (\text{F})$, onde CA corresponde à medida da circunferência abdominal, CC à circunferência cefálica, F ao comprimento do fêmur, e DBP ao diâmetro biparietal, fornecidas pelo próprio aparelho de ultra-sonografia (Hadlock et al, 1991).

Após o cálculo do PFE, o feto foi classificado em pequeno para a idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG) e grande para a idade gestacional (GIG), segundo curva normal do PFE por ultra-sonografia. A classificação depende da posição do peso na referida curva, respectivamente abaixo do percentil 10, entre percentil 10 e 90, ou acima do percentil 90. Com os dados coletados em cada idade gestacional foi construída a curva do crescimento fetal durante a gestação e seus possíveis desvios (Cecatti et al, 2000).

4.7.2 - Avaliação do perfil biofísico fetal

O exame do Perfil Biofísico Fetal (PBF) foi realizado utilizando-se transdutor convexo de 5,0 a 2,0 MHz com avaliação após dieta adequada e na ausência de contrações uterinas com paciente em decúbito dorsal horizontal. Para avaliar o PBF a observação fetal foi realizada por 30min para registrar movimentos respiratórios fetais (pelo menos uma salva de 30seg), movimentos corpóreos (pelo menos três movimentos corpo/membros), tônus fetal

(pelo menos um episódio de extensão com flexão), reatividade cardíaca (pelo menos dois episódios de aceleração associada a movimentos fetais) e volume de líquido amniótico (pelos menos um bolsão de 2x2cm perpendiculares), como descrito por Manning et al. (1980).

4.7.3 - Avaliação do índice de líquido amniótico

A avaliação do Índice de Líquido Amniótico (ILA) foi realizada utilizando-se transdutor convexo de 5,0 a 2,0 MHz, com a paciente em decúbito dorsal horizontal com cabeceira elevada a 45° após o PBF. Foi realizada a avaliação volumétrica proposta por Phelan, 1987, onde o abdome é dividido em quatro quadrantes, tomando a cicatriz umbilical como ponto de referência. O ILA corresponde a somatória dos maiores diâmetros verticais, dos maiores bolsões de cada um dos quatro quadrantes, esses bolsões não devem conter cordão, nem partes fetais e o transdutor ultra-sonográfico deverá ser mantido perpendicular ao solo. O resultado do ILA é expresso em centímetros e oligoâmnio foi definido como ILA menor que o P5 da normalidade para a idade gestacional (Magann et al., 2000).

4.7.4 - Avaliação Doppler

Os exames de dopplervelocimetria foram realizados utilizando-se transdutor convexo de 5,0 a 2,0 MHz. Todas as medidas de dopplervelocimetria foram feitas após dieta adequada e repouso materno em decúbito lateral esquerdo, na ausência de contrações uterinas e em período de repouso fetal, excluindo-se, portanto, os movimentos respiratórios.

Para obtenção do gráfico das ondas de velocidade de fluxo da artéria cerebral média pela via transabdominal, foi realizada secção horizontal do cérebro fetal, incluindo o tálamo e o cavum do septo pelúcido (plano de corte habitual para a medida do diâmetro biparietal). Movendo-se o transdutor caudalmente em plano paralelo ao anterior em direção à base do crânio, são identificadas as fossas anterior, média e posterior. As artérias cerebrais são

identificadas com auxílio da dopplervelocimetria colorida como duas estruturas pulsando em estreita proximidade às asas maiores do esfenóide. Foi utilizado o recurso do *Doppler* pulsado para obtenção das ondas de velocidade. Foram determinados os pontos A (pico da sístole) e B (final da diástole), obtendo-se automaticamente as relações sístole/diástole (A/B), índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP).

Os gráficos das ondas de velocidade de fluxo da artéria umbilical foram obtidos utilizando-se o *Doppler* pulsado em três segmentos do cordão umbilical: proximal (próximo à inserção na parede abdominal fetal), alça livre e distal (próximo à inserção placentária). Foi acionado o *Doppler* pulsado, colocando a amostra de volume de maneira que a veia umbilical seja visualizada no mesmo corte, obtendo as ondas de velocidade para cada segmento e realizando as medições. Caso haja diferença do IP nos três segmentos, foi considerada a média dos valores.

4.7.5 - Exames ultrassonográficos

Os exames de ultra-sonografia com avaliação do crescimento e dopplervelocimetria fetal foram realizados em uma mesma sala no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do HC-FMRPUSP em ambiente tranquilo, com temperatura refrigerada em torno de 23°C e iluminação suave. Antes da avaliação ultrassonográfica as gestantes ficaram em repouso por um período de 10min, posicionadas em decúbito dorsal horizontal com cabeceira elevada a 45°.

Os exames ultrassonográficos foram realizados utilizando se equipamento ATL, Philips, modelo HDI 3500 (Advanced Technologies Laboratories, USA), dotado de *Doppler* pulsátil, *Doppler* colorido e *Doppler* de amplitude (*Power Doppler*). Os transdutores utilizados foram convexo, com frequência de 5-2MHz para avaliação das artérias uterinas, umbilical, e cerebral média fetal e linear.

Todas as pacientes foram orientadas a respirar espontaneamente durante a avaliação ultrassonográfica e não realizarem manobras de Valsalva, para evitar respostas reflexas da frequência cardíaca materna devido ao aumento da pressão intratorácica induzida por esta manobra (EKHOLM & ERKKOLA, 1996).

Na avaliação dos leitos vasculares, o sinal Doppler foi analisado por meio de dois métodos: qualitativo e quantitativo (CERRI et al., 1996).

Com relação a análise quantitativa, como nos pequenos vasos pélvicos não se consegue determinar a correção adequada do ângulo de insonação e identificação precisa do trajeto vascular, realizou-se análise semiquantitativa, que é feita por meio de índices, que se baseiam na proporcionalidade entre velocidades sistólica e diastólica (KODAIRA, 2003).

O índice de resistência (IR), também chamado índice de Pourcelout, é definido pela diferença entre a velocidade sistólica máxima (V_s) e a velocidade diastólica final (V_d), dividida pela velocidade sistólica máxima ($IR = (V_s - V_d) / V_s$). Nos casos de fluxo diastólico ausente, o IR atinge seu valor máximo, a unidade, representando resistência vascular muito alta. Ao contrário, quanto maior o fluxo diastólico, menor o índice e portanto maior a perfusão do órgão de estudo (BURNS, 1987).

O índice de pulsatilidade (IP), também chamado índice de Gosling e King foi calculado pela diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica final, dividida pela média das velocidades (V_m) da curva ($IP = (V_s - V_d) / V_m$) (BURNS, 1987).

Os seguintes vasos foram avaliados: artéria uterina direita e esquerda, umbilical e cerebral média fetal, seguindo essa seqüência no exame.

Para avaliação da artéria uterina o transdutor foi colocado no quadrante inferior lateral direito do abdome e angulado medialmente. O *Doppler* colorido foi utilizado para identificar a artéria uterina homolateral ao transdutor, no ponto que cruza a artéria ilíaca externa e a amostra de volume colocada a aproximadamente a 1cm do ponto de cruzamento.

A artéria umbilical foi identificada com *Doppler* colorido e avaliada em alça livre de cordão.

Para a aquisição do traçado *Doppler* da artéria cerebral média foi feito, inicialmente, um corte axilar da cabeça fetal no nível do tálamo e cavo do septo pelúcido. Em seguida move-se o transdutor até observar-se, por inclinação cranial, o polígono de Willis e a pulsação das duas artérias cerebrais médias. Com auxílio do *Doppler* de amplitude, pode-se mapear todo o trajeto da artéria a ser estudada, acionando-se em seguida o *Doppler* espectral. O indicador da amostra foi calibrado para um volume de amostra de 1mm e colocado na artéria média, o mais próximo da calota craniana, antes de sua bifurcação, local onde provavelmente as primeiras modificações resultantes das alterações hipóxicas útero placentárias. (LUZI et al., 1996).

4.7.6 - Registro dos dados

Os dados obtidos foram anotados em um protocolo de pesquisa conforme Anexo B e tabulados no programa Microsoft Excel.

4.7.7 - Análise Estatística

A análise estatística foi feita por meio da Análise de Variância (ANOVA) comparações entre as semanas por meio de contrastes e Análise de Regressão.

A Análise de Variância (ANOVA) foi feita com intuito de verificar se havia diferença nos valores dos índices estudados. Para quantificar essa relação foram realizadas comparações entre semanas, utilizando contrastes.

Por meio da Análise de Regressão foi aplicado aos dados obtidos o ajuste quadrático e o linear, permitindo demonstrar de forma gráfica o comportamento dos parâmetros Doppler utilizados para artéria cerebral média em relação à idade gestacional avaliada.

Em todas as análises estatísticas foi utilizado como nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

5 - RESULTADOS

Foram estudadas 25 gestantes com SAAF acompanhadas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do HCFMRP-USP, nos anos 2007 e 2008. A idade média do grupo de estudo foi de 29,84 anos com desvio de padrão de 6,17. Dentro do grupo de estudo, 12% das pacientes eram primigestas, 44% das pacientes cursavam a segunda ou terceira gestação e 44% das pacientes tinham quatro ou mais gestações. Dentre os critérios clínicos para o diagnóstico de SAAF, 24% das gestantes tinham antecedente de trombose, 12% tinham histórico de 3 ou mais abortos com menos de 10 semanas, 60% relatavam perda gestacional prévia com mais de 10 semanas sem causa aparente e 4% tinham antecedente de gestação prévia com resolução pr -termo por insuficiência placentária. Dentre os critérios laboratoriais, temos: 20% de positividade para o PIL isolado, 12% para o ACA isolado e 32% para o anti- β 2-glicoproteína; 4% de positividade para o PIL associado ao ACA, 24% para o PIL com o anti- β 2-glicoproteína e 4% para o ACA associado ao anti- β 2-glicoproteína, além de 4% dos casos apresentando positividade para os três marcadores (Tabela 1).

Quanto à via de parto, 48% das gestações evoluíram para parto vaginal enquanto 52% cursaram com resolução via alta. Dentre estas, as indicações da cesareana foram: 3 casos de falha de indução, 1 caso de descolamento de placenta associado a eclâmpsia, 1 caso de sofrimento fetal crônico agudizado e iteratividade, 2 casos de resolução por iteratividade, 1 caso de iminência de rotura uterina, 1 caso de parada secundária da descida e outro de parada da dilatação, e 2 casos de desproporção céfalo-pélvica. A média da idade gestacional na resolução foi de 36,8 semanas pelo tempo de amenorréia (desvio padrão de 3,1 semanas) e de 37,48 semanas pela ultrassonografia corrigida (desvio padrão de 2,91 semanas). Quanto aos dados do recém-nascido, 36% eram do sexo masculino e 64%, sexo feminino. A média do peso ao nascer foi de 2863,33g com desvio padrão de 737,65g. A média da estatura do recém-

nascido foi de 46,86cm com desvio padrão de 4,2cm. Apenas 4% dos recém-nascidos tiveram Apgar < 7 no 1°. minuto e 100% dos recém-nascidos tiveram Apgar > 7 no 5°. minuto (Tabela 2).

