

## DOPPLER VELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

### *DOPPLER VELOCIMETRY OF UTERINE ARTERIES AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME*

Manoel SARNO<sup>1</sup>  
Egle COUTO<sup>2</sup>  
Renata Zaccaria SIMONI<sup>3</sup>  
Ricardo BARINI<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome antifosfolípide é uma condição clínica caracterizada pela presença de auto-anticorpos associada a complicações graves. Pode ocorrer trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. O diagnóstico é feito a partir da identificação dos anticorpos antifosfolípidos, principalmente do anticorpo anticardiolipina e do anticoagulante lúpico no soro materno, em associação com antecedente tromboembólico. A síndrome antifosfolípide é classificada em primária, quando ocorre isoladamente, e secundária, quando se associa a outras doenças. A dopplerverlocimetria de artérias uterinas vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias. A realização entre 18 e 24 semanas de gestação é a mais utilizada, já que é nessa fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica,

---

<sup>1</sup> Pós-graduando, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Professores Doutores, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E. COUTO. E-mail: <egle@unicamp.br>.

<sup>3</sup> Professora, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

diminuindo a resistência do fluxo placentário. Alguns estudos têm sugerido que as medidas dos índices de pulsatilidade, de resistência e relação A/B, associadas com a incisura diastólica, podem prever o desenvolvimento de restrição de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia. A dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da síndrome antifosfolípide, uma vez que permite identificar a placentação anormal.

**Termos de indexação:** dopplervelocimetria; síndrome antifosfolípica; restrição de crescimento intra-uterino; pré-eclâmpsia.

## ABSTRACT

*The antiphospholipid syndrome is a clinical condition characterized by the presence of autoantibodies and severe complications, such as vascular thrombosis, stillbirth, recurrent miscarriage, preterm delivery, severe preeclampsia and placental insufficiency. The diagnosis is based on the identification of antiphospholipid antibodies in the maternal serum, mainly anticardiolipin and lupus anticoagulant in association with thrombotic antecedent. Antiphospholipid syndrome is classified as primary, when isolated, and secondary, when associated with other conditions. Doppler velocimetry of uterine arteries has been extensively studied to identify patients at risk of developing obstetric complications later on. It is usually done between the 18<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> week of gestation since it is in this phase that the second wave of trophoblastic invasion occurs, reducing the placental flow resistance. Some studies have suggested that the pulsatility index, resistance and A/B ratio measurements, associated with diastolic incisures, can predict the development of intrauterine growth restriction and preeclampsia. Doppler velocimetry of uterine arteries is a diagnostic resource that can aid in tracking antiphospholipid syndrome since it can identify abnormal placentation.*

**Indexing terms:** dopplervelocimetria; antiphospholipid syndrome; intrauterine growth restriction; pre-eclampsia.

## INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é definida como a presença de auto-anticorpos em associação com um antecedente de evento tromboembólico. Os eventos podem ser: trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto antes de o feto completar 34 semanas devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária severa. Os auto-anticorpos mais freqüentemente associados são o anticoagulante lúpico e o anticorpo anticardiolipina (aCL). Para que se faça o diagnóstico, seus títulos devem estar médios a altos e o aCL deve ser dependente da  $\beta_2$ -glicoproteína I. A confirmação diagnóstica é feita com dosagem repetida após intervalo mínimo de seis semanas. Esse roteiro diagnóstico foi definido no *International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome*, ocorrido em Sapporo, Japão<sup>1</sup>.

A trombocitopenia e o livedo reticular não foram incluídos nos critérios diagnósticos, apesar de a SAF ter sido inicialmente descrita como uma síndrome a eles relacionada<sup>2,3</sup>. Ela é classificada em dois grupos: SAF primária, quando ocorre isoladamente, e SAF secundária, quando se associa a outras doenças, como as auto-imunes, linfomas, leucemias, infecções ou uso de medicamentos.

Há estudos que identificam ainda a SAF catastrófica, na qual há infartos disseminados desenvolvidos em dias ou semanas, com falência múltipla dos órgãos<sup>4,5</sup> e a SAF anticorpo negativo, quando não há identificação dos anticorpos antifosfolípidos no momento do evento tromboembólico<sup>6</sup>.

