CONDIÇÕES ASSOCIADAS E PREDITORES ESPECÍFICOS DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE OBSTÉTRICA

ASSOCIATED CONDITIONS AND SPECIFIC PREDICTS OF OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

RODRIGUES, Anielly Neri^{1*}; ANDRADE, Izabela Cristina dos Santos²; LEON, Carlos Márcio Moura Ponce de³

^{1,2} Universidade Federal de Campina Grande, Centro de educação e saúde, Departamento de Farmácia, Sítio olho D'água, CEP 58175-000, Cuité – PB
(fone: (83) 3372-1900)

*Anielly Neri Rodrigues
e-mail: anielly_ne@hotmail.com

Received 26 October 2018; received in revised form 06 December 2018; accepted 10 December 2018

RESUMO

A síndrome antifosfolípide (SAF), ou doença de Hughes, uma doença sistêmica autoimune, é a mais comum das trombofilias adquiridas no adulto jovem. Na obstetrícia, ela é caracterizada clinicamente podendo estar associada a outras doenças. O objetivo desse trabalho foi identificar os preditores laboratoriais específicos de alto risco para perda fetal, tal como, as principais sintomatologias associadas. Esse estudo foi realizado através da análise de dados de 1557 pacientes grávidas diagnosticadas com síndrome antifosfolípide clássica. A condição mais associada às pacientes com SAF obstétrica no presente estudo foi à presença de aborto prévio, seguida de parto precoce, trombose, morte fetal, aborto recorrente e pré-eclâmpsia. Os preditores laboratoriais associados à síndrome antifosfolípide obstétrica foram o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina IgG/IgM. É necessário que se faça um estudo para complementar o perfil das pacientes dessa síndrome na gravidez, pois, o desenvolvimento de anticorpos antifosfolípeos parecem ser frequentes em pacientes gravemente enfermos, sendo, porém necessários mais estudos para esclarecer seu papel patogênico e suas implicações na prática clínica.

Palavras chave: *Síndrome Antifosfolípídica, trombofilia, Aspirantes a Aborto, Doenças Urogenitais Femininas e Complicações na Gravidez.*

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS), or Hughes's disease, an autoimmune systemic disease, is the most common thrombophilias acquired in the young adult. In obstetrics, it is characterized clinically and may be associated with other diseases. The objective of this study was to identify the specific laboratory predictors of high risk for fetal loss, as well as the main associated symptomatology. This study was performed through data analysis of 1557 pregnant patients diagnosed with classic antiphospholipid syndrome. The condition most associated with patients with obstetric SAF in the present study was the presence of previous abortion, followed by early delivery, thrombosis, fetal death, recurrent abortion and pre-eclampsia. The laboratory predictors associated with obstetric antiphospholipid syndrome were lupus anticoagulant and anticardiolipin IgG / IgM. It is necessary to carry out a study to complement the profile of the patients of this syndrome in pregnancy, because the development of antiphospholipid antibodies appear to be frequent in critically ill patients, but more studies are necessary to clarify their pathogenic role and its implications in clinical practice.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome, thrombophilia, Abortion Aspirants, Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF), ou doença de Hughes, é uma doença sistêmica autoimune, sendo a trombofilia adquirida mais comum em adultos jovens. Na obstetrícia, ela é caracterizada clinicamente, pela ocorrência de anormalidades na gestação, podendo estar associada, à trombose venosa, arterial ou micro circulatório recorrente, principalmente em pacientes não tratadas (George; Erkan, 2009; Levy, 2011; Emmi *et al.*, 2014; Cabrera *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2018).

A parte obstétrica da síndrome antifosfolípide pode resultar em vários efeitos adversos de gravidez, entre eles, morte fetal, aborto recorrente, parto prematuro, (principalmente em pacientes com pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária), além de trombose em grávidas levando a uma taxa mais elevada de morbidade materna e fetal principalmente em pacientes com anticorpos antifosfolípides onde verifica-se um aumento do risco de aborto em pacientes grávidas. (Aliani *et al.*, 2009; Bertolaccini *et al.*, 2014; Abrahams; Chamley; Salmon, 2017). Segundo Jameil (2015), são a razão mais importante para o aborto recorrente, sendo essa a primeira complicação obstétrica relacionada a anticorpos antifosfolípides, causando de 5 a 10% dos abortos de repetição.

Como os antifosfolípides são um grupo heterogêneo de anticorpos, que possuem diversos mecanismos de ação, é pouco provável que a morbidade obstétrica seja causada por um único mecanismo, como o infarto e / ou a trombose (Damige *et al.*, 2016).