Tabela 1: Características demográficas do grupo de gestantes com SAAF (n = 25):

Parâmetros	Média	DP	N	%
Idade	29,84	6,17		
G1			3	12
G2 – G3			11	44
G4 ou +			11	44
Trombose			6	24
> 3 abortos			3	12
Perda > 10 sem			15	60
Insuf. Placentária			1	4
PIL			5	20
ACA			3	12
ANTI-B2			8	32
PIL+ACA			1	4
PIL+ANTI-B2			6	24
ACA+ANTI-B2			1	4
PIL+ACA+ANTI-B2			1	4

Tabela 2: Resultados gestacionais e perinatais de pacientes com SAAF (n=25)

Parâmetros	Média	DP	N	%
Parto vaginal			12	48
Parto cesárea			13	52
Idade gestacional (TA)	36,80	3,10		
Idade gestacional (US)	37,48	2,91		
Sexo Feminino			16	64
Sexo Masculino			9	36
Peso	2863,33	737,65		
Estatura	46,86	4,20		
Apgar 1°. <7			1	4
Apgar 1°. >7			24	96
Apgar 5°. <7			0	0
Apgar 5°. >7			25	100

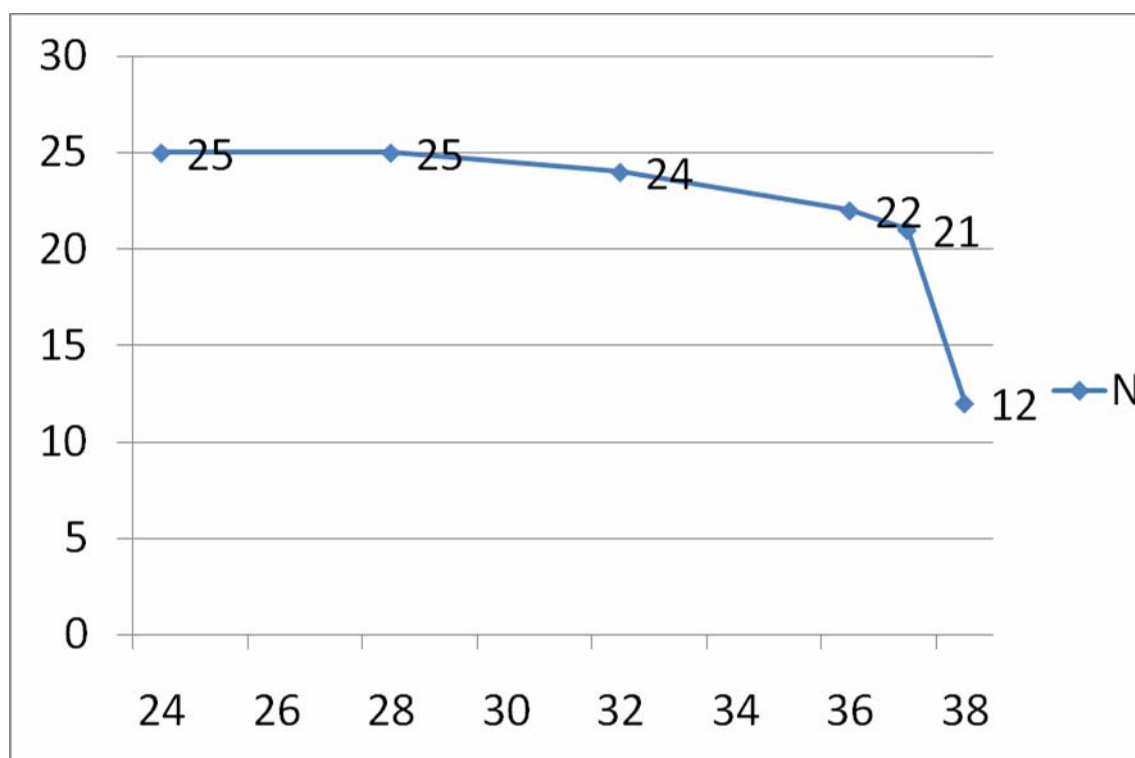
Na tabela 3 encontramos as comorbidades apresentadas pelas pacientes do estudo ao longo do pré-natal. Observamos uma taxa de incidência de pré-eclâmpsia de 8%, 4% de eclâmpsia, 8% de restrição de crescimento intra-uterino, 20% de oligoâmnio, 12% de hipertensão arterial gestacional e 4% de descolamento prematuro de placenta.

Tabela 3: Comorbidades associadas às pacientes com SAAF (n=25)

Parâmetros	Pré-eclâmpsia	Eclâmpsia	RCIU	Oligoâmnio*	HAG	DPPNI
N	2	1	2	5	3	1
%	8	4	8	20	12	4

* ILA menor que o P5 da normalidade para a idade gestacional

Quanto à evolução das gestações, 1 gestação foi resolvida entre 28 e 32 semanas, 2 gestações foram resolvidas entre 32 e 36 semanas, 1 gestação entre 36 e 37 semanas e apenas 12 gestantes chegaram à avaliação de 38 semanas. (Figura 1).



(IG em semanas)

Figura 1: Evolução do número de gestantes com SAAF ao longo do estudo conforme idade gestacional, em semanas.

A avaliação ultrassonográfica de 24 semanas mostrou peso fetal médio de 724,12g com desvio padrão de 104,3g e idade gestacional média de 170,60 dias pelo TA e 171,20 dias pelo USC (desvios-padrão de 6,41 e 4,30, respectivamente). Com 28 semanas, a avaliação mostrou peso fetal médio de 1196,32g com desvio padrão de 149,92g e idade gestacional média de 196,37 dias pelo TA (DP=5,13) e 198,16 dias pelo USC (DP=3,55). Na avaliação de 32 semanas, o peso fetal médio foi de 1958,33g com desvio-padrão de 222,13g com idade gestacional média de 223,78 dias pelo TA (DP=4,48) e 225,83 dias pelo USC (DP=3,46).

Com 36 semanas, a avaliação mostrou peso fetal médio de 2785,86g com desvio-padrão de 254,72g e idade gestacional média de 251,63 dias pelo TA (DP=5,47) e 253,95 dias pelo USC (DP=2,30). Por fim, a avaliação ultrassonográfica de 38 semanas mostrou peso fetal médio de 3176,38g com desvio-padrão de 351,64g, com idade gestacional média de 265,89 dias pelo TA e 269,15 dias pelo USC (desvios-padrão de 3,65 e 2,58, respectivamente), cujos dados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição das médias e desvios-padrão dos dados da biometria fetal em função da idade gestacional, em semanas:

Parâmetro	24 sem	28 sem	32 sem	36 sem	38 sem
DBP(cm)	6,03±0,30	7,11±0,35	8,08±0,41	8,76±0,31	9,06±0,34
CC(cm2)	21,52±1,29	25,69±0,98	28,67±1,36	31,52±1,00	32,31±1,47
CA(cm2)	19,64±1,22	23,59±1,32	27,98±1,44	31,75±1,29	33,15±1,71
Fêmur(cm)	4,45±0,23	5,30±0,21	6,21±0,21	7,01±0,19	7,40±0,17
Úmero(cm)	4,10±0,24	4,85±0,20	5,54±0,24	6,11±0,20	6,53±0,14
PFE(g)*	724,12±104,30	1196,32±149,92	1958,33±222,13	2785,86±254,72	3176,38±351,64
TA(dias)	170,60±6,41	196,37±5,13	223,78±4,48	251,63±5,47	265,89±3,65
USC(dias)	171,20±4,30	198,16±3,55	225,83±3,46	253,95±2,30	269,15±2,58

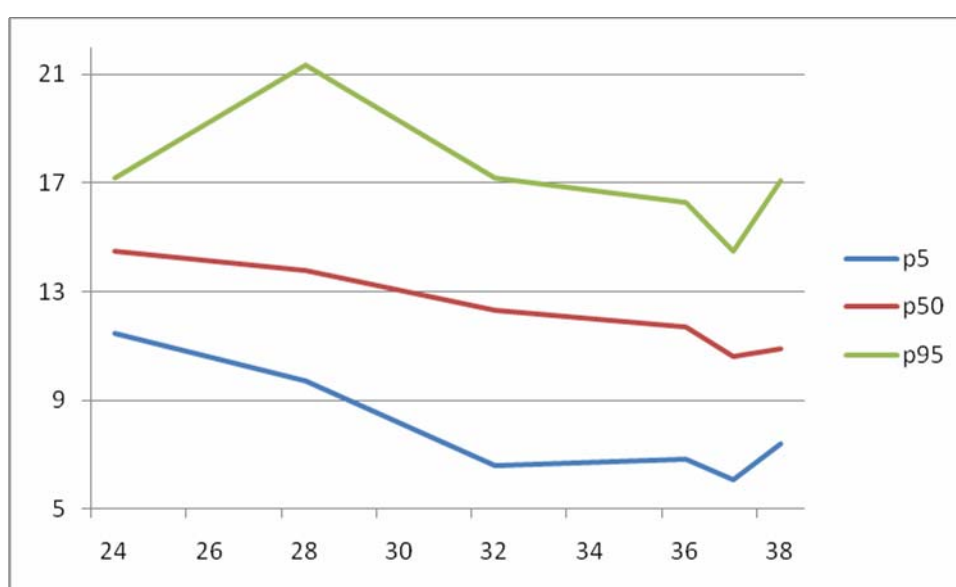
- $p < 0,05$ para a comparação do PFE entre todas as idades gestacionais.

A tabela 5 mostra as médias e desvios-padrão da espessura placentária para cada idade gestacional, assim como as medidas do índice de líquido amniótico (ILA) para cada etapa do estudo. Na figura 2, temos as variações do ILA para cada idade gestacional, através das distribuições dos percentis 5 e 95 e das medianas.

Tabela 5: Distribuição das médias e desvios-padrão da espessura placentária(cm) e ILA(cm) em função da idade gestacional, em semanas (n=25)

Parâmetros	24sem	28sem	32sem	36sem	37sem	38sem
Placenta (cm)	2,79 ± 0,28	3,14 ± 0,40	3,44 ± 0,31	3,57 ± 0,28	3,59 ± 0,34	3,74 ± 0,48
ILA* (cm)	14,60 ± 2,17	14,45 ± 3,94	12,34 ± 3,38	11,72 ± 3,04	10,54 ± 2,83	11,55 ± 3,38

*p<0,05 para comparação ILA entre 24 e 37semanas e 28 e 37 semanas



(IG em semanas)

Figura 2: Valores do p 5, mediana e p 95 para os índices de líquido amniótico conforme a idade gestacional, em semanas.

Quanto à avaliação doppler da artéria uterina, a incisura mostrou-se presente em 12% dos casos com 24 semanas na avaliação da artéria uterina esquerda e persistindo em 8% na avaliação de 32 semanas; na avaliação da artéria uterina direita, a incisura estava presente em 8% dos casos na avaliação de 24 semanas e persistindo na mesma proporção na avaliação de 32 semanas. (Figura 3).

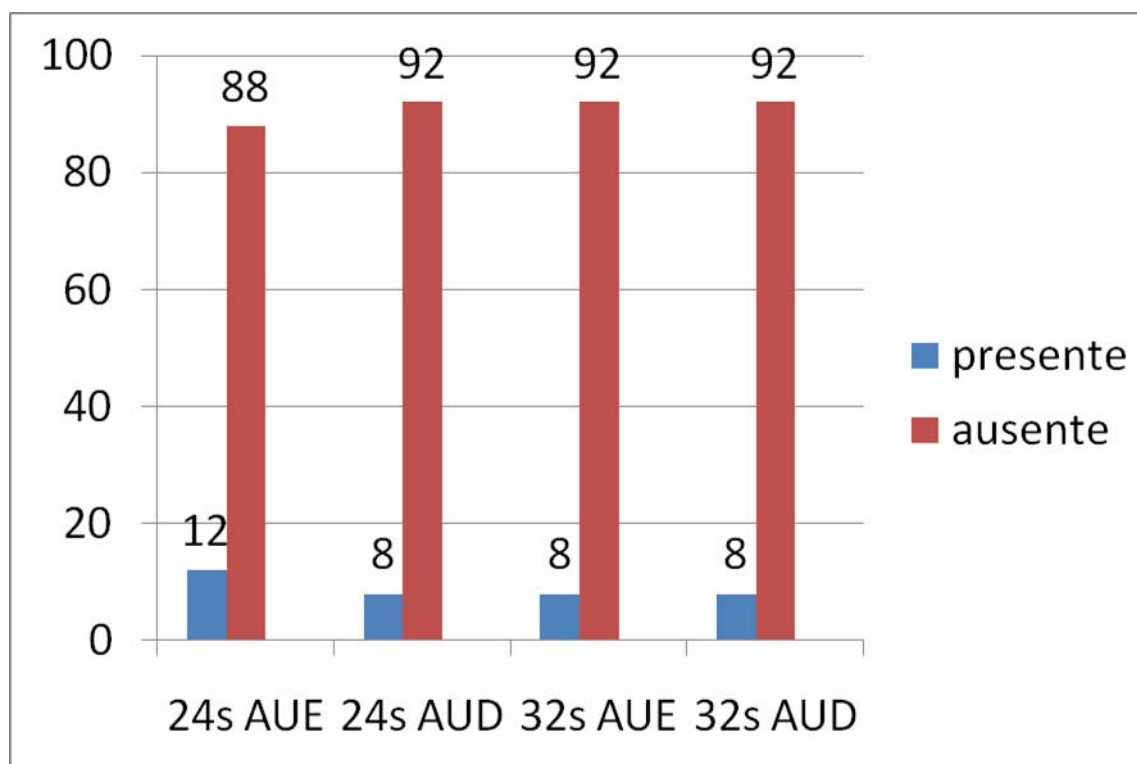


Figura 3: Avaliação da incisura nas artérias uterinas de gestantes com SAAF em função da idade gestacional, em semanas (%).

A artéria uterina direita mostrou média de 0,91 com desvio-padrão de 0,32 para o índice de pulsatilidade na avaliação de 24 semanas, enquanto a artéria uterina esquerda mostrou índice de pulsatilidade médio de 0,95 (DP=0,35) na mesma idade gestacional. Já com 32 semanas, a artéria uterina direita mostrou índice de pulsatilidade médio de 0,90 e de 0,87 para a artéria uterina esquerda (DP de 0,23 e 0,25, respectivamente), cujos dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: Distribuição dos valores médios e desvios - padrão do índice de pulsatilidade das artérias uterinas em função da idade gestacional, em semanas:

IP*	24 sem	32 sem
AUD	0,91±0,32	0,90±0,23
AUE	0,95±0,35	0,87±0,25

*Não houve diferença estatística significativa na avaliação do IP das uterinas entre 24 e 32 semanas.