Fora do ciclo grávido-puerperal, há complicações clínicas importantes decorrentes da SAF. Pode-se verificar intercorrências em áreas como transplante, imunologia, hematologia, infectologia,

reumatologia e outras, constituindo-se importante entidade na literatura atual. Até maio de 2003, havia 3 428 citações em pesquisa pela *National Library of Medicine*<sup>1,7</sup>. Recentes pesquisas associaram a presença dos anticorpos antifosfolípidos e eventos tromboembólicos com outras entidades clínicas, tais como: epilepsia, migrânea, amnésia, valvulopatia e ainda uma maior prevalência nos pacientes portadores da síndrome de Down<sup>1,8</sup>.

Não estão definidos, porém, os mecanismos exatos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos agem. Algumas hipóteses foram levantadas, como a alteração da relação entre prostaciclina e tromboxane, deficiência das proteínas C, S e antitrombina III, interferência com a função de outros inibidores da coagulação como anexinas e  $\beta_2$ -glicoproteína I, aumento da fibrinólise e aumento da aderência de plaquetas ou monócitos nas células endoteliais<sup>9</sup>.

## Anticorpos antifosfolípidos

Os anticorpos antifosfolípidos são imunoglobulinas que se dirigem contra fosfolípidos de membrana com carga negativa como cardiolipina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina e ácido fosfatídico, entre outros<sup>2</sup>. O anticoagulante é uma imunoglobulina adquirida que interfere *in vitro* com os testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Esses anticorpos foram descritos pela primeira vez em 1906 por Wassermann et al.<sup>10</sup>, que, com um grupo de cientistas, tentavam desenvolver um teste para detecção de sífilis, o que proporcionou o início do rastreamento universal em 1938 para essa doença nos Estados Unidos<sup>7</sup>. O teste passou a ser chamado de *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), e constituía uma mistura de cardiolipina, colesterol e lecitina. Em 1941, Pangborn isolou a cardiolipina a partir do coração bovino<sup>11</sup>. Após ter sido utilizado em militares, gestantes, doadores de sangue e até mesmo para se obter licença para casar, começaram a ser descritos testes positivos, mas sem manifestação clínica de sífilis, o que levou à suspeita de uma outra entidade<sup>12</sup>.

Em 1983, Hughes<sup>13</sup> descreveu, pela primeira vez, a síndrome antifosfolípidos, que consistia em trombose arterial e/ou venosa, teste de coombs direto positivo, trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, principalmente o óbito fetal de segundo trimestre. A síndrome foi denominada de síndrome de Hughes<sup>2,3</sup>. Em 1985, essa síndrome foi classificada em primária ou secundária, conforme sua combinação ou não com outras entidades clínicas<sup>14</sup>. A prevalência do anticorpo antifosfolípidos em gestações normais varia de 0% a 22%. Em pacientes com história de aborto recorrente, varia de 7,7% a 42,4%<sup>3</sup>. A simples presença dos anticorpos não indica uma posterior complicação da síndrome. O que distingue pacientes que têm complicações daquelas que não as têm vem sendo exaustivamente pesquisado. O isótipo IgM ou IgG, a especificidade fina do anticorpo ou a coexistência do anticoagulante lúpico não parecem ter papel importante nos eventos tromboembólicos, apesar da maior freqüência do anticorpo anticardiolipina IgG e anticoagulante lúpico nesses pacientes. Existem diferenças ainda étnicas, com menor freqüência do isótipo IgG entre descendentes afro-caribenhos<sup>9</sup>.

As pesquisas recentes apontam para a presença de proteínas que estão ligadas aos anticorpos antifosfolípidos e funcionam como co-fatores, agindo sinergicamente. Há indícios de que os anticorpos antifosfolípidos não agem sem esses co-fatores. São atualmente descritos a  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ -gp-I), anexina V, protrombina, proteína C, proteína S, fator H, complemento 4 (C4), cininogênio, fator XI, e a precalicreína<sup>2,7,9</sup>.

