

Fisiopatologia e diagnóstico da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.

Rosana Junqueira Pereira¹

¹Farmacêutica Generalista formada pela Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ).

RESUMO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), é uma doença autoimune, adquirida, caracterizada laboratorialmente pela presença de níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina ou a anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI)). A SAF foi originalmente descrita em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), porém, desde os primeiros relatos, já se reconhecia a presença das manifestações clínicas de SAF em pacientes sem LES, esse grupo foi denominado como SAF primária. Assim, a SAF é classificada em SAF primária (SAFP), quando não há outras doenças associadas, e SAF secundária (SAFS), quando está associada com outras doenças.

A manifestação clínica mais comum na SAF é a trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores, acompanhada por tromboembolismo pulmonar (TEP). A principal manifestação arterial é a isquemia cerebral, em consequência da trombose ou da embolia arterial no sistema nervoso central (SNC). Os episódios de isquemia cerebral podem ser permanentes ou transitórios e afetam homens e mulheres igualmente, com idade inferior a 50 anos. Livedo reticular e ulcerações cutâneas constituem as manifestações dermatológicas de maior frequência.

A detecção dos anticorpos anticardiolipina e anti- β 2GPI é realizada por testes imunoenzimáticos (ELISA), enquanto que a pesquisa do AL é realizada por testes de coagulação, dependentes de fosfolípidos. Para se estabelecer o diagnóstico da SAF, segundo o último consenso realizado em Sydney, Austrália em 2006, é necessária a presença de um evento clínico acompanhado de altos títulos de anticorpos antifosfolípidos. Os testes laboratoriais positivos devem ser repetidos com intervalo de 12 semanas, para excluir anticorpos antifosfolípidos transitórios, que muitas vezes aparecem secundariamente a processos infecciosos.

Palavras-chave: síndrome do anticorpo antifosfolípide, anticorpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti - β 2 glicoproteína I.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), originalmente descrita por Hughes em 1983, é uma doença autoimune, adquirida, caracterizada laboratorialmente pela presença de níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina ou a anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI)) (HUGHES, 1983; GIANNAKOPOULOS *et al.*, 2007). A SAF foi originalmente descrita em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), porém, desde os primeiros relatos, já se reconhecia a presença das manifestações clínicas de SAF em pacientes sem LES (HUGHES, 1983). Esse grupo foi denominado como SAF primária (ASHERSON, 1988). Assim, a SAF é classificada em SAF primária (SAFP), quando não há outras doenças associadas, e SAF secundária (SAFS), quando está associada com outras doenças (ASHERSON E CERVERA, 1994).

Os pacientes com SAF apresentam trombose arterial ou venosa recorrentes, podendo afetar qualquer vaso sanguíneo. A manifestação clínica mais comum na SAF é a trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores, acompanhada por tromboembolismo pulmonar (TEP) em 30% dos casos (PETRI, 2000). A principal manifestação arterial é a isquemia cerebral, em consequência da trombose ou da embolia arterial no sistema nervoso central (SNC). Os episódios de isquemia cerebral podem ser permanentes ou transitórios e afetam homens e mulheres igualmente, com idade inferior a 50 anos (AMIGO E KHAMASHTA, 2000). Livedo reticular e ulcerações cutâneas constituem as manifestações dermatológicas de maior frequência (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

Os anticorpos antifosfolípidos constituem uma família de auto-anticorpos, que apresentam uma variedade de alvos específicos, reconhecendo combinações de fosfolípidios, proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidios ou ambos (LEVINE *et al.*, 2002). A detecção dos anticorpos anticardiolipina e anti- β 2GPI é realizada por testes imunoenzimáticos (ELISA) em fase sólida (RAND, 2003), enquanto que a pesquisa do AL é realizada por testes de coagulação, dependentes de fosfolípidios (SANGLE E SMOCK, 2011).

Para se estabelecer o diagnóstico da SAF, segundo o último consenso realizado em Sydney, Austrália em 2006, é necessária a presença de um evento clínico acompanhado de altos títulos de anticorpos antifosfolípidos. Os testes laboratoriais positivos devem ser repetidos com intervalo de 12 semanas, para excluir anticorpos

antifosfolípides transitórios, que muitas vezes aparecem secundariamente a processos infecciosos (GARCIA *et al.*, 2007; SANGLE E SMOCK, 2011).