A figura 4 mostra as variações dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com 24 e 32 semanas de gestação, através da avaliação dos percentis 5 e 95 e das medianas.

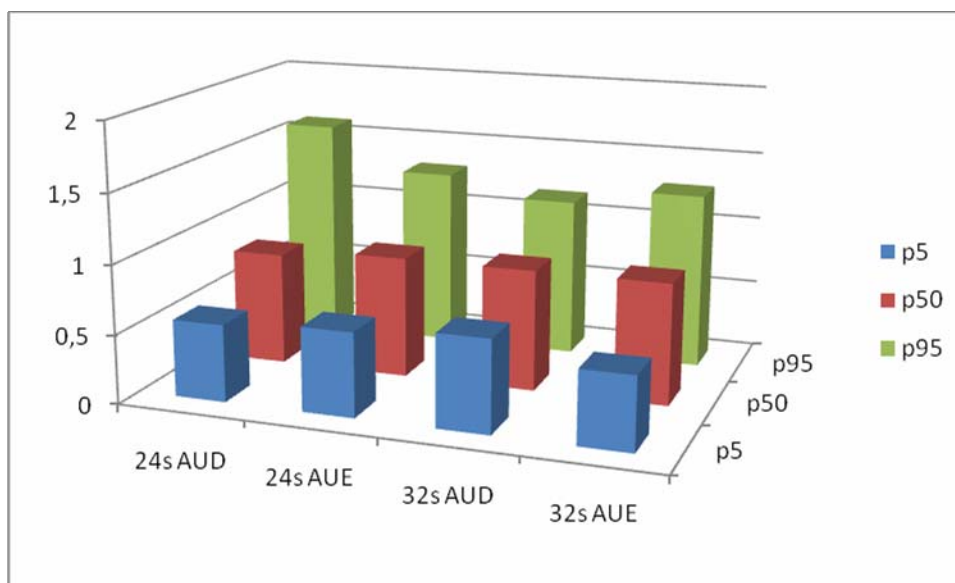


Figura 4: Distribuição dos valores dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com 24 e 32 semanas de idade gestacional.

Na avaliação *doppler* do território fetal, os índices de resistência da artéria cerebral média (ACM) foram de 0,82 para 32 semanas (DP=0,06), 0,81 para 36 semanas (DP=0,05), 0,70 para 37 semanas (DP=0,05) e 0,78 para 38 semanas (DP=0,04). A artéria umbilical (AU) mostrou índices de resistência de 0,61 para 32 semanas (DP=0,08), 0,60 para 36 semanas (DP=0,06), 0,59 para 37 semanas (DP=0,04) e 0,59 pra 38 semanas (DP=0,05), vide dados apresentados na Tabela 7.

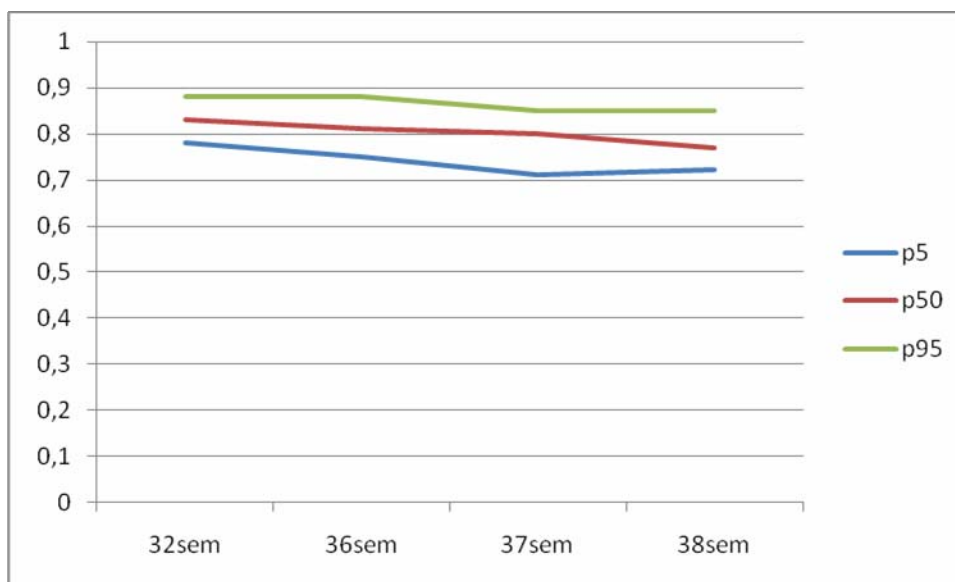
Tabela 7: Distribuição dos valores médios e desvios - padrão do índice de resistência das artérias cerebral média (ACM) e umbilical (AU) em função da idade gestacional, em semanas:

IR	32 sem	36 sem	37 sem	38 sem
ACM*	0,82±0,06	0,81±0,05	0,79±0,05	0,78±0,04
AU**	0,61±0,08	0,60±0,06	0,59±0,04	0,59±0,05

*p<0,05 para comparação de IR da ACM entre 32 e 38 semanas

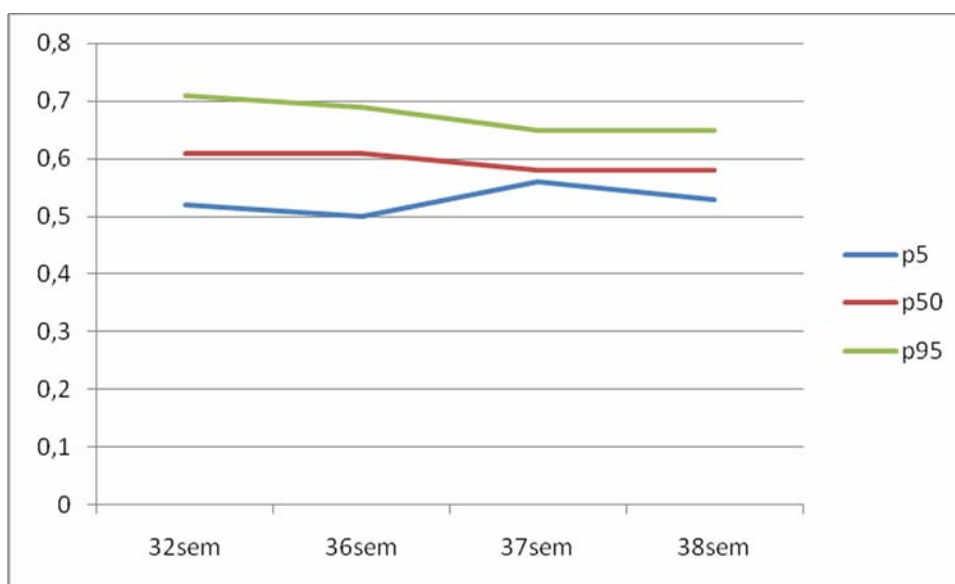
** Não houve diferença estatística na avaliação do IR da AU

As figuras 5 e 6 mostram as distribuições dos índices de resistência das artérias cerebral média e umbilical por idade gestacional, avaliando-se os percentis 5 e 95 e as medianas.



(IG em semanas)

Figura 5: Distribuição dos valores do índice de resistência da artéria cerebral média conforme a idade gestacional, em semanas.



(IG em semanas)

Figura 6: Distribuição dos valores do índice de resistência da artéria umbilical conforme a idade gestacional, em semanas.

A avaliação da vitalidade fetal através do perfil biofísico fetal mostrou escore de 8/8 em 100% dos casos avaliação com 32 e 36 semanas; com 37 semanas, o escore foi de 6/8 em 9% dos casos e de 8/8 em 91 % dos casos e com 38 semanas, 8% apresentaram escore de 6/8 e 92% apresentaram escore 8/8 (Figura 7).

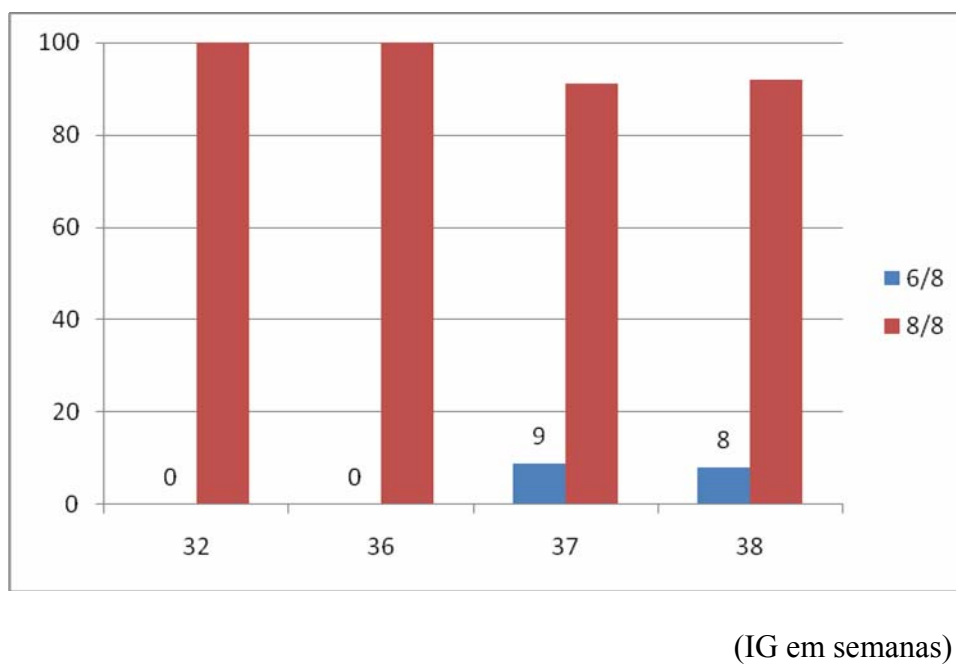


Figura 7: Distribuição dos valores do perfil biofísico fetal (PBF), em porcentagem, por idade gestacional, em semanas.

Discussão

6 - DISCUSSÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide é reconhecida como a trombofilia adquirida mais freqüente, além de ser uma das causas de perdas fetais que é passível de tratamento. Não há predominância de etnias com relação a sua freqüência, mas existe maior prevalência desta comorbidade no sexo feminino, principalmente nos quadros de SAAF secundária e ocorre predominantemente entre adultos jovens. (SEFER GEZER, MD 2003)

O presente estudo mostrou uma população com idade média de 29,84 anos, em conformidade com o que a literatura mostra. Venkat-Raman et al em 2001 estudaram uma população com SAAF cuja idade média foi de 33 anos enquanto Farquharson em 2002, realizando um estudo randomizado para controle do tratamento de gestantes com SAAF, mostrou idade média também de 33 anos. A. -S. Bats et al publicou estudo em 2003 com população de gestantes com SAAF com idade média de 31,6 anos. Aquino et al em 1999 em estudo prospectivo longitudinal de 17 pacientes com SAAF mostrou idade média de 29,1 anos.

Quando analisamos o número de gestações prévias, 44% tinham 2 ou 3 gestações e 44% tinham 4 ou mais gestações. A.-S.Bats et al em seu estudo com 33 gestações de pacientes com SAAF mostrou média de 4,3 gestações prévias com desvio padrão de 1,8 e 2,8 partos prévios em média, com desvio padrão de 1,1, em conformidade com os dados encontrados neste estudo (A.-S.Bats).

Analisando as duas variáveis expostas anteriormente, compreendemos que o grupo de gestantes com SAAF apresenta idade cronológica acima da média de gestantes sem a patologia por se tratar de mulheres com má história obstétrica e que, em sua grande maioria, já passaram por gestações prévias, muitas com insucesso, até atingir bons resultados com o tratamento de sua doença de base.

A SAAF caracteriza-se pela presença de anticorpos antifosfolípides associados a trombose arterial ou venosas recorrentes, perdas gestacionais ou trombocitopenia, em ordem decrescente de prevalência. Entretanto, estas manifestações não ocorrem em todos os pacientes. O risco de trombose, por exemplo, é de 0,5 a 30% entre pacientes com SAAF. (SEFER GEZER, MD 2003).

Quando analisamos apenas o grupo das gestantes acometidas por esta patologia, 5 a 15% das perdas fetais recorrentes em mulheres aparentemente saudáveis são atribuídas à SAAF. As mulheres com anticorpos antifosfolípides têm 50% de chance de apresentarem perda fetal. Além disso, tais anticorpos estão associados com aumento na incidência de pré-eclâmpsia, sofrimento fetal, restrição de crescimento intra-útero e parto pré-termo. (LOUZADA et al., 1998).

O presente estudo mostrou que 24% das gestantes acompanhadas tinham antecedente de trombose, 12% tinham 3 ou mais perdas gestacionais precoces, 60% tinham antecedente de óbito fetal e 4% tinham antecedente de parto anterior com resolução até 34 semanas por pré-eclâmpsia grave ou quadro de insuficiência placentária.