A história da detecção do anticoagulante lúpico (AL) iniciou em 1952, quando Conley et al.<sup>15</sup> descreveram o prolongamento do tempo de protrombina e o tempo de coagulação, secundário a um fator inibidor da coagulação, em pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com testes de VDRL falso-positivos. O mecanismo pelo qual o AL prolonga o tempo de coagulação *in vitro* e causa trombose *in vivo* ainda é foco de grande discussão<sup>7</sup>. Os níveis do AL freqüentemente flutuam durante a gestação<sup>2</sup>. Em recente revisão, estudos não demons-

traram associação do aCL com evento trombótico, mas sim com o AL<sup>16</sup>.

O aCL e o AL eram considerados os mesmos anticorpos, mas Triplett et al.<sup>17</sup> demonstraram que não o são. Pesquisas recentes mostram que a detecção do aCL sem a presença da anti- $\beta_2$ -GP-I parece não ter correlação com eventos tromboembólicos. Questiona-se se a dosagem apenas da anti- $\beta_2$ -GP-I seria preditor de eventos mórbitos relacionados à SAF<sup>7</sup>.

O diagnóstico da presença dos anticorpos antifosfolípides é feito a partir da análise laboratorial pelo método ELISA. Devido à baixa prevalência desses anticorpos nas gestantes em geral e à baixa relação entre custo e efetividade, não é rotina realizar sua dosagem universalmente<sup>9</sup>. Atualmente, a pesquisa dos anticorpos antifosfolípides está indicada nas pacientes com antecedentes mórbitos relacionados à síndrome. Sua prevalência varia conforme a população estudada, sendo de 5,3% em gestantes normais, 24,0% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37,0% em mulheres com lupus eritematoso sistêmico (LES) e 28,0% em mulheres com aborto espontâneo recorrente<sup>18</sup>. No Brasil, estudo recente encontrou esses anticorpos em 18% das gestantes com óbito fetal e 12,5% no grupo de mulheres com história de aborto espontâneo recorrente<sup>19,20</sup>. A dosagem sérica dos anticorpos antifosfolípides ainda é fonte de diversas pesquisas devido à dificuldade de padronização laboratorial, diversidade dos anticorpos, falta de parâmetros prognósticos laboratoriais e custo elevado<sup>1,2</sup>.

### Dopplervelocimetria de artérias uterinas

A dopplervelocimetria de artérias uterinas realizada precocemente na gestação vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias<sup>21</sup>. Há autores que sugerem o exame a partir de dez semanas de gravidez. Entretanto, não existe ainda um consenso quanto à melhor idade gestacional para a realização do exame, aos

parâmetros de normalidade ou até mesmo à melhor via: abdominal ou transvaginal<sup>22,23</sup>. A realização entre 18 e 24 semanas de idade gestacional é a mais utilizada para a avaliação do fluxo uteroplacentário, já que é nessa fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica, com diminuição da resistência ao fluxo. Alguns estudos têm sugerido que a associação das medidas do índice de pulsatilidade, do índice de resistência e presença da incisura diastólica de artérias uterinas podem predizer quais gestantes desenvolverão pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino<sup>23,24</sup>. Harrington et al.<sup>25</sup> mostraram maior prevalência de alterações da dopplervelocimetria de artérias uterinas entre 12 e 16 semanas entre gestantes com baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e parto prematuro. Foram avaliados os seguintes parâmetros: índice de resistência, índice de pulsatilidade, volume de fluxo e velocidade média. Quando se avaliou apenas a presença de incisura diastólica bilateral (32,7% das gestantes), encontrou-se um *odds ratio* (OR) de 42,02 para pré-eclâmpsia, 8,61 para baixo peso ao nascimento e 2,38 para parto prematuro<sup>25</sup>.

Chiaie et al.<sup>26</sup> publicaram em 2001 um estudo no qual não houve auxílio da dopplervelocimetria de artérias uterinas na detecção das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides. Em contrapartida, alguns autores encontraram índices de resistência e pulsatilidade acima do percentil 95 com frequência duas vezes maior nas gestantes com os anticorpos antifosfolípides do que em controles<sup>27,28</sup>. Battaglia et al.<sup>29</sup> encontraram, em 1998, maior prevalência do anticorpo anticardiolipina em mulheres inférteis sem causa aparente e com índices de pulsatilidade de artérias uterinas aumentados. Sauer et al.<sup>30</sup> diagnosticaram a SAF em uma paciente de 35 anos após constatarem elevação dos índices de resistência ao fluxo nas artérias uterinas bilateralmente.