Fosfolípidios estão presentes nas membranas celulares e são estruturalmente componentes lipídicos polares, os anticorpos antifosfolípides constituem um grupo heterogêneo de anticorpos produzidos por auto autoimunes. Pacientes com síndrome antifosfolípide possuem anticorpos que reconhecem proteínas do plasma quando associadas à fosfolípidios de membrana. Os principais anticorpos antifosfolípides são o anticoagulante lúpico, a anticardiolipina e a β glicoproteína (Miyakis *et al.*, 2006; Soligo, 2007; Tincani *et al.*, 2009; Branch; Gibson; Laati; Groot, 2010; Silver, 2010; Carvalho, 2018; Henry, 2012; Rand; Wolgast, 2012).

Uma superexpressão local do

autoantígeno alvo (β 2GPI) para antifosfolípides patogênicos foi sugerido para explicar pelo menos parte da patogênese das manifestações obstétricas. Os anticorpos antifosfolípides ativam células endoteliais e plaquetas através da β 2GPI (Groot; Derksen, 2005; Meroni *et al.*, 2011; Abrahams; Chamley; Salmon, 2017).

Em todas as mulheres com anticorpos antifosfolípides positivos, é altamente contra indicado o uso de anticoncepcionais combinados, ou terapia de reposição hormonal, trombozes arteriais ou venosas serão tratadas com anticoagulante, como a varfarina ou heparinas não fracionada e de baixo peso molecular, o tratamento é utilizado por toda a vida e o alvo terapêutico é determinado pelo INR. Um grande desafio em relação à obstetrícia, é que, o tratamento de eventos obstétricos relacionados à antifosfolípides não é apoiado por resultados consistentes de estudos bem planejados (Bertolaccini *et al.*, 2014; Merashli *et al.*, 2015).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a síndrome antifosfolípide obstétrica, verificar as condições associadas a essa doença e identificar os preditores específicos de alto risco.

DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia aplicada

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, o tipo de estudo foi a análise de uma série de casos. Foram utilizados artigos entre 2005 e 2018, na língua espanhola, inglesa e portuguesa. Foram confeccionados gráficos através de dados obtidos em artigos selecionados através do software Microsoft Excel (planilha de cálculo e elaboração de gráficos) Os descritores utilizados foram: síndrome antifosfolípide na gravidez, trombofilia adquirida, aborto de repetição, anticorpos antifosfolípides, evidenciando o anticorpo anticardiolipina, anti β 2GP1 e anticoagulante lúpico.

2.2. População de estudo

Através da análise de dados dos artigos analisados, foram obtidas 1557 pacientes grávidas diagnósticas com síndrome antifosfolípide clássica.

2.3. Fontes de informação

Os bancos de dados utilizados foram periódicos como Scielo (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Pubmed, Bvs (biblioteca virtual em saúde), Saúde baseada em evidência, Portal do capes, comitês internacionais e nacionais de saúde, livros e dissertações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A condição mais associada às pacientes com SAF obstétrica foi histórico de aborto (42,1%) seguido de parto precoce (35,9%), trombose (31,1%), morte fetal (25,44%), aborto recorrente (25,30%), pré-eclâmpsia (21,73%), insuficiência placentária (13,56%) e hipertensão (11,0%) (Figura 1).

Figura 1. Condições associadas à SAF obstétrica

Em relação à SAF obstétrica concomitante com outras enfermidades a trombose esteve presente em 68% das pacientes estudadas em Mekinian *et al.* (2017) e em Lockschin *et al.* (2012), 53,57%. Em Saccone *et al.* (2017) manifestou-se em 22,5% das pacientes. Já em Matsuk *et al.* (2014) e Latino *et al.* (2017) depararam-se com valores, respectivamente de 7% e 4,7%. A média geral, de acordo com o apresentado na figura 1, foi de 31,1% indicando que há relação entre a SAF gestacional e a trombose, apenas Matsuk *et al.* (2014) e Latino *et al.* (2017) não confirmaram essa teoria.

A hipertensão ocorreu em 21,4% dos casos em Lockschin *et al.* (2012), já em Matsuk *et al.* (2014) ocorreu em 13,3% das pacientes. Em Soh *et al.* (2013) apresentou-se em 9,6%, Mekinian *et al.* (2017) em 8% e em Bouvier *et al.* (2013) foi encontrado 3,2%, a média geral foi de 11,10% não indicando alta relação mostrando pouca associação entre essas doenças (Figura 1).