O diagnóstico da SAAF é baseado na detecção laboratorial de anticorpos antifosfolípidos em pacientes com trombose confirmada ou mulheres com morbidade gestacional. Os critérios laboratoriais para a pesquisa de SAAF incluem o anticoagulante lúpico, detectado por testes de coagulação (principalmente o Teste de Kaolin – TCK – e o *dilut Russel Viper Venom Time – dRVVT*), o anticorpo anticardiolipina e anti β 2-glicoproteína, IgG ou IgM, detectados por ELISA. Este último foi introduzido no último consenso internacional de Sydney. Para ser considerado positivo cada teste deve ser confirmado após 12 semanas. A pesquisa deve ser feita com intervalo mínimo de 12 semanas do evento clínico e não deve ultrapassar cinco anos da sua ocorrência. (PENGO ET AL 2007).

Os anticoagulantes lúpicos são imunoglobulinas hexagonais (IgG, IgM) que interferem em um ou mais passos dependentes de fosfolípidos da cascata de coagulação *in vitro*, levando ao aumento no tempo de coagulação dos teste laboratoriais, como TTPa, tempo de protrombina, ou o dRVVT (dilute Russel viper venom time). Há duas principais vias dependentes de fosfolípidos no sistema de coagulação, que estão localizados na via intrínseca e na via comum (protrombinase). O anticoagulante lúpico atua basicamente pela via da protrombinase (fatores de coagulação Xa e V, plaquetas e protrombina). Estudos recentes sugerem que a protrombina humana é indispensável para a atividade anticoagulante lúpica *in vitro*. Este grupo de auto-anticorpos é muito heterogêneo, de modo que não existe nenhum teste que seja 100% sensível ou específico para o anticoagulante lúpico. Ainda hoje sua presença é avaliada por testes de coagulação, como TTPa, tempo de coagulação de Kaolin (TCK), ou o dRVVT. O TCK é um teste sensível para detecção do anticoagulante lúpico e é similar ao TTPa, enquanto o dRVVT é o mais comumente utilizado. É importante ressaltar as diferentes sensibilidades entre os métodos, a possibilidade de divergência de resultados entre pacientes diferentes e com relação ao mesmo paciente, visto a heterogeneidade deste grupo de anticorpos. (SEFER GEZER, MD 2003).

O anticorpo anticardiolipina é pesquisado por método de ELISA. Dentre os pacientes com SAAF e ACA positivo, 36% eram IgG, 17% eram IgM e 14% eram IgA, enquanto 36% apresentaram mais de um subtipo simultaneamente. (SEFER GEZER, MD 2003).

O anti β 2-glicoproteína é um anticoagulante natural que se liga avidamente a fosfolípidos de carga negativa, inibindo a ativação plaquetária e a coagulação. Com o desenvolvimento da SAAF, anticorpos contra a β 2-glicoproteína podem se desenvolver e inibir este mecanismo (SEFER GEZER, MD 2003).

Se compararmos o estudo de Farquharson et al com 51 gestantes tratadas com aspirina e heparina, mesmo tratamento utilizado no nosso serviço, temos o seguinte perfil de

positividade dos anticorpos: 23 gestantes com dRVVT positivo, 6 gestantes com títulos aumentados de ACA IgG e 3 de IgM, e 18 gestantes com os dois marcadores positivos. No estudo de Venkat-Raman et al, 18 a 19% das gestantes tinham o anticoagulante lúpico positivo, 28 a 32% tinham o ACA IgG positivo e 45 a 46% o IgM, enquanto 5 a 7% tinham os dois anticorpos positivos. Nenhum dos dois trabalhos pesquisou o anti β 2-glicoproteína, visto se tratar de um marcador que foi introduzido nos critérios para diagnóstico de SAAF no consenso de Sydney e, portanto, não era alvo de pesquisas anteriormente. Este estudo mostrou o seguinte perfil de positividade dos anticorpos antifosfolídeos: 20% de positividade para o PIL isolado, 12% para o ACA isolado e 32% para o anti- β 2-glicoproteína; 4% de positividade para o PIL associado ao ACA, 24% para o PIL com o anti- β 2-glicoproteína e 4% para o ACA associado ao anti- β 2-glicoproteína, além de 4% dos casos apresentando positividade para os três marcadores.

Quanto aos dados referentes à resolução, o presente estudo mostrou idade gestacional média de 36,8 semanas pelo tempo de amenorréia e 37,4 semanas pela ultrassonografia corrigida. Os recém-nascidos apresentaram peso médio ao nascer de 2863g; Farquharson et al em seu estudo mostrou peso médio ao nascer entre 3127 e 3221g, enquanto A.-S.Bats et al mostrou idade gestacional média de 36,9 semanas e peso médio ao nascer de 2918,4 gramas.

Inicialmente, os estudos de placentas de mulheres que apresentavam anticorpos antifosfolídeos levaram à conclusão de que as complicações obstétricas em tais gestações decorriam das conseqüências da trombose placentária e de sua circulação. (DI SIMONE et al., 2007).

Posteriormente, foi demonstrado que anticorpos antifosfolídeos inibem a secreção placentária de gonadotrofina coriônica (hCG) e do hormônio lactogênio placentário. Foi demonstrado também que tais anticorpos agem diretamente sobre as células trofoblásticas, reduzindo sua capacidade de invasão, diferenciação, formação de sincício e produção de hCG.

Estes dados sugerem que a trombose não é o único mecanismo responsável pelas complicações obstétricas observadas nas pacientes com SAAF. (DI SIMONE et al., 2007)

Os anticorpos antifosfolídeos direcionados especificamente à placenta e decídua ativam a cascata de coagulação pela sua via clássica, levando à produção de potentes anafilotoxinas (C3a e, principalmente, C5a) e outros produtos inflamatórios, com destaque para o TNF- α . O recrutamento das células inflamatórias acelera a via alternativa da cascata de coagulação local e levando à ativação e deposição do componente C3, com conseqüente incremento na liberação de C3a e C5a, aumentando o influxo de células inflamatórias para a placenta. Dependendo da extensão do dano, teremos insuficiência placentária, restrição de crescimento ou até óbito fetal. (SALMON ANS GIRARDI 2009) [Figura 8]

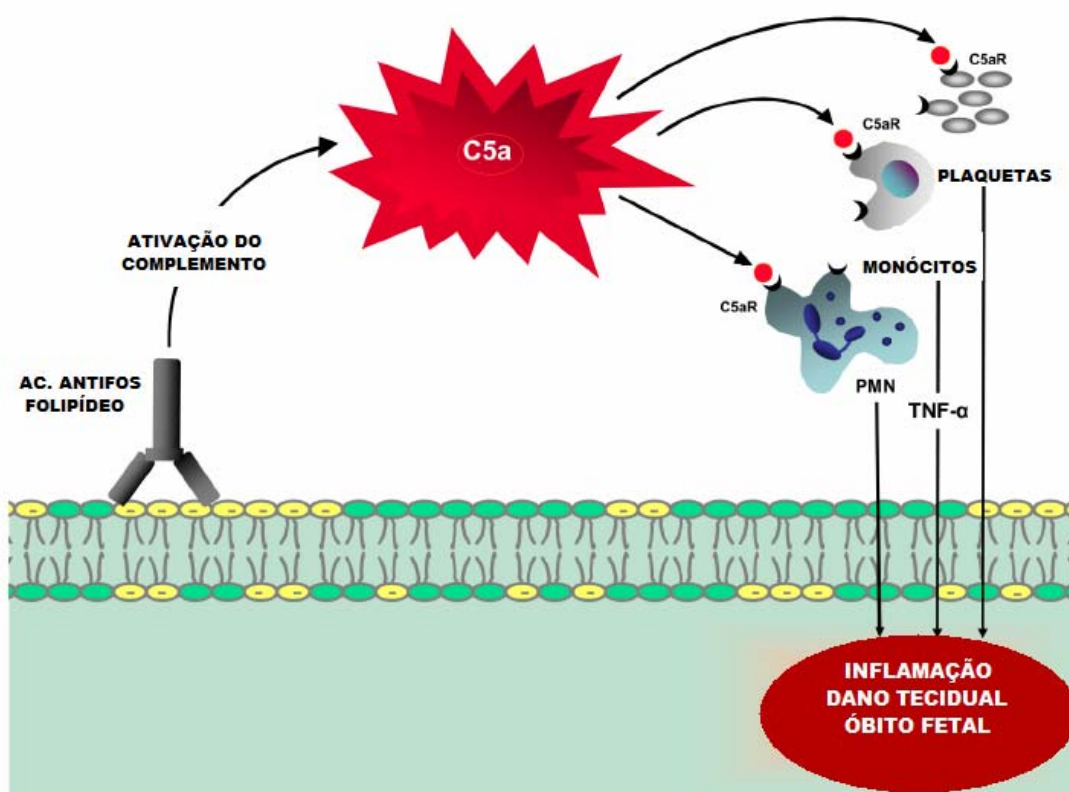


Figura 8: Mecanismo proposto para a patogénia dos anticorpos antifosfolídeos na lesão tecidual placentária

Adaptado de Salmon and Girardi, 2009.

Quanto às complicações gestacionais, observamos uma taxa de incidência de pré-eclâmpsia de 8%, 4% de eclâmpsia, 8% de restrição de crescimento intra-uterino, 20% de oligoâmnio, 12% de hipertensão arterial gestacional e 4% de descolamento prematuro de placenta. A literatura mostra que a prevalência de pré-eclâmpsia varia de 5 a 10% e, especificamente da eclâmpsia varia de 1 para 100 a 1 para 1700 gestações em países subdesenvolvidos e de 1 para 2000 gestações em países desenvolvidos. Coorte realizada em 2004, na cidade de Pelotas no Rio Grande do Sul, mostrou prevalência de 12% de RCIU na população geral. A prevalência de descolamento prematuro de placenta varia de 0,3 a 1% na literatura. As limitações na interpretação destes dados são o tamanho da amostra deste estudo que é pequeno e a impossibilidade de averiguar o papel da terapêutica medicamentosa sobre tais resultados. Especificamente quanto ao oligoâmnio, o valor de referência para o seu diagnóstico, bem como a técnica utilizada para a avaliação da quantidade de líquido amniótico podem explicar as diferenças encontradas ao compararmos o estudo com os valores da literatura.

Aquino et al em 1999 estudou 17 gestações de pacientes com SAAF das quais 15 resultaram em recém-nascidos vivos; considerando este último grupo, as taxas de complicações gestacionais foram as seguintes: 60% de incidência de prematuridade, 40% de oligoidrâmnio, 33,3% de sofrimento fetal anteparto, 33,3% de restrição de crescimento, 6,7% de corioamniorrexe prematura e 6,7% de descolamento prematuro de placenta. Considerando as 17 gestações, obteve incidência de 29,4% de DMG e 22,2% de pré-eclâmpsia.

Para compararmos os valores da biometria fetal por idade gestacional utilizamos a tabela de biometria fetal adaptada de Haddlock (tabela 8):

Tabela 8: Média do peso fetal (g) por idade gestacional das pacientes com SAAF comparados aos valores da normalidade de acordo com Haldlock:

IG	Grupo SAAF *	Haldlock*
24 sem	724 (519 – 910)	530 – 1260
28 sem	1196 (812 – 1616)	860 – 1550
32 sem	1958 (1217 – 2486)	1290 – 2280
36 sem	2785 (2409 – 3452)	2050 – 3390
38 sem	3176 (2575 – 3766)	2430 – 3640

* peso em gramas.

A biometria encontrada no estudo foi compatível com os valores considerados normais para cada idade gestacional bem como o peso médio ao nascer que foi de 2863+/- 737g. Tal fato decorre provavelmente do sucesso da terapêutica empregada (no caso, aspirina em baixas doses associada à heparina não fracionada) diminuindo as repercussões da ação dos anticorpos antifosfolípidos sobre a placenta.

O tratamento com drogas anticoagulantes, como a aspirina e a heparina, é mundialmente aceito como benéfico tanto para a mãe quanto para o feto, em casos de gestações complicadas pela SAAF.