### CONCLUSÃO

Pela interposição da SAF com doenças obstétricas relacionadas com má placentação, é

possível que a dopplervelocimetria de artérias uterinas seja um recurso útil no rastreamento das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides.

A dosagem dos anticorpos no soro materno não tem indicação de ser feita universalmente no pré-natal por ter custo elevado, requerer laboratório especializado com métodos estabelecidos internacionalmente e importação de *kits* específicos<sup>1</sup>. O seguimento clínico das gestantes com esses anticorpos permite introduzir o tratamento específico precocemente e evita complicações durante a gestação. Apesar de o tromboembolismo pulmonar ser raro, constitui a primeira causa de mortalidade materna em países desenvolvidos. Nos subdesenvolvidos, a doença hipertensiva específica da gestação é uma complicação freqüente, e ambas podem estar associadas à SAF<sup>31,32</sup>.

Os critérios diagnósticos desenvolvidos no Consenso de Sapporo em 1999 para a SAF foram validados por Lockshin et al.<sup>33</sup> e comparados com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para o diagnóstico de LES. Foram avaliados pacientes com LES sem clínica de SAF, LES-símile, SAF primária e secundária. Esses critérios classificaram corretamente 76% das SAF primárias e 61% das SAF secundárias, e não classificaram corretamente 1% e 3% dos LES e LES-símiles, respectivamente. Em comparação com os critérios do ACR, os critérios de Sapporo apresentaram menor sensibilidade (71% contra 76%), excelente especificidade (98% contra 59%), valor preditivo positivo equivalente (95% contra 97%) e melhor valor preditivo negativo (88% contra 58%) para o diagnóstico correto da SAF primária e secundária. Os casos que corresponderam aos falsos negativos, ou seja, não preencheram os critérios de Sapporo para o diagnóstico de SAF, mas foram diagnosticados clinicamente, apresentavam antecedentes de trombocitopenia, lívado reticular, baixos títulos de IgG ou negativos de anticardiolipina, presença de anticardiolipina IgA ou presença de anti- $\beta_2$ -GP-I. Os casos de falso-positivos foram: um caso de trombose venosa profunda não documentada em usuária de anticoncepcional oral, outro de infartos digitais secundários a vasculite de

pequenos vasos. Ambos apresentavam altos títulos de anticorpos antifosfolípides. Quanto aos antecedentes mórbidos obstétricos, não foram avaliados corretamente devido aos poucos casos de mulheres com mais de três gestações anteriores. O estudo também não pôde avaliar os critérios diagnósticos na população em geral, já que os grupos foram constituídos por pacientes portadores de doenças reumáticas.

A dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da SAF, uma vez que permite identificar a placentação anormal por meio de medidas dos índices de resistência, pulsatilidade e da presença de incisura diastólica das artérias uterinas<sup>34</sup>. A utilização da dopplervelocimetria em gestantes com LES e SAF é defendida por diversos autores como preditor de complicações obstétricas<sup>24,35</sup>. Assim, o estudo dopplervelocimétrico de artérias uterinas, somado à presença de antecedentes mórbidos, pode ter um papel importante na identificação das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides.

As gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides têm maior morbidade quando comparadas àquelas que não os têm. A identificação das gestantes de risco pode permitir o diagnóstico precoce de SAF e o tratamento, utilizando-se anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Essa abordagem pode diminuir as complicações obstétricas tardias nas gestantes com SAF.

