

# COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS CAUSADAS PELA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAAF)

Amanda Corrêa Freitas<sup>1</sup>; Natália Prearo Moço<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Biomédica – FITL/AEMS, <sup>2</sup> Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB/UNESP, biomédica pelo Instituto de Biociências de Botucatu – IBB/UNESP, endereço atual – docente do Centro Universitário UniLaSalle/Lucas

\*autora correspondente: na\_prearo@hotmail.com

## RESUMO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é uma doença hematológica autoimune sistêmica rara com fisiopatologia desconhecida, cujo diagnóstico é realizado com grande investigação clínica e exames laboratoriais onde é realizada a procura dos anticorpos que estão ligados a síndrome. Alguns desses anticorpos são: anticorpos antifosfolípidos (aPLs), assim como anticoagulante lúpico além de anticardiolipina e glicoproteína I anti-beta 2 (beta2-gpI). A SAAF pode ser classificada de duas formas sendo em primária, quando não existe uma outra doença autoimune subjacente e secundária, quando há presença de uma segunda ou mais doenças autoimunes subjacentes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), anemia hemolítica autoimune e doença tireoidiana autoimune. As complicações gestacionais causadas pela SAAF são seguidas principalmente de ocorrências como abortos espontâneos, mortes fetais e partos prematuros, onde ambos podem estar presentes em mais de uma gestação, sendo esse um dos sinais da possibilidade da presença da doença. O tratamento obstétrico é feito com um longo monitoramento clínico e laboratorial das gestantes e do feto, alguns medicamentos podem ser inseridos ao tratamento dependendo da classificação da síndrome, no entanto o tratamento citado é unicamente para diminuir os sintomas e sinais da doença e essencialmente como uma maneira de tentar prolongar a gestação do feto.

**PALAVRAS-CHAVES:** anti-beta 2 glicoproteína 1, antiphospholipid syndrome, LES, aborto espontâneo e heparina.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é uma doença hematológica autoimune sistêmica caracterizada pela presença de um estado hipercoagulável associado à trombose vascular e/ou morbimortalidade obstétrica relacionada à ocorrência de aborto espontâneo, morte fetal ou parto prematuro. Nos critérios de classificação da SAAF utiliza-se a

detecção de anticorpos antifosfolípidos (aPLs, do inglês antiphospholipid antibodies), tais como anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-beta 2 glicoproteína 1 (aβ2GP1) (KILLIAN; MENS, 2022; PETRI, 2020). Quando não há outra doença autoimune subjacente, a síndrome é definida como SAAF primária, caso contrário, quando coexistem outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), anemia hemolítica autoimune, artrite

reumatoide, esclerose sistêmica, doença tireoidiana autoimune, entre outras, a síndrome é denominada SAAF secundária ou associada (REIG et al., 2022). A SAAF secundária tem sido associada a doenças infecciosas que desencadeiam a produção de aPLs capazes de induzir algumas manifestações clínicas, como a disfunção de múltiplos órgãos causados por trombozes de pequenos vasos, condição denominada de síndrome antifosfolípide catastrófica (DIAS et al., 2022).

Em termos clínicos, a SAAF obstétrica pode apresentar dois diferentes padrões, síndrome apenas com morbidade relacionada à gestação ou combinada com outras manifestações clínicas vasculares. A trombose venosa profunda (TVP) e a perda fetal precoce são as manifestações vasculares e obstétricas mais comuns. A morbidade relacionada à gestação em pacientes com SAAF é caracterizada por uma ou mais mortes inexplicáveis de feto morfológicamente normal na 10<sup>a</sup> semana de gestação ou após a 34<sup>a</sup> semana; um ou mais nascimentos prematuros de recém-nascido morfológicamente normal antes da 10<sup>a</sup> semana de gestação em decorrência de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave; ou três ou mais perdas fetais espontâneas consecutivas inexplicáveis (FIERRO et al., 2021).