O sucesso da heparina na melhora do prognóstico de gestações em pacientes com SAAF pode ser explicado por uma série de mecanismos além da sua atuação na anticoagulação, como a inibição da ligação dos anticorpos antifosfolípidos, a sua atuação na cascata do complemento, a modulação sobre a apoptose trofoblástica e a estimulação direta da capacidade de invasão das células trofoblásticas. (DI SIMONE ET AL 2007)

O sítio primário da ligação da heparina à β 2-glicoproteína localiza-se no quinto domínio da molécula e possui carga positiva; é o mesmo sítio de ligação aos fosfolípidos. Deste modo, a heparina evita a ligação da β 2-glicoproteína aos fosfolípidos de carga

negativa, o que por sua vez, evita a deposição dos anticorpos anti- β 2-glicoproteína nos tecidos. Além disso, pode aumentar a clivagem da β 2-glicoproteína mediada pela plasmina, sendo que estes produtos da clivagem não conseguem se ligar aos fosfolípidos e são mais rapidamente eliminados da circulação. (N.DI SIMONE ET AL 2007) [Figura 9]

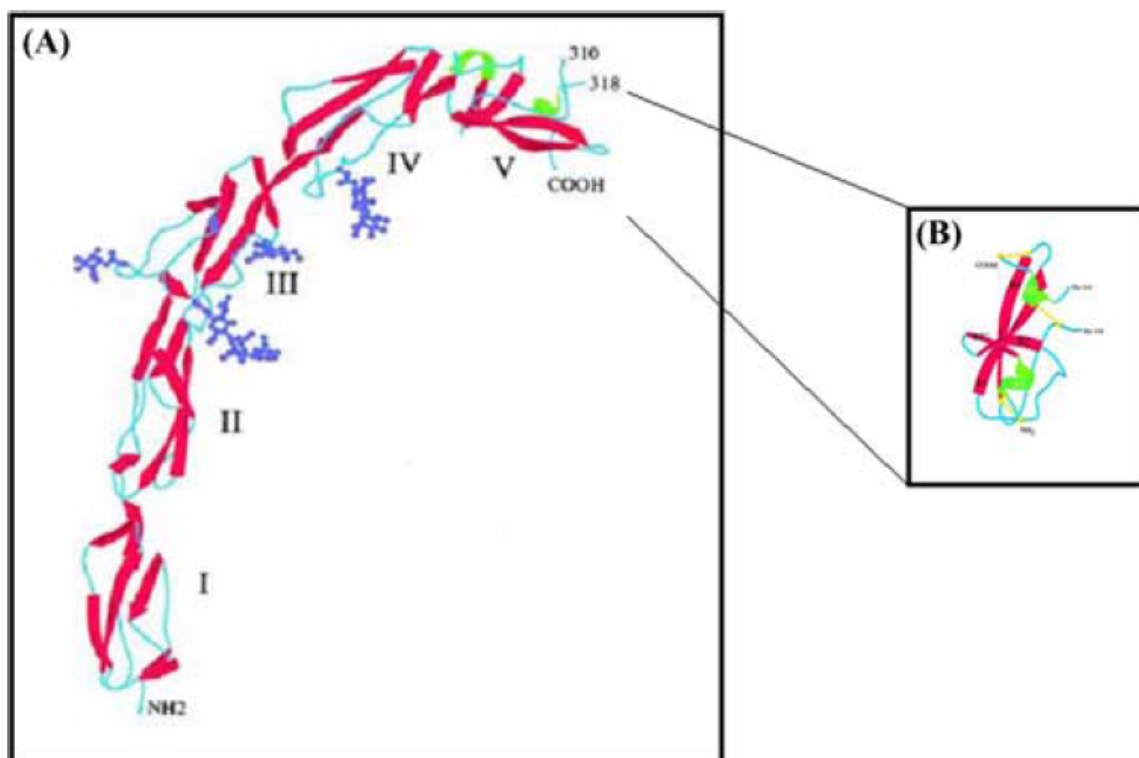


Figura 9: Estrutura da β 2-glicoproteína (A) com o domínio de ligação dos fosfolípidos de carga negativa e da heparina(B).

Adaptado de Di Simone et al, 2007.

O tratamento com heparina, através da sua atividade anticomplemento, protege os tecidos das lesões promovidas pelos produtos inflamatórios originados da ativação da cascata do complemento quando na presença dos anticorpos antifosfolípidos. (N.DI SIMONE ET AL 2007) [Figura 10]

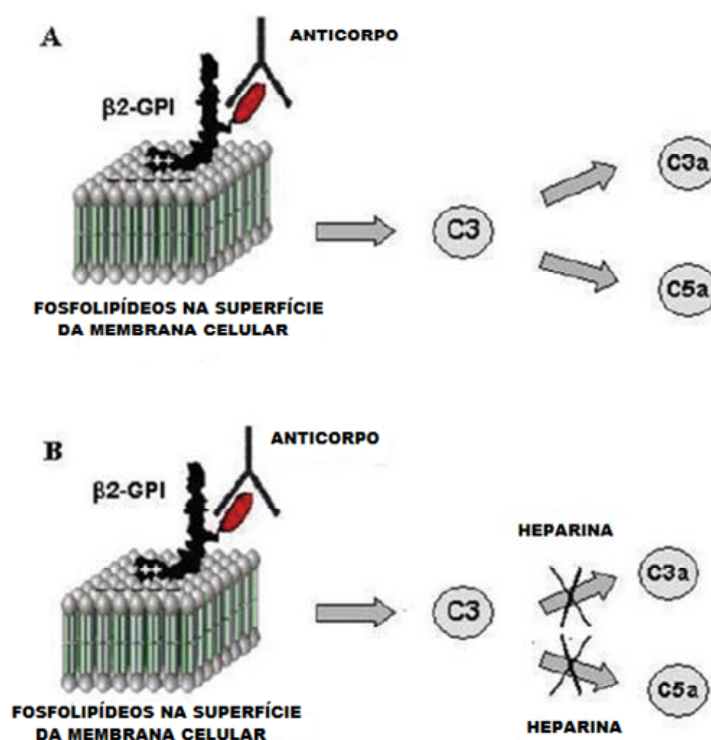


Figura 10: Atuação da heparina sobre a cascata da coagulação

Adaptado de N. Di Simone et al, 2007.

Outro mecanismo de atuação da heparina, embora ainda não totalmente elucidado, seria o aumento na produção de collagenases relacionadas à invasão trofoblástica nos tecidos endometriais conhecidas como metaloproteinases (dentre elas a MMP2-MMP9) e o incremento da sua função. A heparina promove também a diminuição na produção dos inibidores teciduais destas collagenases (TIMPs). A somatória destas duas atividades da heparina leva à promoção da atividade de invasão do trofoblasto. (DI SIMONE ET AL 2007) [Figura 11].

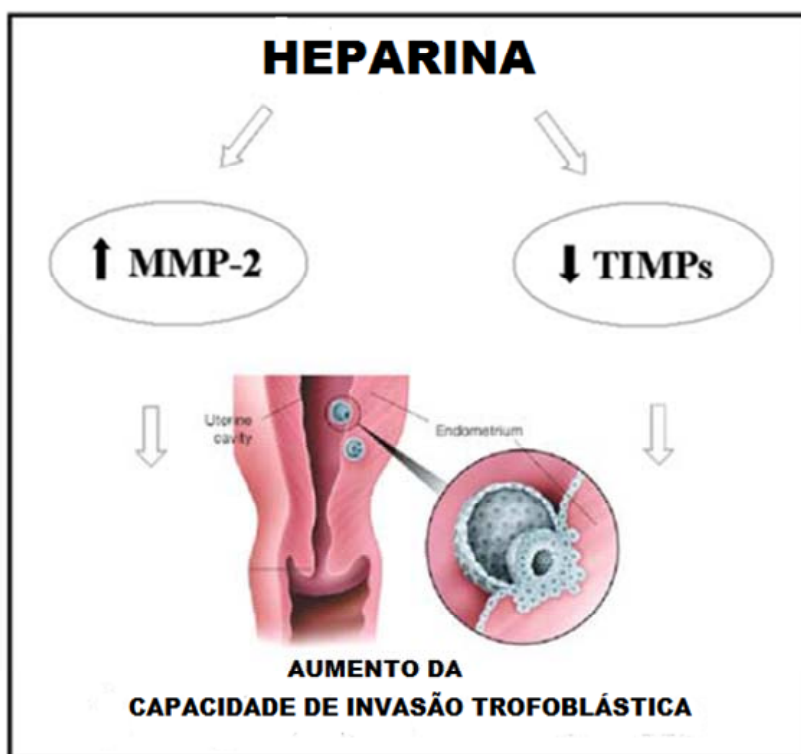


Figura 11: Papel da heparina no mecanismo de invasão do endométrio pelas células trofoblásticas

Adaptado de Di Simone et al, 2007.

O papel da aspirina consiste na inibição da produção de tromboxana A2, corrigindo a deficiência no balanço prostaciclina-tromboxana causado pelos anticorpos antifosfolípidos, prevenindo a trombose dos vasos placentários. (AQUINO ET AL 1999).

A enzima ciclooxygenase (COX) é responsável pela catalisação da conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G2, posteriormente convertida em prostaglandina H2, esta última precursora direta de várias formas de prostaglandinas (PgE2, PgD2 e PGI2 ou prostaciclina) e do tromboxano A2 (TXA2).

A prostaciclina é produzida pelas células endoteliais e tem por função inibir a agregação plaquetária e causar vasodilatação arterial. O TXA2, predominantemente produzido pelas plaquetas, tem efeito importante vasoconstritor e de estímulo na agregação plaquetária.

A prostaciclina e o tromboxano A₂ têm papéis opostos, com importante efeito na regulação do tônus vascular e da agregação plaquetária.

Duas formas de ciclooxigenase são descritas, a COX-1 e a COX-2, sendo que a aspirina atua principalmente na COX-1, causando uma inibição irreversível da enzima. O resultado é a diminuição da produção de prostaglandina G₂ e, conseqüentemente, da TXA₂.

Seu efeito antitrombótico decorre da inibição da COX-1 em vários tecidos. Nas plaquetas, o uso de doses tão baixas quanto 30 mg/dia de aspirina resulta em inibição quase que completa da síntese de TXA₂; como a inibição é irreversível, o efeito permanece por 8 a 10 dias, tempo da meia-vida plaquetária. Após a interrupção do tratamento, a atividade da COX recupera-se lentamente, a partir da produção de novas plaquetas.

Além do efeito antitrombótico e anti-inflamatório, estudos demonstram provável ação anti-oxidante, reduzindo a produção de superóxido pelas células endoteliais induzida pela angiotensina II e causando relaxamento vascular e diminuição da pressão arterial. (Figura 12)

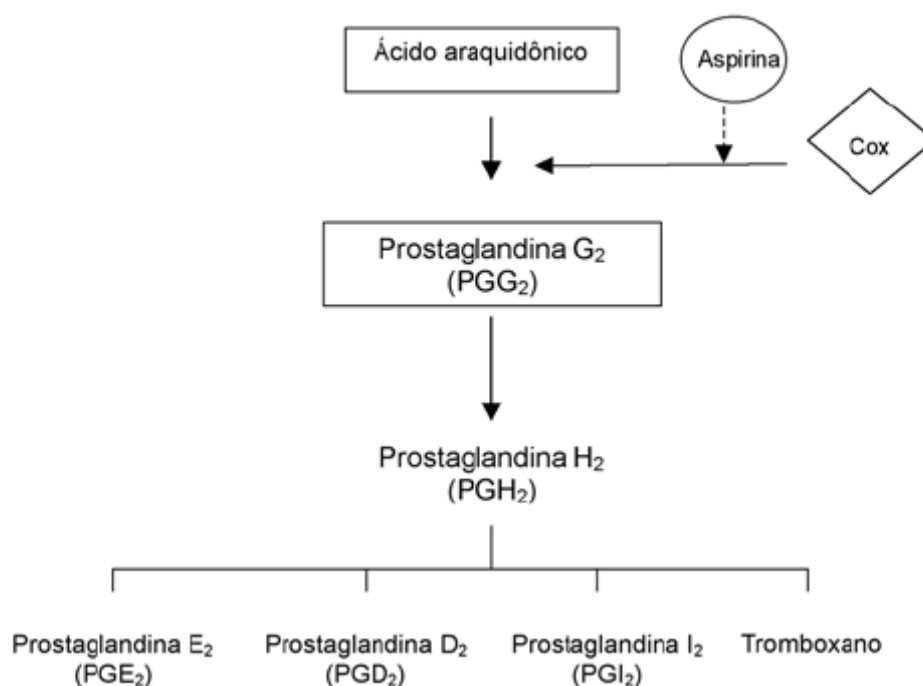


Figura 12: Síntese de prostaglandinas e tromboxano pela via da COX e mecanismo de ação da aspirina

Adaptado de Camargo et AL, 2007.

Analisando o estudo Doppler, observamos que os resultados do grupo SAAF com 36 semanas apresentaram valores para a avaliação tanto da artéria cerebral média (ACM) quanto para a artéria umbilical (AUmb) sem diferença estatística na comparação com grupo de gestantes normais avaliadas por Nicolau et al 2009 ($p=0,1342$ para análise da ACM e $p=0,95$ para análise da AUmb). Os valores dos índices de resistência aparecem na tabela abaixo.

Tabela 9: Valores dos índices de resistência das artérias cerebral média e umbilical com 36 semanas de gestação encontrados nas pacientes com SAAF e em gestantes sem patologias (grupo controle):

	SAAF-ACM	Controle-ACM	SAAF-Aumb	Controle-Aumb
P25	0,78	0,74	0,56	0,54
Mediana	0,82	0,81	0,60	0,61
P75	0,85	0,83	0,64	0,65
Média	0,82	0,79	0,60	0,60
DP	0,04	0,06	0,06	0,07

Obs.: grupo SAAF- N=19; grupo controle – N=30

D. Le Thi Huong et al mostrou que os resultados do Doppler de artéria umbilical alterados no segundo trimestre podem ser bons preditores para óbito fetal e neonatal em pacientes com collagenoses como a SAAF ($p=0,047$ após análise multivariada), enquanto a análise do Doppler fetal do terceiro trimestre não mostrou diferença estatística ($p=0,24$ para a avaliação da AUmb).