OBJETIVO

O objetivo com o presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a respeito da SAF, com ênfase em sua fisiopatologia e métodos de diagnóstico, fornecendo informações gerais sobre esta doença para a sociedade.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, foi utilizada a pesquisa qualitativa, por meio de uma revisão bibliográfica em livros, artigos e periódicos das bases científicas, *Scielo*, *Pubmed* e *ScienceDirect* utilizando como palavras-chave: síndrome do anticorpo antifosfolípide, anticorpos antifosfolípides, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β 2 glicoproteína I.

Foram selecionados os autores de maior relevância sobre o assunto abordado, por meio da leitura sistemática de artigos que correlacionavam os critérios de inclusão, como a fisiopatologia, e os métodos diagnósticos para a SAF.

O ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

Em 1906, observou-se que indivíduos portadores de sífilis apresentavam anticorpo de anticardiolipina bovina. Mais tarde, foi verificado que esses anticorpos eram dirigidos contra estruturas fosfolípídicas, podendo aparecer em outras condições (testes falso-positivos) como: agudo quando associado a infecções virais; crônico quando associado à presença de colagenoses, sobretudo LES (HARRIS *et al.*, 1987).

O anticorpo antifosfolípide, comum em pacientes portadores de sífilis, não traz complicações clínicas, mas, se associado ao LES, torna-se clinicamente relevante. As imunoglobulinas (Ig) envolvidas na SAF, associadas ao LES, são das subclasses IgG1, IgG2 e IgG3 e, na sífilis, são encontradas as subclasses IgG1 e IgG3. Já a presença esporádica de IgG4 na SAF, associada ao LES, levanta suspeita de cronicidade, devido ao fato dessa imunoglobulina ser responsável por uma imunidade prolongada (HARRIS *et al.*, 1987).

Bowie *et al.*, (1963) observaram que alguns pacientes com LES apresentavam trombose ao invés de sangramento, o que era esperado, pois os testes de coagulação estavam prolongados. Alguns desses pacientes também apresentavam reações falso-

positivas para o teste do *Venereal Disease Reference Laboratory* (VDRL) para sífilis. O componente reativo do antígeno VDRL, que é uma mistura complexa de lipídios, é um fosfolípido obtido a partir do músculo cardíaco, a cardiolipina. Em 1983, um teste de fase sólida foi desenvolvido para medir diretamente os níveis de anticorpos de anticardiolipina, a partir de amostras de plasma ou de soro (ASHERSON *et al.*, 1989).

Harris *et al.*, (1983) foram capazes de definir a síndrome clínica associada aos anticorpos de anticardiolipina, caracterizada por: trombose, trombocitopenia e perda fetal recorrente. Embora o trabalho original tenha sido realizado identificando somente a cardiolipina, existe uma reatividade cruzada desses anticorpos com outros fosfolípidos, carregados negativamente (fosfatidil inositol difosfato, esfingomielinas, esfingocerebrosídeos, etc.), permitindo denominar esta patologia de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAF) (ASHERSON *et al.*, 1989; HARRIS *et al.*, 1983).

Existem dois tipos de anticorpos antifosfolípidos, denominados de Anticorpo de Anticardiolipina (ACA) e o Inibidor Lúpico (IL). O ACA pode ser uma IgG, quando relacionado às trombozes venosas recorrentes, ou, então, uma IgM, caso se relacione a abortamentos de repetição e a trombozes arteriais recorrentes. Já o IL, outro tipo de anticorpo relacionado ao LES, provoca anticoagulação *in vitro* e está relacionado às trombozes arteriais recorrentes (ASHERSON *et al.*, 1989).

FISIOPATOLOGIA

Hipóteses têm sido apresentadas para explicar os mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos induzem eventos como trombozes venosas e ou arteriais, que são manifestações clínicas mais evidentes da SAF e apresentam grande importância clínica para o diagnóstico desta síndrome (LEVINE *et al.*, 2002; RIGANTE *et al.*, 2008).

