

Associação entre anticorpos anticardiolipina e pré-eclâmpsia: revisão sistemática da literatura e metanálise

Mestranda: Aline Defaveri do Prado

Co-orientador: Bernardo Lessa Horta

Orientador: Henrique Luiz Staub

Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

Introdução

Os anticorpos anticardiolipina (aCL) são auto-anticorpos associados à trombose arterial e venosa, e característicos da síndrome antifosfolipídica (SAF). Um dos critérios diagnósticos atuais desta entidade é a presença, além dos auto-anticorpos séricos, de nascimento prematuro devido à pré-eclâmpsia (PE), eclâmpsia ou insuficiência placentária (1).

A pré-eclâmpsia é definida pelo surgimento de hipertensão acompanhada de proteinúria após as primeiras 20 semanas de gravidez. A prevalência de pré-eclâmpsia está em torno de 8% das gestações e é um dos principais motivos de morbimortalidade materna e fetal.

A fim de avaliar a potencial associação entre aCL e PE, vários estudos foram publicados na literatura médica, em sua maioria de delineamento transversal, caso-controle ou coortes prospectivas (3 - 18). Essas pesquisas, no entanto, mostram resultados controversos, ora a favor, ora contra a associação entre aCL e PE.

Com o objetivo de esclarecer a real associação entre a presença de anticorpos anticardiolipina e pré-eclâmpsia, desenvolveu-se esta revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise (19-21).

Material e Métodos

1. Definição da questão de pesquisa: Avaliar a associação entre anticorpos anticardiolipina e pré-eclâmpsia através de revisão sistemática da literatura e metanálise.
2. Definição dos unitermos para a busca dos artigos nas bases de dados: 1.1 antiphospholipid syndrome, 1.2 Hughes' syndrome, 1.3 anticardiolipin antibodies, 1.4 antiphospholipid antibodies, 1.5 anti-cardiolipin, 1.6 preeclampsia, 1.7 pre-eclampsia.
3. Definir critérios para a busca de artigos.
 - Critérios de inclusão dos artigos na revisão sistemática:
 - 3.1 Delineamentos de coorte, caso controle ou transversais;
 - 3.2 Presença de grupo controle de gestantes saudáveis;
 - 3.3 Dosagem de anticorpos anticardiolipinas subtipos IgG, IgM e/ou IgA através do método ELISA, com ponto de corte de 20 unidades;
 - 3.4 Desfecho dos estudos: pré-eclâmpsia com qualquer gravidade, sendo a gravidade especificada no banco de dados;
 - 3.5 Uso de todas as definições de pré-eclâmpsia encontradas, sendo a definição especificada no banco de dados;
 - 3.6 Demonstração de dados suficientes no artigo para cálculo da medida de associação (odds ratio ou risco relativo)
4. Definir protocolo para extração dos dados dos estudos que serão selecionados para análise e montagem do banco de dados.
5. Realizar a busca de artigos em todas as bases de dados de interesse (PUBMED, LILACS) com unitermos amplos e pré-definidos, através do programa EndNote. Nesta fase, também serão contatados especialistas no assunto para procura de estudos em andamento, apresentados em congressos de especialidade ou não publicados.
6. Selecionar os artigos de interesse através da análise do título, resumos e textos completos.
7. Fazer a busca de citações na base de dados ISI Web of Knowledge dos artigos selecionados para extração de dados, com objetivo de encontrar artigos que não foram contemplados com a busca descrita no item 5.

8. Aplicar os critérios de inclusão e exclusão aos artigos selecionados nos itens 6 e 7. Aplicar avaliação de qualidade metodológica de cada artigo de acordo com critérios de *Downs and Black* (22). Esses critérios constituem uma lista de 27 questões que avaliam presença de viés, fatores confundidores, poder e validade externa dos estudos. Este item será realizado por dois revisores de maneira independente. Discordâncias e dúvidas serão supridas por um terceiro revisor.
9. Extração dos dados dos artigos conforme protocolo e banco de dados pré-definidos no item 3. Este item também será realizado por dois revisores independentes.
10. Proceder à análise estatística do banco de dados.
11. Descrever os resultados e escrever a dissertação.