A ausência de repercussão na hemodinâmica fetal observada no grupo de pacientes com SAAF do presente estudo pode ser atribuída à instituição precoce da terapêutica anticoagulante nestas pacientes, com diminuição dos efeitos dos anticorpos antifosfolipídeos sobre a circulação útero-placentária e redução nas taxas de morbidade gestacional.

Defeitos na placentação, como os apresentados por pacientes com anticorpos antifosfolípides, levam a remodelação insuficiente das artérias espiraladas uterinas durante a segunda onda de invasão trofoblástica, dificultando sua transformação fisiológica em vasos de baixa resistência.

A análise dopplervelocimétrica das artérias uterinas fornece uma análise indireta não-invasiva da circulação útero-placentária com uma forte associação com deficiências de placentação antes da manifestação clínica de comorbidades como pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino. A persistência de incisura protodiastólica ou aumentos nos índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas após a 24-26^a. semanas de gestação estão correlacionados com aumento da morbidade materna e fetal. (DE CAROLIS ET AL 2007)

Farrell and Dawson mostraram em um estudo retrospectivo de 43 gestações de pacientes com SAAF associação significativa entre alterações na análise dopplervelocimétrica das artérias uterinas com resultados gestacionais adversos. Outro fator de maior relevância clínica foi que mulheres com avaliação Doppler normal das artérias uterinas não apresentaram associação com prematuridade e suas complicações.

Venkat-Raman et al mostraram em estudo prospectivo de 170 mulheres com má história obstétrica e positividade para pesquisa de anticorpos antifosfolípides que a análise Doppler das artérias uterinas com 22-24 semanas de gestação é um teste de screening de extrema utilidade para a predição de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-útero.

D. Le Thi Huong et al em estudo prospectivo com 116 gestações mostrou que o único preditor para resultados gestacionais adversos após análise multivariada foi a presença de incisura protodiastólica do Doppler das artérias uterinas no segundo trimestre (Odds Ratio=13,84; IC 95% 3,41-56,16; p=0,001). O mesmo não se confirmou na predição de óbito fetal e neonatal.

Bats et al conduzindo estudo prospectivo com 33 gestações em pacientes com SAAF tratadas com aspirina em doses baixas e heparina de baixo peso molecular e submetidas a avaliação Doppler das artérias uterinas, obteve os seguintes resultados: 6 casos de RCIU e 1 caso de pré-eclâmpsia associada a RCIU; nenhum caso de óbito fetal de segundo ou terceiro trimestre. Houve incidência de 38% de incisura na avaliação das artérias uterinas no primeiro trimestre que se mostrou correlacionado com baixo peso ao nascer quando comparado com as pacientes que não possuíam tal alteração (2626 +/- 688g contra 3178 +/- 353g, respectivamente; $p=0,01$). O valor preditivo negativo foi de 92% para avaliação Doppler das uterinas no primeiro trimestre, permanecendo alto ao longo das avaliações dos outros trimestres.

O presente estudo mostrou os valores descritos na tabela abaixo para o Doppler das artérias uterinas, comparados aos valores obtidos em estudo de gestantes sem patologias descritos por Nicolau et al 2009. Comparamos os índices de pulsatilidade das artérias uterinas com 24 semanas de gestação das pacientes com SAAF e das gestantes sem patologias, mas não a presença ou ausência de incisura protodiastólica. (tabela 10)

Tabela 10: Índices de pulsatilidade das artérias uterinas de gestantes com SAAF e gestantes sem patologias avaliados na 24^a. semana de gestação:

	Grupo SAAF	Grupo Controle
P25	0,74	0,52
Mediana	0,83	0,67
P75	1,05	0,80
Média	0,94	0,79
DP	0,31	0,15

Obs.: grupo SAAF – N=23; grupo controle – N=33.

A análise mostrou diferença estatística quando comparamos o Doppler das artérias uterinas do grupo de pacientes com SAAF e do grupo de pacientes sem patologias ($p=0,0224$). Correlacionando tal achado com o fato de que todas as pacientes do grupo receberam a terapêutica anticoagulante e que as taxas de complicações gestacionais não foram altas, podemos pensar que tal terapêutica não foi suficiente para evitar repercussões provavelmente trombóticas sobre o leito útero-placentário (indicado pela alteração do Doppler das uterinas), mas que agindo pelos outros mecanismos como atividade anticomplemento e melhor adequação da invasão trofoblástica, o tratamento consegue minizar as repercussões patológicas sobre tais gestações.

Quando analisamos individualmente cada paciente quanto a presença de incisura protodiastólica na análise Doppler das uterinas temos os seguintes resultados: 1 paciente com incisura bilateral com 24 semanas evoluiu com descolamento de placenta e eclâmpsia com resolução da gestação com 28 semanas; 1 paciente com incisura bilateral com 24 e 32 semanas que evoluiu sem complicações na gestação com resolução no termo; 1 paciente com incisura bilateral com 32 semanas que evoluiu com hipertensão arterial gestacional e resolução por sofrimento fetal crônico com 34 semanas, e 1 paciente com incisura unilateral com 24 semanas que evoluiu sem complicações na gestação com resolução no termo. Não houve nenhum caso de óbito fetal no grupo estudado (tabela 11).

Tabela 11: Gestantes com SAAF que apresentaram incisura protodiastólica na avaliação das artérias uterinas e as complicações apresentadas:

Paciente	Incisura-24sem	IP	Repercussões	Resolução
1	Bilateral	1,95	DPPNI e eclâmpsia	28 semanas
2	Bilateral	1,45	Nenhuma	Termo
3	Unilateral	0,65	Nenhuma	Termo

IP: média da uterina direita e esquerda

Este trabalho não teve a intenção de avaliar a presença de incisura das artérias uterinas como preditor de complicações nas pacientes com SAAF. Considerando os dados acima, 12% das pacientes apresentaram incisura na avaliação Doppler das artérias uterinas; 8% das pacientes que apresentaram incisura tinham índice de pulsatilidade também alterado, mas apenas 4% das pacientes apresentaram repercussões clínicas.

Conclusões

7 - CONCLUSÕES

A avaliação do Doppler materno representado pelas artérias uterinas mostrou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo de gestantes sem patologias, indicando que mesmo a instituição precoce da terapêutica anticoagulante não é suficiente para abolir todos os efeitos dos anticorpos antifosfolípides sobre a circulação útero-placentária. A presença de incisura não foi alvo de avaliação quanto ao fato de ser ou não preditor de complicações gestacionais no presente estudo.

A avaliação do Doppler fetal mostrou que o acompanhamento rigoroso da vitalidade fetal e o tratamento instituído precocemente e mantido ao longo de toda gestação foram benéficos na diminuição das repercussões da síndrome do anticorpo antifosfolípides sobre a hemodinâmica fetal.

O crescimento fetal não apresentou alterações significativas mostrando mais uma vez que o seguimento pré-natal rigoroso, através da avaliação ultrassonográfica e clínica periódica, e a terapêutica anticoagulante iniciada o mais precocemente possível são de extrema importância para a obtenção de resultados perinatais satisfatórios em gestantes com síndrome do anticorpo antifosfolípides, principalmente quando comparamos os resultados deste estudo com o controle histórico de pacientes com SAAF que não foram tratadas durante a gestação.

Referências Bibliográficas

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUINO M A, BARROS V I P V L, KAHHALE S, LUCENA A C, ZUGAIB M. Síndrome antifosfolípide e gestação: tratamento com heparina e aspirina em doses baixas. RBGO. 1999; 21 (4): 215-221.

BARROS F C, VICTORA C G, MATIJASEVICH A, SANTOS I S, HORTA B L, SILVEIRA M F, BARROS A J D. Prematuridade, baixo peso ao nascer e restrição do crescimento intra-uterino em três coortes de nascimentos no sul do Brasil: 1982, 1993 e 2004. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2008; 24 Sup 3: S390-S398.

BASCHAT AA, GEMBRUCH U, REISS I, GORTNER L, WEINER CP, HARMAN, CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol, 16: 407-413, 2000.

BASCHAT AA, GENBRUCH U, WEINER CP, HARMAN CR. Qualitative venous Doppler waveforms analysis improve prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol, 22: 240-245, 2003.

BATS A -S, LEJEUNE V, CYNOBER E, SAFAR E, GONZALES M, MILLIEZ J, CARBONNE B. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. European Journal of Obstetrics & gynecology and Reproductive Biology. 2004; 114: 125-129.

BLECHNER JN. Maternal-fetal acid-base physiology. Clin Obstet Gynecol, 36:3-12, 1993.

BURNS, PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. J. Clin Ultrasound, New Jersey, 15 (9): 567-90, 1987.

CAMARGO E G, GROSS J L, WEINERT L S, LAVINSKY J, SILVEIRO S P. Aspirina em baixa dosagem em pacientes com diabetes melito: riscos e benefícios em relação às complicações macro e microvasculares. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51/3: 457-465.

CECATTI, JG, MACHADO MRM, SANTOS FFA, MARUSSI EF. Curva dos valores normais de peso fetal estimado por ultra-sonografia segundo a idade gestacional. Cad Saúde Pública, 16: 1083-90, 2000.

CERRI GG, MÓLNAR LJ, VEZOZZO DCP. Doppler. São Paulo, Sarvier, p. 1-30, 1996.

DE CAROLIS S'BOTTA A, GAROFALO S, FERRAZZANI S, MARTINO C, FATIGANTE G, CAFORIO L, CARUSO A. Uterine artery velocity waveforms as predictors of pregnancy

outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108: 530-539.

DEL JUNCO DJ. Association of autoimmune conditions with recurrent intrauterine death. *Clin Obstet Gynecol*, 29: 959–975, 1986.

DERKSEN RH, KHAMASHTA MA, BRANCH DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1028-39.

DI SIMONE N, LUIGI M P, D'ASTA M, DI NICUOLO F, D'IPPOLITO S, D'ALESSIO M C, CARUSO A. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antphospholipid antibodies. 2007; 1108: 505-514.

DI SIMONE N, MERONI P L, ASTA M D, DI NICUOLO F, D'ALESSIO M C, CARUSO A. Pathogenic role of anti-b2-glycoprotein I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Human Reproduction Update.* 2007; vol.13, No. 2: 189-196.

ELATROUS S, NOUIRA S, BESBES O, MARGHLI S, BOUSSARSSAR M, FITZGERALD D E, DRUMM JE. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J, London*, 2 (6100): 1450-1, 1977.

FARQUHARSON RG, QUENBY S, GREAVES M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002 Sep;100(3):408-13. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2002 Dec;100(6):1361.

FARRELL T, DAWSON T. Can uterine artery Doppler velocimetry predict adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 609-610.

GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI G, BARBUI T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 101:1827-1832, 2003.

GHARAVI AE, SAMMARITANO LR, WEN J, MIYAWAKI N, MORSE JH, ZARRABI MH, LOCKSHIN MD. Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine induced antiphospholipid antibodies: effect of beta 2 glycoprotein I on binding to phospholipid. *J Rheumatol*, 21: 94-99, 1994.

GIMOVSKY L & MONTORO M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 34: 35–50, 1991.

GOLDABER KG, GILSTRAP LC, LEVENO KJ, DAX JS, MCINTIRE DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol*, 78: 1103-1106, 1991.

GOLDBERG BB. Obstetric US imaging: the past 40 years. *Radiology*, Chicago, 215 (3): 622-29, 2000.

HADLOCK FP, DETER RL, HARRIST RB, ROECKER E, PARK SK. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol*, 141: 979-84, 1983.

HADLOCK FP, HARRIST RB, MARTINEZ-POYER J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*, 181: 129-33, 1991.

JEANTY P. Fetal biometry. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, Editores. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: principles & practice*. 5th edn. London: Prentice-Hall International, p.131-140, 1996.

KANEKO Z. First steps in the development of the Doppler flow meter. *Ultrasound Med Biol*, Oxford, 12(3): 187-95, 1986.

LE THI HUONG D, WECHSLER B, VAUTHIER-BROUZES D, DUHAUT P, COSTEDOAT N, ANDREU MR, LEFEBVRE G, PIETTE JC. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, Mar; 45(3): 332-8, 2006.

LIM W, CROWTHER MA, EIKELBOOM JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*, Mar 1; 295(9): 1050-7, 2006.

LONG AA, GINSBERG JS, BRILL-EDWARDS P, JOHNSTON M, TURNER C, DENBURG JA, BENSEN WG, CIVIDINO A, ANDREW M, HIRSH J. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost*, 66: 520-524, 1991.