Possíveis mecanismos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos induzem eventos trombóticos:

1. Está relacionado à ativação das células endoteliais pela ligação dos anticorpos antifosfolípidos, o que promove um aumento da expressão de moléculas de adesão e da secreção de citocinas, interferindo com a liberação endotelial de prostaciclina (LEVINE *et al.*, 2002; SKARE, 2007).

2. Supõe que o estresse oxidativo provoca lesão no endotélio do vaso, pela ação da *Low Density Lipoprotein* (LDL) oxidada, que seria digerida pelo macrófago provocando ativação e consequente dano celular (LEVINE *et al.*, 2002; RAND, 2003).
3. Sugere que os anticorpos antifosfolípidos interferem na função das proteínas ligadoras de fosfolípidos envolvidas no processo da coagulação, como a β 2 glicoproteína I (β 2GPI), um importante co-fator, que tem seu efeito de anticoagulante natural afetado pela ligação com os fosfolípidos, passando a expressar efeito contrário, isto é, predispondo o paciente a um estado de hipercoagulabilidade (LEVINE *et al.*, 2002). Outras proteínas envolvidas na regulação do processo de coagulação como a protrombina, proteína C e S e a anexina V, podem também ser alvo dos anticorpos antifosfolípidos (HANLY, 2003; MACKWORTH-YOUNG, 2004).

CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Quando o paciente apresenta episódios de trombose sem fatores de risco evidentes levanta-se a possibilidade de um diagnóstico da SAF. Neste caso é sugerida a pesquisa laboratorial dos anticorpos antifosfolípidos que incluem: VDRL, ACA, fosfatidilserina, anti- β 2GPI e testes de coagulação para triagem de AL (RIGANTE *et al.*, 2008).

A SAF pode ser classificada em primária, ou idiopática, quando os anticorpos contra os fosfolípidos de membrana surgem sem nenhuma doença subjacente, e em SAF secundária que ocorre em associação com uma doença previamente existente, sendo comuns as associações com LES e outras colagenoses, nas quais o anticoagulante ou IL também é comumente presente. Além disso, a SAF pode ser secundária às neoplasias (linfoma, leucemias), às doenças infecciosas (virais e bacterianas) ou ao uso de drogas (clorpromazina, hidralazina, fenitoína, procainamida, cocaína) (HANLY, 2003).

Dentre as doenças autoimunes, o LES representa cerca de 50% dos casos, podendo também estar a SAF associada à Doença Mista do Tecido Conectivo e às vasculites clássicas, como a Panarterite Nodosa, a Síndrome de Churg-Strauss, a Granulomatose de Wegener, a doença de Behçet e a Arterite de Takayasu. Em relação às doenças infecciosas, um grande espectro de patologias pode estar presente, com

etiologia viral ou bacteriana, devendo ser ressaltada a frequência elevada (cerca de 70%) de anticorpos de antifosfolípidos em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nesses indivíduos, os anticorpos antifosfolípidos estão relacionados ao aparecimento da trombocitopenia, mas não aos eventos trombóticos, tornando então imperativa a pesquisa da infecção pelo HIV em todo paciente com as duas manifestações. Outras infecções, como rubéola, sarampo, caxumba, adenovirose, hanseníase e micoplasmoses também podem originar ACA, porém de caráter transitório e não relacionados com trombose (HARRIS *et al.*, 1987; HUGHES, 1983).

O diagnóstico da SAF pode ser difícil devido à grande variedade de manifestações clínicas. Recentemente, a *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) apresentou um consenso para classificação da SAF que foi realizada em Sapporo no Japão em 1999, e ficou conhecida como Critérios de Sapporo (DEVREESE E HOYLAERTS, 2010). Neste consenso ficou estabelecido que o paciente deve apresentar um evento clínico, como trombose ou perda fetal, demonstrar a presença laboratorial de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM e/ou AL, que devem ser detectados em duas ocasiões com 6 semanas de intervalo. Essa classificação resultou em uma sensibilidade de 71% e uma especificidade para a detecção correta da SAF de 98% (HANLY, 2003).