A dosagem universal desses anticorpos durante o pré-natal não é recomendada devido à baixa prevalência e dificuldades laboratoriais. Os antecedentes clínicos e obstétricos de eventos tromboembólicos são facilmente pesquisados durante entrevista médica, com baixo custo. A ultra-sonografia com dopplervelocimetria é cada vez mais utilizada na rotina pré-natal, inclusive com avaliação sistemática do fluxo em artéria umbilical, artéria cerebral média e artérias uterinas. Caso a dopplervelocimetria associada aos antecedentes mórbidos, definidos pelos critérios de Sapporo, consiga demonstrar um melhor desempenho na detecção precoce dos anticorpos antifosfolípides em gestantes, pode-se sugerir a

realização desse método universalmente e, assim, diminuir as complicações durante a gestação com tratamento adequado. São necessários estudos que comprovem tais teorias, e vários deles se encontram atualmente em andamento. Cumpre-nos avaliar seus resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Wilson AW, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (Report of an International Workshop-Sapporo-Japan). *Arthritis Rheumatism*. 1999; 42(7):1309-11
2. Lockshin MD, Qamar T, Levy RA. Anticardiolipin and related antibodies: thrombosis and fetal death. In: Scott JS, Bird HA, editors. *Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.185-211.
3. Triplett DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA, editors. *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.377-403.
4. Wesney GE, Harris EN. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002; 18(4):805-17.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 2001; 80(6):355-77.
6. Miret C, Cervera R, Reverter JC, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Molla M, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient "seronegative" antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Immunol*. 1997; 15(5):541-4.
7. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog Lipid Res*. 2003; 42(3):176-237.
8. Requena-Silla Y, Rosenfield CG, Miller LC. Anticardiolipin antibodies and Down syndrome: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(7): 575-78.9.
9. Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 5th ed. New York: Williams & Wilkins; 1996. p.471-91.
10. Wasserman A, Neisser A, Bruck C, Triplett DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.378.
11. Castro AR, Morril WE, Shaw WA, Gale DC, Park MM, Peregrino-Ferreira LA, et al. Use of synthetic cardiolipin and lecithin in D antigen used by the venereal disease research laboratory test for serodiagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000; 7(4):658-61.
12. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence and cause. *JAMA*. 1952; 150:467-73.
13. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983; 287(6399):1088-9.
14. Garcia-Gonzales E. Anticuerpos antifosfolipídicos, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico. ¿Cuál es su importancia? *Perinatol Reprod Hum*. 1991; 5(8):134.
15. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952; 31:621-2.
16. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antifosfolipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101(5):1827-32.
17. Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematol Pathol*. 1988; 2(3):121.
18. Kaneria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47(7):665-7.
19. Cecatti JG, Aquino MMA, Tintori EM, Yela DA, Queiroz MLS. Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. *RBGO*. 2000; 22(2):101-6.
20. Carvalho ECC. Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2001.
21. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(4):559-64.
22. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6):583.

23. Papageorgiou To MS, Yu AT, Nicolaidis KH. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(5):456-9.
24. Caruso A, De Carolis S, Ferrazini S, Valesi G, Caforio L, Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(6):970-7.
25. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical Doppler examination at 12-16 weeks and the subsequent development of PET and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9(2):94-100.
26. Delle Chiaie L, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni S, Vadora E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimestre of gestation: Preliminary data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99(1):38-46.
27. Donohoe S, Geary M, Kingdom JC, Jauniaux E, Purdy G, Mackie IJ. Maternal cardiolipin, beta 2-glycoprotein-I and prothrombin antibody expression in high-risk pregnancies with bilateral abnormal uterine artery doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(5):317-22.
28. Venkat-Raman N, Backos M, Tcoh TG, Lo WTS, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(2):235-42.
29. Battaglia C, Sgarbi L, Salvatori M, Maxia N, Gallinelli A, Volpe A. Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1998; 13(12):3487-91.
30. Sauer I, Reiste F, Heylw W, Funk A. Significance of detecting impaired uteroplacental perfusion for diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome - a case report. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000; 204(5):198-201.
31. Conz PA, Catalano C. Pathogenesis of pre-eclampsia. *G Ital Nefrol.* 2003; 20(1):15-22.
32. Hague WM, Dekker GA. Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2):197-210.
33. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antifosfolipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(2):440-3.
34. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Perrino S, Celentano C, Bellati U, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. *J Perinat Med.* 1997; 25(2):133-8.
35. Benifla JL, Tchobroutsky C, Uzan M, Sultan Y, Weill BJ, Laumond-Barny S. Predictive value of uterine artery velocity waveforms in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 1992; 7(3-4):195-202.

Recebido em: 19/7/2004

Versão final reapresentado em: 13/9/2005

Aprovado em: 14/10/2005