Resultados Parciais:

Através da busca de artigos nas bases de dados PUBMED e LILACS encontrou-se um total de 62 artigos (PUBMED) e 07 artigos (LILACS) para leitura do texto completo, revisão dos critérios de inclusão e exclusão, aplicação da avaliação de qualidade e extração dos dados para aplicação do método estatístico (metanálise). Os motivos de exclusão dos artigos foram: temas não relacionados à associação entre anticardiolipinas e preeclâmpsia, pesquisas em animais, revisões, guidelines ou opinião de especialistas e relatos de casos sobre a referida associação. O número final de 62 e 07 artigos foi resultado do cruzamento entre todos os artigos selecionados em cada um dos unitermos. Este procedimento finalizou o item 6 de *Material e Métodos*.

Busca na base de dados PUBMED (artigos publicados de 1953 até 06 de março de 2009)

Unitermo	No. encontrados	Excluídos	Selecionados
1.1	6223	6212	11
1.2	1948	1947	1
1.3	4196	4146	50
1.4	6313	6282	31
1.5	621	617	4
1.6	22385	22347	38
1.7	20285	20260	25

Busca na base de dados LILACS (artigos publicados de 1981 até 20 de março de 2009)

Unitermo	No. encontrados	Excluídos	Selecionados
1.1	261	261	0
1.2	13	13	0
1.3	112	108	4
1.4	229	226	3
1.5	0	0	0
1.6	1000	993	7
1.7	819	812	7

Exemplos de motivos para exclusão dos artigos -PUBMED

UNITERMO	TOTAL EXC.	TEMA NÃO RELAC.	ANIMAIS/exp	REVIS/GUID/OPI	RELATO DE CASO
1.1	6212	6181	0	20	11
1.2	1947	1947	0	0	0
1.3	4146	4133	1	10	2

Referências Bibliográficas

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHHM, 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* 2006; 4: 295–306.
2. Fialová L, Kalousová M, Soukupová J, Malbohan I, Madar J, Frisová V, Stípek S, Zima T. Markers of inflammation in preeclampsia. *Prague Med Rep*. 2004;105(3):301-10.
3. Ganzevoort W, Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H, Petra-Investigators FT. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(4):433-45.
4. Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Barrios-Prieto E, Salazar-Exaire JD. IgM antiphospholipical antibodies in preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir*. 2003;71(6):449-54.
5. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(2):294-300.
6. Valdés-Macho E, Cabiedes J, Villa AR, Cabral AR, Alarcón-Segovia D. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Med Res*. 2002;33(5):460-5.
7. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, Lindheimer MD, Klebanoff M, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):825-32.
8. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. : *Thromb Res*. 2000 ;100(4):363-5.
9. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):29-34.
10. Nestorowicz B, Ostanek L, Ronin-Walknowska E, Fiedorowicz-Fabrycy I, Skoczowska M, Czajkowska E, Fischer K. Antiphospholipid antibodies in high-risk pregnancy. *Ginekol Pol*. 2000;71(6):500-8.
11. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Cortés-Llamas V, Salazar-Páramo M. Anticardiolipin antibodies and the severity of preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(3):168-71.
12. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340(1):9-13.
13. Taylor RN, de Groot CJ, Cho YK, Lim KH. Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. : *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16(1):17-31.
14. D'Anna R, Scilipoti A, Leonardi J, Scuderi M, Jasonni VM, Leonardi R. Anticardiolipin antibodies in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(3):135-7.
15. Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(2):81-5.
16. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4 Pt 1):555-9.
17. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):541-5.
18. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-91.
19. Castro AA, Saconato H, Guidugli F, Clark OAC. Curso de revisão sistemática e metanálise [Online]. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP; 2002. Disponível em: URL: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>.
20. Haynes B. Conducting Systematic Reviews in Clinical Epidemiology: how to do clinical practice research.
21. Egger M, Smith GD, Altman GD. Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context, 2nd ed, BMJ 2001.
22. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377–384.