Em 2006, em Sydney na Austrália, foi realizada uma revisão nos Critérios de Sapporo e definiram-se novos critérios laboratoriais (Tabela 1). Incluiu-se a pesquisa de anticorpos anti- β 2GPI (IgM e IgG) pelo método de ELISA (MIYAKIS *et al.*, 2006; DEVREESE E HOYLAERTS, 2010), e a elevação dos valores de corte para os anticorpos anticardiolipina IgM e IgG, sendo necessários títulos moderados ou altos que significam acima de 40 unidades para IgG ou IgM, detectados em 2 ocasiões com um intervalo, agora, de 12 semanas. Os critérios clínicos não foram alterados, permanecendo a ocorrência de trombose vascular e/ou morbidades gestacionais (Tabela 2) (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Outras manifestações clínicas como trombocitopenia, livedo reticular, doenças de válvulas cardíacas entre outras, são de grande importância, porém não foram incluídas nos Critérios de Diagnóstico definidos pelo Consenso (LEVINE *et al.*, 2002; HANLY, 2003).

Tabela 1. Critérios laboratoriais de classificação da SAF, revisados em Sydney, adaptada de DEVREESE e HOYLAERTS, 2010.

Critérios Sydney	
Anticorpo Anticoagulante Lúpico	Presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo de 12 semanas, detectados de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.
Anticorpo Anticardiolipina	Presença no soro ou plasma do anticorpo IgG ou IgM, em títulos moderados ou elevados > 40 unidades G ou M, ou > 99% percentil, em duas ou mais ocasiões separados por 12 semanas, dosadas por ELISA.
Anti - β2 GPI	Presença no soro ou plasma do anticorpo IgG ou IgM, em títulos moderados ou elevados > 99% percentil, em duas ou mais ocasiões separados por 12 semanas, dosadas por ELISA.

Tabela 2. Critérios clínicos de classificação da SAF, revisados em Sydney, adaptada de DEVREESE e HOYLAERTS, 2010.

Critérios Sydney	
Trombose Vascular	Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos ocorrendo em qualquer órgão ou tecido confirmados por exames de imagem ou histopatológicos.
Morbidade Gestacional	Uma ou mais morte inexplicável de feto morfolologicamente normal com mais de 10 semanas de gestação. Um ou mais nascimento prematuro de fetos morfolologicamente normais com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclampsia, eclampsia ou retardo do crescimento uterino. Três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos antes da décima semana de gestação com exclusão de causas cromossômicas, anatômicas ou hormonais.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da SAF se dá principalmente através de três testes laboratoriais:

Anticorpos anticardiolipina

Estes anticorpos são detectados por testes imunoenzimáticos (ELISA), que utilizam cardiolipina como antígeno, na presença de β 2GPI sérica bovina (LEVINE *et al.*, 2002; SAMMARITANO, 2005). Segundo os critérios determinantes do diagnóstico da SAF, elaborados em Sydney 2006, ficou estabelecido que é necessário a presença de

ACA do tipo IgG ou IgM, no soro ou plasma, em níveis moderados a altos, acima de 40 unidades ou acima de 99º percentil, em duas ou mais ocasiões separados por um intervalo de 12 meses (MIYAKIS *et al.*, 2006). O encontro de títulos baixos ou moderados de ACA pode ser transitório e aparecer como resultado de infecções, por isso a importância de sua repetição para confirmação (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

Pacientes com SAF podem também ser identificados a partir do VDRL, por ele apresentar a cardiolipina como seu principal componente antigênico. Porém, o VDRL não tem valor diagnóstico devido à baixa sensibilidade e especificidade, entretanto, pode servir como sinal de alerta para posteriores triagens (SKARE, 2007).

A presença de títulos moderados a altos de anticardiolipina, principalmente da classe IgG, está altamente relacionada às manifestações clínicas, sendo a subclasse IgG2 mais associada aos eventos trombóticos (SAMMARITANO, 2005; SANGLE E SMOCK, 2011). Já os ACA do tipo IgM tendem a dar resultados falso-positivos, principalmente quando em níveis baixos, especialmente na presença de fator reumatoide ou crioglobulinas (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Anticoagulante lúpico

O AL pertence a um grupo heterogêneo de anticorpos que são dirigidos contra fosfolipídios de carga negativa ou contra complexos formados entre fosfolipídios e proteínas (β 2GPI ou protrombina). O AL prolonga os testes de coagulação fosfolipídios dependentes, se comportando como um inibidor adquirido da coagulação (LEVINE *et al.*, 2002).