Com relação às manifestações características da parte obstétrica da SAF obstétrica, pré-eclâmpsia foi identificada principalmente no estudo de Saccone *et al.* (2017) em 68% das pacientes com a síndrome antifosfolípide obstétrica. Houve uma queda significativa para o seguinte que foi Lockschin *et al.* (2012) com 21,42%, e um declínio ainda maior em Latino *et al.* (2017) 16%, Mekinian *et al.* (2017) 10%, Soh *et al.* (2013) 9,6%, e Bouvier *et al.* (2013) com 5,4% (gráfico 1). A média geral desse evento no atual ensaio foi de 21,73% (Figura 1).

Abortos anteriores foram encontrados em 75% dos casos de Lockschin *et al.* (2012), esteve presente em 71% Mekinian *et al.* (2017). Em Saccone *et al.* (2017) manifestou-se em 66,15% e em 56,2% de Soh *et al.* (2013). Latino *et al.* (2017) 31% das pacientes sofreram abortos prévios, entretanto em Bowman *et al.* (2015) foram identificadas em 21%, em Bouvier *et al.* (2013) apresentou-se em 9,5%. Apenas em 7% das pacientes de Matsuk *et al.* (2014) esse episódio ocorreu. A média de todos os estudos foi de 42% sendo superior a encontrada na literatura (Santos, 2014).

Parto prematuro segundo Lockschin *et al.* (2012) esteve ligado a 57,14% dos casos, já Latino *et al.* (2017) foi encontrada 42,4% das enfermas e em Matsuk *et al.* (2014) ocorreu em 40%. No entanto a partir de houve redução nesses valores 35 com Mekinian *et al.* (2017) apresentando 22,5%, Soh *et al.* (2013) 17,8%. A média entre todos os autores foi de 35,9% (Figura 1).

Insuficiência placentária (Gráfico 1) Saccone *et al.* (2017) associou a 20,8% dos casos, em Lockschin *et al.* (2012) esteve presente em 14,28%, Matsuk *et al.* (2014) em 13,3% dos casos e em Bouvier *et al.* (2013) em 12,5%, no entanto em Soh *et al.* (2013), havendo retraimento entre os valores anteriores estado presente em 6,8%, a média encontrada nesse estudo foi de 13,56%.

Morte fetal ocorreu em 50% das pacientes estudadas por Lockschin *et al.* (2012) e em proporção semelhante em Latino *et al.* (2017) com 46,2%. Saccone *et al.* (2017) em 26%, e em Bowman *et al.* (2015) mostrou taxa de 15,7%, sendo similar a Soh *et al.* (2013) apresentando 13,6%, em Bouvier *et al.* (2013) a taxa foi insignificante aparecendo em 1,2% apenas. A média de todas as gestantes estudadas foi de 25,44% (Figura 1).

Entre os estudos analisados a taxa de abortos recorrentes corresponde a Lockschin *et al.*(2012) com 53,57%. Já em Latino *et al.*(2017) foi 31%, Mekinian *et al.* (2017) 30%, Soh *et al.*(2013) 26%, estes apresentaram valores semelhantes. Bowman *et al.*(2015) com 21% houve pouco decaimento, entretanto em Bouvier *et al.*, (2013) houve redução significativa sendo encontrada em 9,5%. A média encontrada foi de 25%, Salmon, Girardi e Lockshin (2007) afirmaram que aproximadamente um quarto das mulheres que sofrem abortos recorrentes tem SAF, esse número levando em consideração que abortos recorrentes estiveram presentes em 25% das pacientes estudadas (Salmon; Girardi; Lockshin, 2007). Uma limitação desse estudo é que as características clínicas e a hipertensão não puderam ser estudadas separadamente, pois os autores não especificam quantas pacientes possuem mais de um sintoma (aborto prévio, parto precoce, trombose, morte fetal esteve presente em aborto recorrente, pré-eclâmpsia, insuficiência placentária), assim, as pacientes da síndrome antifosfolípide podem possuir mais de uma queixa associada ao quadro clínico, não sendo possível identificar a predominância destas doenças isoladamente.

Segundo análise de dados da figura 2, o anticorpo contra fosfolípido mais encontrado foi a anticardiolipina IgG/IgM (52,2%), em segundo lugar foi encontrado o anticoagulante lúpico (51%), seguido da anticardiolipina IgM (45,6%). Tanto o anticorpo anticardiolipina IgG, como o IgM (aCL) foram claramente relacionados às perdas fetais recorrentes antes de 24 semanas de gestação (Ruiz-irastorza; Khamashta, 2007).