LOUZADA JR P, SIMON S M, VOLTARELLI J C, DONADI E A. Síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Medicina*, Ribeirão Preto. 1998; 31: 305-315.

MAGEE LA. Antihypertensives, *Best Practice & Research Obstetrics and Gynaecology*, 15 (6): 827-845, 2001.

MANNING FA. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, Editors.

Sonography in Obstetrics and Gynecology: principles & practice. 5th edn. London: Prentice-Hall International; p.24, p.519, 1996.

McCALLUM WD. Qualitative estimation of blood velocity changes in human umbilical arteries after delivery. *Early Hum Dev*, Amsterdam, 1(1,): 99-106, 1977.

MIYADAHIRA S. Avaliação da vitalidade fetal. In: *Medicina Fetal*. Editores: Zugaib, M; Pedreira, DAL; Brizot, ML; Bunduki, V. 2^a edição. Editora Atheneu, p.479-485, São Paulo, 1997.

MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVERA R, DERKSEN RH, DE GROOT PG, KOIKE T, MERONI PL, REBER G, SHOENFELD Y, TINCANI A, VLACHOYIANNOPOULOS PG, KRILIS SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, Feb; 4(2): 295-306, 2006.

NISIO MD, PETERS LW, MIDDELDORP S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2006.

OSHIRO BT, SILVER RM, SCOTT JR, YU H, BRANCH DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol*, 87: 489-493, 1996.

PENGO V, RUFFATTI A. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2007; 59 (3): 187-191.

RAI RS, CLIFFORD K, COHEN H, REGAN L. High pro-ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME 1056 *JAMA*, March 1, 2006—Vol 295, No. 9 (Reprinted) ©2006 American Medical Association. All rights reserved. spective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod*, 10: 3301-3304, 1995.

RASMUSSEN S, IRGENS L M. Occurrence of placental abruption in relatives. *BJOG*. 2009; 116: 693-699.

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, Jul;183(1): S1-S22, 2000.

ROS WENDLAN E M, DUNCAN B B, BELIZAN J M, VIGO A, SCHIMIDT M I. Gestacional diabetes and pré-eclampsia: common antecedents? *Arq Bras Endocr Metabol*. 2008; 52/6: 975-984.

RUDGE MVC. Avaliação do peso dos recém-nascidos: o que é normal ou anormal. *Rev. Bras Ginecol Obstet*, June, 27(6): 299-300, 2005.

RURAK DW, GRUBER NC. The effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and blood gases in fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*, 145: 258-262, 1983.

RYCHIK J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol*, 25(3): 201-9, 2004.

SALMON J E, GIRARDI G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol*. 2008; 77 (1): 51-56.

SATOMURA S. A study on examining the heart with ultrasonics. I. principles; II. Instrument. *Jpn. Circ J*, 20: 227, 1956.

SCHULMAN S, SVENUNGSSON E, GRANQVIST S. Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Méd*, 104: 332-338, 1998.

SEFER GEZER MD. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon*. 2003; 49: 691-742.

TEKAY A, CAMPBELL S. Ultra-sonografia com Doppler em Obstetrícia. In: Callen PW. *Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 24, p. 637-81, 2002.

The APASS Writing Committee. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*, 291: 576-584, 2004.

TINCANI A, ALLEGRI F, SANMARCO M, CINQUINI M, TAGLIETTI M, BALESTRIERI G, KOIKE T, ICHIKAWA K, MERONI P, BOFFA MC. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations: a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost*, 86: 575-583, 2001.

VENKAT-RAMAN N, BACKOS M, TEOH TG, LO WT, REGAN L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):235-42.

VINTZILEOS AM, CAMPBELL WA, RODIS JF. Avaliação pré-natal por ultra-sonografia: o perfil biofísico fetal. IN: Callen, PW *Ultra-sonografia em Ginecologia e obstetrícia*, 3ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.473-487, 1986.

VINTZILEOS AM, FLEMING AD, SCORZA WE. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *Am J Obstet Gynecol*, 165: 707-713, 1991.

WASSERMANN A, NEISSER A, BRUCK C. Eine serodiagnostische Reaction bei Syphilis [German]. *Dtsch Med Wochenschr*, 32: 745-746, 1906.

WESTGAARD HB, LANGHOFF-ROOS J, LINGMAN G, MARSAL K, KREINER S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 17(6): 464-5, 2001.

WILLIAMS KP, WILSON S. Antepartum middle mean cerebral blood flow velocity correlation with maternal hemodynamics. *Hypertension Pregnancy*, 18(3): 273-8, 1999.

WLADIMIROFF JW, WIJNGAARD JA, DEGANI S, NOORDAM MJ, EYCK J, TONGE HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol*, 69(5): 705-9, 1987.

WLADMIROFF JW, HUISMAN TWA, STEWART PA. Intracerebral, aortic and umbilical artery flow velocity wave forms in the late first trimester fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 166: 46-49, 1992.

YOSHIMURA S, MASUZAKI H, MIURA K, GOTOH H, ISHIMARU T. Fetal blood flow redistribution in term intrauterine growth retardation (IUGR) and post natal growth. *Int J Gynaecol Obstet*, 60(1): 3-8, 1998.

ZHANG J, TROENDLE J, MEIKLE S, KLEBANOFF M A, RAYBURN W F. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *Março 2004*; 111: 220-225.

ANEXOS

Anexo A: Termo de consentimento Livre e Esclarecido:



**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Ribeirão Preto-SP - CEP 14049- 900

Fone (016) 633-0216/633-1028 - Fax (016) 633-0946

PESQUISA CIENTÍFICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO PACIENTE / IDADE:

REGISTRO E/OU DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO:

NOME DA PESQUISA: Estudo longitudinal do crescimento e da vitalidade fetal nas pacientes com Síndrome de Anticorpo Anti-Fosfolípides

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Ambulatório de Gestação de Alto risco – Balcão 1 Verde Claro – Ginecologia e Obstetrícia – Sala 26 e 28.

RESPONSÁVEIS CLÍNICOS: Prof. Dr Ricardo de Carvalho Cavalli

Ana Carolina dos Santos Calderon

CONTATO: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – 8º andar

Telefone: 3602-2588 ou 3602-2804

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que em/...../..... concordei voluntariamente em participar, como paciente do projeto de pesquisa acima referido. Fui devidamente informado em detalhes pelo médico responsável que:

1-A Senhora esta sendo convidada a participar de um estudo que tem como objetivo entender como se comporta o fluxo de sangue na mãe e no bebê e o como ocorre o crescimento do bebê em paciente que apresentam síndrome do anticorpo anti-fosfolípides e lupus.

“O nosso estudo visa entender como se comporta o crescimento e o fluxo sanguíneo do bebê e da mãe durante a gestação de mulheres que apresentam doenças imunes como o lupus e a síndrome dos anticorpos anti-fosfolípides. Essas doenças podem levar a diminuição de sangue para placenta que fornece oxigênio e alimentos para o bebê. Nós iremos durante a sua gestação realizar exame ultra-sonográfico do bebê no momento com 6 meses de gravidez e posteriormente mensalmente e no final da gravidez semanalmente.

2- A senhora não é obrigada a continuar participando do projeto e pode, a qualquer momento sair do mesmo, sem que isso impeça que você deixe de ser tratado como os demais pacientes do Hospital das Clínicas.

3- A pesquisa não será feita se houver, relacionados à mesma, grandes riscos para a senhora. Da mesma forma, caso algum risco proibitivo venha a se revelar no decurso do estudo, o pesquisador se compromete a alertá-la sobre o fato e a suspender, de imediato, a sua participação como paciente.

4- Os pesquisadores garantem que responderão a qualquer pergunta ou farão esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e com o tratamento a que você será submetida.

5- Os pesquisadores se comprometem a proporcionar a Senhora, informações atualizadas durante o estudo, ainda que estas possam afetar a sua vontade de continuar participando da pesquisa.

6- Os pesquisadores se comprometem a manter o sigilo da sua participação e de publicar os resultados da pesquisa para a comunidade médica e científica pertinente.

6- A senhora deverá comparecer a retornos mensais até o sexto mês de gravidez, a cada quinze dias partir do sexto mês e semanais partir do oitavo mês de gravidez, estes retornos fazem parte de uma boa atenção ao seu pré-natal e os exames de ultra-som serão realizados durante os retornos de pré-natal, o que representam em média 9 a 10 consultas no pré-natal e os exames de ultra-som no dia da consulta.

7- Os pesquisadores de colocam a disposição para contato da paciente a qualquer momento para esclarecimentos.

Pesquisador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Endereço: Hospital das Clínicas, localizado a Av. Bandeirantes, 3900. 8º andar:
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Telefone: 016-3602-2588 ou 016-3916-1113 ou 016-9148-6221

OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:.....

Concordo em participar da pesquisa acima descrita:

Ribeirão Preto,..... dede

Assinatura do paciente

Prof. Dr.....

Ou de seu responsável

CRM.....

TESTEMUNHAS NÃO LIGADAS À PESQUISA

1-

Assinatura

Identificação

2-

Assinatura

Identificação

Anexo B: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artérias uterinas para cada paciente com SAAF avaliada com 24 semanas de gestação

Paciente	DBP	CC	CA	Fêmur	Umero	PFE	Placenta	ILA AUD - Inc.	AUD - IP A.U.E-Inc.	A.U.E-IP	TA	USC		
0568598J	5,71	21,39	17,27	4,19	4,09	548	2,68	12,77	não	0,82	não	0,84	160	162
0806167F	5,54	19,57	16,87	4,12	3,94	519	2,12	15,54	não	0,70	não	1,05	?	169
0741760H	6,38	22,54	19,64	4,49	4,11	722	2,58	12,64	sim	1,52	sim	2,38	180	181
0665487D	5,79	20,87	19,61	4,50	4,28	722	2,97	16,22	não	0,61	não	1,00	161	168
0763294D	6,32	21,86	18,52	4,20	3,92	609	2,74	12,73	não	0,77	não	0,89	161	167
0606861I	6,28	22,63	20,31	4,73	4,35	811	2,91	16,67	não	0,81	não	0,67	178	178
0551172B	5,94	21,22	19,66	4,20	3,88	670	2,98	16,37	não	0,87	não	0,89	170	170
0819832D	6,04	21,24	19,73	4,25	4,21	681	2,67	13,83	não	1,15	não	0,94	168	172
0726501I	6,52	23,96	21,31	4,82	4,49	897	2,58	15,47	não	0,71	não	0,81	169	171
0624988A	6,12	21,83	19,45	4,58	4,49	731	2,50	13,19	não	1,07	não	1,32	176	172
0830542B	5,90	20,83	20,40	4,30	4,04	731	2,49	16,73	não	0,93	não	1,12	165	168
0764177F	6,27	21,53	19,92	4,81	4,17	803	3,03	13,10	não	1,22	não	1,13	172	175
0495689A	5,62	20,59	18,90	4,42	4,07	668	2,79	14,50	não	1,00	não	0,71	?	168
0831168A	5,94	21,64	19,91	4,49	3,82	738	3,16	15,39	não	0,61	não	0,80	168	174
0764704F	5,61	20,50	19,24	4,37	3,74	677	3,13	11,18	não	0,75	não	0,82	?	171
0054090K	5,79	21,37	17,74	4,08	3,66	552	2,45	17,31	não	0,55	não	0,88	?	167
0718189K	6,14	21,88	21,02	4,59	4,47	858	3,10	13,56	sim	1,71	sim	1,20	170	170
0524661K	5,58	20,84	19,76	4,20	4,02	675	2,71	14,54	não	1,64	não	0,98	180	171
0497355E	6,16	22,03	19,92	4,59	3,92	758	2,93	16,19	não	0,67	não	0,55	?	167
0742168H	5,94	22,10	19,16	4,24	4,26	650	2,88	13,00	não	0,87	não	0,60	183	169
0313562F	6,24	21,08	21,51	4,64	4,26	871	2,80	16,82	não	0,69	não	0,66	173	176
0438914C	6,42	21,98	19,73	4,49	3,93	736	3,02	19,65	não	0,90	não	1,00	167	169
0064522D	6,21	22,15	19,76	4,71	3,84	763	3,43	9,70	não	0,53	sim	0,77	171	176
0319048G	6,43	24,50	22,00	4,66	4,17	910	2,60	14,30	não	0,75	não	0,87	170	178
0813575I	5,75	17,82	19,92	4,81	4,62	803	2,53	13,50	não	0,82	não	0,76	170	171
média	6,03	21,52	19,64	4,45	4,10	724,12	2,79	14,60		0,91		0,95	170,60	171,20
DP	0,296958	1,288206	1,21924	0,233721	0,245835	104,29538	0,284698	2,17		0,321257		0,35248	6,410518	4,301163
Mediana								14,50		0,82		0,88		
P5								11,47		0,562		0,612		
P95								17,21		1,616		1,296		