Vários métodos têm sido utilizados para a detecção do fenômeno AL, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo de coagulação com o Kaolin (TCK) e o *diluteRussels Viper Venom Time* (dRVVT) (SANGLE E SMOCK, 2011). Devido à natureza heterogênea do AL, é necessário a realização de mais de um tipo de teste para o diagnóstico correto (GALLI *et al.*, 2003). Geralmente são realizados dois ou mais testes para rastreio (SANGLE E SMOCK, 2011), o que evita resultados falso-positivos, pois nenhum deles tem sensibilidade de 100% (DEVREESE E HOYLAERTS, 2010). O AL é a causa de prolongamento do TTPa, especialmente em pacientes sem histórico de sangramentos (RAND, 2003). Por este motivo, o TTPa é considerado um bom teste de triagem para a pesquisa do AL, porém sua sensibilidade em pacientes portadores da SAF é em torno de 30 a 40%, o que pode resultar em

valores normais, mesmo sendo o paciente portador de SAF (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

A metodologia para detecção do AL é dividida em duas etapas: na primeira, é observado o prolongamento do tempo de formação do coágulo em pelo menos um teste de coagulação fosfolípide dependente *in vitro*. O plasma utilizado, para a pesquisa do AL, nos testes de coagulação fosfolípide dependente, deve ser pobre em plaquetas (LEVINE *et al.*, 2002). Para isso o correto é fazer a dupla centrifugação do plasma para evitar a contaminação com plaquetas, pois a presença das plaquetas no plasma pode neutralizar o AL, resultando em teste falso negativo (SANGLE E SMOCK, 2011).

A segunda etapa consiste em caracterizar a atividade inibitória do anticorpo pela mistura do plasma do paciente com um pool de plasma normal (LEVINE *et al.*, 2002). Os testes realizados com essa mistura de plasma devem acontecer após 2 horas de incubação a uma temperatura de 37°C, o que é útil para distinguir os inibidores de ação imediata e os inibidores tempo dependentes. O AL é um inibidor tempo dependente. Caso o tempo de coagulação dos testes (TTPa) não seja corrigido, após a mistura dos plasmas do paciente mais plasma normal, fica caracterizado a presença do AL (SILVA *et al.*, 2009).

A presença de AL é considerada mais específica e preditiva para ocorrência de trombose quando comparada com ensaios do tipo ELISA para ACA, sendo também associado a perdas fetais (DEVREESE E HOYLAERTS, 2010).

Anti- β 2 glicoproteína I

Os anti- β 2GPI são detectados pela técnica de imunoenensaio (ELISA). As placas são revestidas com β 2 glicoproteína humana (LEVINE *et al.*, 2002). A dosagem de anti- β 2GPI, no soro ou plasma, deve apresentar resultado superior ao 99º percentil, em duas ou mais ocasiões, separadas por um intervalo de 12 semanas, e detectadas por metodologia de ELISA padronizada (MIYAKIS *et al.*, 2006). Sua detecção está associada à alta especificidade para SAF, porém, com baixa sensibilidade. Por este motivo, a dosagem da anti- β 2GPI não deve ser utilizada de forma isolada e sim em associação com a pesquisa de ACA (GEZER, 2003; MIYAKIS *et al.*, 2006).

Porém, uma porcentagem de 3 a 10% dos pacientes com SAF pode apresentar a anti- β 2GPI, como único teste positivo (MIYAKIS *et al.*, 2006). Esta dosagem se reveste de grande utilidade em pacientes com ACA e AL negativos, mas com evidência clínica de SAF (MIYAKIS *et al.*, 2006). Altos títulos de anti- β 2GPI estão fortemente

associados à trombose e outras manifestações da SAF (LEVINE *et al.*, 2002; MIYAKIS *et al.*, 2006; WOO *et al.*, 2010). É considerada como o principal co-fator para os ACA (RAND, 2003).

CONCLUSÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide é uma desordem multissistêmica associada a uma variedade de anticorpos circulantes cujos alvos são diferentes complexos de fosfolípidos (SANTAMARIA *et al.*, 2005). Observa-se a importância do conhecimento a respeito dessa doença, englobando a fisiopatologia e as técnicas de diagnóstico da mesma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIGO, Mary-Carmen; KHAMASHTA, Munther A. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 331-348, 2000.

ASHERSON, R. A. A "primary" antiphospholipid syndrome?. **The Journal of rheumatology**, v. 15, n. 12, p. 1742-1746, 1988.

ASHERSON, RONALD A. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. **Medicine**, v. 68, n. 6, p. 366-374, 1989.

ASHERSON, Ronald A.; CERVERA, Ricard. 'Primary', 'Secondary' and Other Variants of the Antiphospholipid Syndrome. **Lupus**, v. 3, n. 4, p. 293-298, 1994.

BOWIE, E. J. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 62, n. 3, p. 416-430, 1963.

DEVREESE, Katrien; HOYLAERTS, Marc F. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. **Clinical chemistry**, v. 56, n. 6, p. 930-940, 2010.

GALLI, Monica et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. **Blood**, v. 101, n. 5, p. 1827-1832, 2003.

GARCIA, David A.; KHAMASHTA, Munther A.; CROWTHER, Mark A. How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. **Blood**, v. 110, n. 9, p. 3122-3127, 2007.

GEZER, S. Antiphospholipid syndrome. **JournalDis Mon**, n.49, p. 696-741, 2003.

GIANNAKOPOULOS, Bill et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. **Blood**, v. 109, n. 2, p. 422-430, 2007.

HANLY, John G. Antiphospholipid syndrome: an overview. **Canadian Medical Association Journal**, v. 168, n. 13, p. 1675-1682, 2003.

HARRIS, E. N. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, v. 322, n. 8361, p. 1211-1214, 1983.

HARRIS, N. E.; GHARAVI, A. E.; BOEY, M. L. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS). **British journal of rheumatology**, v.26, p.19, 1987.

HUGHES, G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 287, n. 6399, p. 1088-1089, 1983.

LEVINE, Jerrold S.; BRANCH, D. Ware; RAUCH, Joyce. The antiphospholipid syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 10, p. 752-763, 2002.

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

- MIYAKIS, Spyridon 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, 2006.
- PETRI, Michelle. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. **Journal of autoimmunity**, v. 15, n. 2, p. 145-151, 2000.
- RAND, Jacob H. The antiphospholipid syndrome. **Annual review of medicine**, v. 54, n. 1, p. 409-424, 2003.
- RIGANTE, D. et al. Anti-phospholipid syndrome: clinical spectrum and therapeutical/prophylactic strategies in the pediatric population. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 12, n. 1, p. 47, 2008.
- SAMMARITANO, Lisa R. Antiphospholipid syndrome: review. **Southern medical journal**, v. 98, n. 6, p. 617-625, 2005.
- SANGLE, Nikhil A.; SMOCK, Kristi J. Antiphospholipid antibody syndrome. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 135, n. 9, p. 1092, 2011.
- SANGLE, Nikhil A.; SMOCK, Kristi J. Antiphospholipid antibody syndrome. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 135, n. 9, p. 1092, 2011.
- SANTAMARIA, Jesus Rodriguez et al. Antiphospholipid syndrome. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 80, n. 3, p. 225-239, 2005.
- SILVA, PH da; HASHIMOTO, Yoshio; ALVES, Hemerson Bertassoni. Hematologia laboratorial. **Rio de Janeiro: Revinter**, 2009.
- SKARE, Thelma Larocca. **Reumatologia: princípios e prática**. Guanabara Koogan, 1999.
- WOO, Kwang-Sook et al. Prevalence and clinical associations of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with

systemic lupus erythematosus. **The Korean journal of laboratory medicine**, v. 30, n. 1, p. 38-44, 2010.