Figura 2. Distribuição de anticorpos

O nível de anticorpos anticardiolipina IgM foi significativamente maior no grupo pré-eclâmpico, com um nível de significância de 95%, indicando anticorpos anticardiolipina na patogênese da pré-eclâmpsia como provável marcador sorológico inicial. Foi relatada uma associação entre aCL IgG (incluindo de baixa a

moderada) em 153 abortos recorrentes ocorrendo com menos de 13 semanas de idade gestacional (Opatny,2006; Pereira *et al.*, 2015).

O anticoagulante lúpico esteve presente em 51% dos casos sendo apoiado por Lockschin *et al.*(2012), Soh *et al.*, (2013), Latino *et al.*,(2017), Mekinian *et al.*, (2017), Bouvier *et al.*, 2013) porém esse valor pode ter sofrido influência em Bowman *et al.*, (2015) onde não foi encontrado nenhum anticorpo anticoagulante, pode ter se dado, pois, a utilização de anticoagulante pelas pacientes, pode ter afetado a detecção desse antifosfolípido, Saccone *et al.*, (2017) também detectou baixos valores de anticoagulante lúpico. Ele foi definido como o principal preditor de resultado adverso da gravidez após 12 semanas de gestação em gravidezes associadas a antifosfolípidios, sua presença associada a anticorpos anticardiolipina (aCL) e anti β 2 glicoproteína I (anti β 2GPI) está fortemente associada à trombose e à morbidade da gravidez, como geralmente é encontrado associado a outros antifosfolípidios o significado clínico do AL isolado é um achado incomum e controverso (Lockshin *et al.*, 2012, Hoxha *et al.*, 2017) .

O β 2GP1 IgM também esteve ligado 42,7% mostrando alta associação com resultados adversos de gravidez podendo ser explicada pela alta afinidade entre ela e a anticardiolipina (SOLIGO, 2017).

Os menos encontrados foram a β 2GP1 IgG isolada e β 2GP1 IgG/IgM e anticardiolipina IgG (figura 3).

Figura 3. Associação de mais de anticorpos

Anticardiolipina IgG/IgM associada a anticoagulante lúpico foi relacionada a média de 31,6%, a associação entre anticardiolipina IgM e AL, anticardiolipina IgM e β 2GP1 IgM e β 2GP1 IgG/anticardiolipina IgG foram encontrados em

apenas um estudo apresentando valores de 75%, 15,8% e 12% respectivamente, assim indica se mais estudos sobre a associação entre anticardiolipina IgM e β 2GP1 (figura 3), indicando alta relevância no diagnóstico.

Mulheres com síndrome antifosfolípida têm probabilidade aumentada de sofrer complicações quando há mais de um anticorpo antifosfolípide presente, apesar da utilização da terapia indicada com aspirina em baixas doses e heparina profilática de baixo peso molecular, a chance de uma mulher triplo positivo dar à luz a um bebê nascido vivo é de apenas 30% para mulheres triplas positivas (Saccone *et al.*, 2017).

CONCLUSÕES:

As pacientes avaliadas pelos artigos nesta revisão relataram queixas de aborto recorrente durante a anamnese. Foi identificada uma forte relação entre histórico prévio de aborto, parto precoce, um quarto das pacientes apresentou aborto espontâneo recorrente. A condição mais associada, às pacientes com SAF obstétrica, no presente estudo foi a presença de aborto prévio (42,1%). Os preditores laboratoriais mais associados à síndrome antifosfolípide obstétrica foram, o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina IgG/IgM, e a associação mais encontrada foi a de anticardiolipina IgM com AL, porém esse esteve presente em apenas um estudo. Sendo uma limitação desse estudo a falta de dados para associá-los.

REFERÊNCIAS:

1. Abrahams, Vikki M.; Chamley, Lawrence W.; Salmon, Jane E. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy. *Arthritis & Rheumatology*, [s.l.], v. 69, n. 9, p.1710-1721, 18 jul. **2017**.
2. Aliani, Natália Arruda et al. Síndrome do anticorpo antifosfolípide: relato de caso e revisão da literatura: Antiphospholipid antibody syndrome: case report and review of the literature. *Rev. Méd. Minas Gerais, Minas Gerais*, p.69-74, **2009**.
3. Bertolaccini, Maria Laura et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force.

- Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmunity Reviews*, [s.l.], v. 13, n. 9, p.917-930, set. **2014**.
4. Bouvier, s. Et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the noh-aps observational study. *Blood*, [s.l.], v. 123, n. 3, p.404-413, 7 nov. **2013**. American society of hematology.
 5. Branch, d. W.; gibson, m.; silver, r. M.recurrentmiscarriage. *New englandjournalof medicine*, [s.l.], v. 363, n. 18, p.1740-1747, 28 out. **2010**.
 6. Cabrera, d. M. Et al. Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos en obstetricia. *Reumatologíaclínica*, [s.l.], v. 13, n. 1, p.30-36, jan. **2017**.
 7. Carvalho, J. F. de. AnticorposAntifosfolípidos. Disponível em:
 8. <<https://www.reumatologia.org.br/pacientes/orientacoes-ao-paciente/anticorpos-antifosfolipides/>>. Acesso em: 15 jan. **2018**.
 9. Emmi, G. *et al.* An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *The scientific world journal*, v. 2014, p.1-8, **2014**. Hindawi limited.
 10. George, d.; erkan, d. Antiphospholipid syndrome. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 52, n. 2, p.115-125, set. **2009**. Elsevier bv.
 11. Groot, P. G.; Derksen, R. H. W. M.. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, [s.l.], v. 3, n. 8, p.1854-1860, ago. **2005**.
 12. Henry, J. B.; Abordagem laboratorial do riscotrombótico. In: HENRY, John Bernar. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais de Henry*. 21. ed. S.l: Manole, **2012**.
 13. Jameil, n. Et al. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. *International journal of clinical and experimental pathology, arábiasaudita*, v. 8, n. 3, p.3204-3209, mar. **2015**.

14. Latino, j o et al. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*, [s.l.], v. 26, n. 9, p.983-988, 7 fev. **2017**. Sage publications.
15. Levy, r.; jesús, g.; jesús, nr. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. *Lupus*, v. 19, n. 4, p.457-459, 30 mar. **2010**.
16. Lockshin, m. D. Et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis & rheumatism*, [s.l.], v. 64, n. 7, p.2311-2318, 26 jun. **2012**. Wiley.
17. Matsuki, yuko et al. Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Modern rheumatology*, [s.l.], v. 25, n. 2, p.215-218, 22 ago. **2014**. Informa uk limited.
18. MERASHLI, Mira et al. Antiphospholipid syndrome: an update. *European Journal Of Clinical Investigation*, [s.l.], v. 45, n. 6, p.653-662, 24 abr. **2015**.
19. Mekinian, a. Et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: features, treatment and outcome in a european multicenter retrospective study. *Autoimmunity reviews*, [s.l.], v. 16, n. 7, p.730-734, jul. **2017**.
20. MERONI, Pier Luigi et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nature Reviews Rheumatology*, [s.l.], v. 7, n. 6, p.330-339, 10 maio **2011**.
21. Miyakis, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, v. 4, n. 2, p.295-306, fev. **2006**.
22. Laat, B. de; Groot, P.G. de.; Autoantibodies Directed Against Domain I of Beta2- Glycoprotein I. *Current Rheumatology Reports*, v. 13, n. 1, p.70-76, 3 nov. **2010**
23. Opatrny, I. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune. *The journal of rheumatology*, [s.l.], v. 33, n. 11, p.214-221, set. **2006**. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune. *The journal of rheumatology*, [s.l.], v. 33, n. 11, p.214-221, set. **2006**.
24. Pereira, k. N. Et al. Level of reactivity of igm anticardiolipin antibodies in preeclampsia: a likely early serologic marker. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, [s.l.], v. 51, n. 1, p.287-297, **2015**. Gn1 genesis network.
25. Rand J.H.; Wolgast L.R. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. P. 455-459. **2012**.
26. Saccone, g. Et al. antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 216, n. 5, p.1-42, maio **2017**.
27. Salmon, jane e; girardi, guillermina; lockshin, michael d. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nature clinical practice rheumatology*, [s.l.], v. 3, n. 3, p.140-147, mar. **2007**. Springer nature.
28. Santos, f. C. Et al. Anticoagulação na gravidez. *Revista hospital universitário pedro ernesto*, v. 14, n. 2, dez. **2015**. Issn 1983-2567. Acesso em: 01 abr. 2018.
29. Soh, m. C. Et al. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology*, [s.l.], v. 52, n. 9, p.1642-1647, 16 maio **2013**. Oxford university press (oup).
30. Soligo, Adriana de Góes e Silva et al. Prevalência dos fatores trombofílicos em mulheres com infertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, [s.l.], v. 29, n. 5, p.235-240, maio **2007**.
31. Tincani, a. Et al. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*, [s.l.], v. 11, n. 1, p.70-76, fev. **2009**.