Anexo D: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA, PBF e Doppler de artérias uterinas, cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 32 semanas de gestação:

paciente	DBP	CC	CA	FE	UMERO	PFE	Placenta	ILA	AUD-Inc.	AUD-IP	A.UE-Inc.	A.UE-IP	ACM	PBF	Aumb	TA	USC
0568598J	8,08	28,59	27,33	6,50	5,75	1979	3,42	14,97	não	0,98	não	1,00	0,89	8	0,65	223	225
0806167F	7,55	28,69	28,70	6,04	5,38	1981	3,13	12,78	não	0,83	não	1,30	0,81	8	0,54	?	225
0741760H																	
0665487D	8,45	29,39	28,69	6,47	5,91	2140	3,46	13,56	não	0,67	não	0,73	0,80	8	0,61	224	231
0763294D	8,30	28,70	27,24	6,11	5,46	1824	3,45	14,05	não	0,79	não	0,53	0,78	8	0,63	217	223
0606861I	7,76	27,96	28,49	6,14	5,48	1990	3,61	15,03	não	0,94	não	0,88	0,86	8	0,58	221	221
0551172B	7,63	27,38	22,82	5,62	4,89	1217	3,11	6,92	não	0,72	não	0,45	0,60	8	0,86	226	226
0819832D	8,53	30,74	27,59	6,02	5,67	1834	3,38	17,02	não	0,50	não	0,58	0,80	8	0,63	224	227
0726501I	8,28	29,72	30,38	6,74	5,82	2486	3,14	11,85	não	0,92	não	1,09	0,82	8	0,62	225	227
0624988A	7,46	27,34	26,96	6,27	5,40	1848	2,86	13,03	não	0,86	não	1,00	0,86	8	0,60	225	222
0830542B	7,52	27,19	26,41	6,08	5,32	1717	3,47	14,00	não	0,74	não	1,53	0,84	8	0,54	214	217
0764177F	7,79	27,14	29,17	6,31	5,24	2143	3,43	6,53	não	0,89	não	1,00	0,84	8	0,67	221	224
0495689A	8,10	27,60	27,47	6,31	5,66	1924	4,24	10,47	não	0,71	não	0,81	0,80	8	0,55	?	224
0831168A	8,18	28,51	27,68	6,24	5,65	1924	3,64	11,75	não	1,05	não	0,62	0,83	8	0,52	225	230
0764704F	8,55	28,63	28,80	6,07	5,21	2005	3,60	8,82	não	0,74	não	0,83	0,88	8	0,47	?	227
0054090K	8,35	29,78	27,51	6,15	5,76	1870	3,94	10,38	não	0,88	não	0,87	0,84	8	0,64	?	230
0718189K	8,30	29,17	27,88	6,37	5,85	1997	3,71	13,43	sim	1,16	sim	0,98	0,83	8	0,57	226	226
0524661K	7,76	29,04	27,20	6,01	5,52	1784	3,53	15,94	não	1,07	não	1,00	0,78	8	0,66	236	227
0497355E	7,77	27,80	28,27	6,15	5,61	1965	3,59	19,40	não	1,15	não	1,00	0,87	8	0,56	?	223
0742168H	8,13	28,08	28,45	6,22	5,48	1995	3,62	9,84	não	0,95	não	0,73	0,95	8	0,61	?	225
0313562F	7,54	27,01	29,79	6,21	5,52	2059	3,65	10,34	não	0,84	não	0,56	0,88	8	0,61	222	225
0438914C	9,12	32,79	28,45	6,33	5,54	2180	3,17	10,30	sim	1,74	sim	1,17	0,80	8	0,72	223	225
0064522D	8,50	28,85	28,29	6,32	5,83	2062	2,90	6,54	não	0,76	não	0,67	0,81	8	0,60	227	232
0319048G	8,14	30,20	29,40	6,24	5,73	2091	3,20	17,20	não	0,92	não	0,89	0,78	8	0,61	223	231
0813575I	8,02	27,89	28,49	6,14	5,38	1985	3,20	11,90	não	0,87	não	0,76	0,84	8	0,67	226	227
média	8,08	28,67	27,98	6,21	5,54	1.958,33	3,44	12,34		0,90		0,87	0,82	8	0,61	223,78	225,83
DP	0,412078	1,364436	1,440834	0,211288	0,240198	222,1356	0,314891	3,382813		0,235347		0,254249	0,062899		0,076253	4,479437	3,459915
Mediana								12,34		0,88		0,88	0,83		0,61		
P5								6,597		0,676		0,5345	0,78		0,523		
P95								17,173		1,1585		1,2805	0,8885		0,7125		

Anexo E: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artéria cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 36 semanas de gestação:

paciente	DBP	CC	CA	FE	UMERO	PFE	Placenta	ILA	ACM	PBF	Aumb	TA	USC
0568598J	8,82	30,79	33,54	7,31	6,48	3157	3,86	11,65	0,78	8	0,59	251	253
0806167F	8,58	31,55	31,05	6,76	5,98	2596	3,62	6,81	0,88	8	0,63	?	253
0741760H													
0665487D	8,66	31,68	30,96	7,18	6,31	2763	3,23	13,49	0,84	8	0,57	246	252
0763294D	9,25	32,87	31,87	6,98	6,28	2886	3,70	12,70	0,80	8	0,61	246	252
0606861I	8,69	32,34	31,08	6,80	6,01	2617	3,93	14,48	0,80	8	0,60	255	255
0551172B													
0819832D	8,67	32,12	31,16	6,70	6,26	2588	3,90	11,30	0,78	8	0,65	252	255
0726501I	9,15	32,35	32,80	7,29	6,31	3108	3,20	10,73	0,84	8	0,56	253	255
0624988A	8,45	30,78	30,59	7,00	5,91	2627	3,19	10,32	0,85	8	0,70	260	255
0830542B	8,43	29,84	30,86	6,65	5,98	2521	3,74	10,35	0,78	8	0,50	249	254
0764177F	8,36	30,32	32,57	7,07	5,86	2832	3,80	9,69	0,87	8	0,55	252	249
0495689A	8,97	31,82	29,69	6,98	6,05	2532	3,41	12,53	0,85	8	0,46	?	255
0831168A	8,79	30,47	33,07	7,20	5,87	3114	3,54	9,41	0,83	8	0,59	253	258
0764704F	9,38	32,32	31,76	7,13	6,03	2866	3,91	11,78	0,82	8	0,63	?	256
0054090K	9,03	31,41	31,03	7,16	5,90	2787	3,31	16,39	0,81	8	0,61	?	258
0718189K	9,33	32,57	34,84	7,21	6,51	3452	3,52	17,39	0,75	8	0,55	254	254
0524661K	8,40	30,52	30,78	7,02	5,86	2581	3,29	9,16	0,72	8	0,63	259	255
0497355E	8,60	33,23	32,98	7,03	6,01	2928	3,14	13,97	0,81	8	0,64	?	251
0742168H	8,43	30,91	29,45	6,99	6,21	2409	3,85	14,22	0,77	8	0,69	?	253
0313562F	8,53	31,03	31,98	6,98	6,01	2754	3,91	7,91	0,92	8	0,64	250	253
0438914C													
0064522D	8,80	29,81	31,08	6,98	6,26	2683	3,16	5,31	0,78	8	0,60	255	260
0319048G	8,76	31,90	32,30	6,65	6,25	2560	3,50	15,60	0,86	8	0,56	237	246
0813575I	8,65	32,83	32,95	7,05	6,01	2928	3,72	12,62	0,76	8	0,65	254	255
média	8,76	31,52	31,75	7,01	6,11	2.785,86	3,57	11,72	0,81	8	0,60	251,63	253,95
DP	0,306602	1,004305	1,292512	0,192916	0,198887	254,7257	0,283276	3,041197	0,048844		0,056944	5,475704	2,999639
Mediana								11,715	0,81		0,61		
P5								6,865	0,75		0,5025		
P95								16,3505	0,88		0,688		

Anexo F: Dados referentes à espessura placentária, ILA, Doppler de artéria cerebral média e umbilical, e perfil biofísico fetal para cada paciente avaliada com 37 semanas de gestação:

Paciente	Placenta	ILA	ACM	PBF	Aumb	TA	USC
0568598J	3,90	12,84	0,84	8	0,59	258	260
0806167F	3,48	7,48	0,88	8	0,61	?	260
0741760H							
0665487D	3,21	14,50	0,83	8	0,65	252	259
0763294D	3,18	13,38	0,79	6	0,63	252	258
0606861I	3,38	11,74	0,85	8	0,58	261	261
0551172B							
0819832D	3,93	11,07	0,75	8	0,58	259	262
0726501I	3,27	8,69	0,75	8	0,57	260	262
0624988A	3,21	6,08	0,75	8	0,65	267	262
0830542B	3,96	10,33	0,74	8	0,61	263	268
0764177F	3,80	5,82	0,84	8	0,67	256	259
0495689A	3,45	10,66	0,81	8	0,59	?	262
0831168A	4,41	11,36	0,77	8	0,57	260	265
0764704F	3,78	8,52	0,80	8	0,59	?	263
0054090K	3,39	13,23	0,71	6	0,52	?	265
0718189K	3,41	12,05	0,80	8	0,57	261	261
0524661K							
0497355E	3,85	14,01	0,72	8	0,58	?	258
0742168H	3,95	7,58	0,71	8	0,56	?	260
0313562F	3,51	8,68	0,85	8	0,56	257	260
0438914C							
0064522D	3,24	7,7	0,82	8	0,58	262	267
0319048G	3,2	15,8	0,81	8	0,57	261	260
0813575I	3,82	9,76	0,78	8	0,65	261	262
média	3,59	10,54	0,79	8	0,59	259,33	261,62
DP	0,342025	2,834124	0,049646		0,037359	3,940027	2,729033
Mediana		10,66	0,80		0,58		
P5		6,08	0,71		0,56		
P95		14,5	0,85		0,65		

Anexo G: Dados referentes à biometria fetal, espessura placentária, ILA e Doppler de artéria cerebral média e umbilical para cada paciente com SAAF avaliada com 38 semanas de gestação:

paciente	DBP	CC	CA	FE	UMERO	PFE	Placenta	ILA	ACM	PBF	Aumb	TA	USC
0568598J	8,76	32,59	34,31	7,55	6,55	3491	3,96	10,74	0,77	8	0,56	265	267
0806167F	8,72	32,96	31,77	7,21	6,43	2903	3,89	10,44	0,79	8	0,65	?	267
0741760H													
0665487D	8,97	32,93	34,18	7,35	6,59	3377	2,84	12,07	0,77	8	0,58	259	266
0763294D													
0606861I	8,67	30,44	33,18	7,08	6,34	3081	4,03	17,04	0,77	8	0,66	269	269
0551172B													
0819832D													
0726501I	9,29	32,05	34,41	7,54	6,79	3505	3,03	8,49	0,78	8	0,52	267	269
0624988A													
0830542B	8,51	29,36	31,17	7,24	6,25	2822	3,96	10,33	0,74	8	0,61	270	275
0764177F													
0495689A													
0831168A	9,23	33,38	34,89	7,59	6,61	3616	4,55	11,23	0,79	8	0,65	267	272
0764704F	9,52	34,62	33,60	7,40	6,65	2909	3,72	8,95	0,83	8	0,56	?	270
0054090K	9,26	32,66	32,30	7,55	6,52	3162	3,14	17,13	0,87	8	0,54	?	272
0718189K	9,61	32,75	35,88	7,38	6,68	3766	3,84	11,87	0,71	8	0,60	267	267
0524661K													
0497355E													
0742168H	8,84	30,49	29,53	7,22	6,44	2575	4,21	6,24	0,69	6	0,58	?	267
0313562F													
0438914C													
0064522D													
0803395F													
0319048G	9,24	33,9	32,3	7,49	6,5	3136	3,6	16,3	0,75	8	0,54	261	269
0813575I	9,15	31,87	33,4	7,6	6,6	2950	3,9	9,32	0,81	8	0,66	268	269
média	9,06	32,31	33,15	7,40	6,53	3.176,38	3,74	11,55	0,78	8	0,59	265,89	269,15
DP	0,340721	1,471491	1,71062	0,170343	0,145236	351,6387	0,4839	3,378651	0,04196		0,049394	3,655285	2,577019
mediana								10,985	0,77		0,58		
P5								7,4775	0,725		0,531		
P95								17,0805	0,85		0,6545		

Anexo H: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP:



Ribeirão Preto, 28 de março de 2007

Ofício nº 959/2007
CEP/SPC

Prezado Professor,

O trabalho intitulado **“ESTUDO LONGITUDINAL DO CRESCIMENTO E DA VITALIDADE FETAL NAS PACIENTES COM COLAGENOSSES (SÍNDROME DE ANTICORPO ANTI-FOSFOLÍPIDES E LUPUS)”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 243ª Reunião Ordinária realizada em 26/03/2007, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 566/2007.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. RICARDO DE CARVALHO CAVALLI
ANA CAROLINA DOS SANTOS (Aluna)
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)