A conduta clínica de pacientes com SAAF obstétrica inclui medidas não farmacológicas, tais como o rigoroso controle clínico e laboratorial e o monitoramento ecográfico do crescimento fetal e da circulação utero-placentária. Pacientes com história de SAAF com manifestações unicamente obstétricas podem ser tratadas, no caso de nova gestação, com aspirina em dose baixa (ADB) (75-100 mg/dia) associada a heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses profiláticas até 6 semanas após o parto. Entretanto, gestantes com SAAF e história de

eventos trombóticos requerem terapia antitrombótica durante toda a gestação e no puerpério, com a combinação de ADB e dose anticoagulante plena de heparina (HNF ou HBPM). Após o término do ciclo gravídico-puerperal, pacientes que apresentaram SAAF gestacional, mesmo sem antecedentes de trombose, permanecem sob risco aumentado de eventos trombóticos, recomendando-se, nessas circunstâncias, além do controle dos fatores de risco clássicos para trombose, a profilaxia primária com ADB por prazo indeterminado (FUNKE et al., 2017).

O objetivo principal do estudo é apresentar as complicações gestacionais causadas pela síndrome do anticorpo antifosfolípide. Dentre os objetivos específicos destacam-se dados de aspectos epidemiológicos da doença; análise do cenário atual acerca da fisiopatologia autoimune da síndrome; descrição das complicações materno-fetais decorrentes da doença e avaliação das condutas clínicas disponíveis em casos de SAAF diagnosticada em gestantes.

Elaborou-se uma revisão de literatura do tipo narrativa, com base em artigos científicos nacionais e internacionais publicados em português e língua inglesa, que se encontram indexados em plataformas de banco de dados online como a Scientific Electronic Library Online (Scielo) e U.S. National Library of Medicine (Pubmed). Foram utilizados para a pesquisa descritores como SAAF, Antiphospholipid Syndrome e aborto espontâneo, sendo priorizada a inclusão de artigos recentes, em especial aqueles publicados entre os anos de 2010 e 2023.

## 2 SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

### 2.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da doença

Em 1983, descreve-se a ocorrência

de uma síndrome na qual as pacientes apresentavam trombozes arteriais e venosas, acidentes vasculares cerebrais e distúrbios obstétricos, estando associada a presença de um anticorpo antilipídico denominado anticoagulante lúpico (LAC, do inglês *lupus anticoagulant*). Durante os últimos 40 anos, associa-se o LAC a anticorpos antifosfatidilserina/protrombina (anti-PS/PT) e uma variedade de outros autoanticorpos dirigidos contra complexos de fosfolipídios,  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2-GPI) e outras proteínas de ligação aos fosfolipídios são identificados. Sendo assim, o LAC e outros autoanticorpos que se ligam a proteínas ligadoras de fosfolipídios passam a ser designados como anticorpos antifosfolípides (APLs) e contribuem para as características patológicas distintas da síndrome antifosfolípide (GREEN, 2021).

Em 1999, desenvolve-se um conjunto de critérios com o objetivo de facilitar e padronizar as pesquisas relacionadas com a síndrome, a partir do momento em que fica clara a ligação de trombose vascular e morbidade gestacional com a SAAF. Tais critérios, denominados critérios de Sapporo, são atualizados e o nome é modificado para critérios de Sydney (2006). Isto permite maior utilização dos critérios para diagnósticos clínicos da síndrome (VANDEVELDE; DEVREESE, 2022).

Em um estudo realizado por Costa (2019), é evidenciado um perfil epidemiológico no qual 93,9% dos portadores de SAAF são do sexo feminino. Neste perfil, são observados óbitos de fetos com mais de 10 semanas de idade gestacional, morfologicamente normais em 62,16% das gestações, assim como abortos espontâneos em 18,92% das mulheres grávidas portadoras da síndrome. Nota-se ainda, uma incidência de 18,92% de partos prematuros com menos de 34 semanas, associados à pré-eclâmpsia e insuficiência placentária. Sendo considerada rara por

possuir incidência estimada de 5 casos por 100.000 pessoas por ano.

Em 2004, cerca de cem pacientes com SAAF secundária associadas a infecções são analisados e observa-se que dentre os locais de infecções são localizadas 18% na pele, 10% no trato urinário e 9% no trato respiratório superior, além de 6% de casos de sepse. Os agentes etiológicos mais associados são HIV (17% dos casos), vírus varicela-zoster (15%) e vírus da hepatite C (13%) (DIAZ et al., 2022). A manifestação clínica mais comum e que mais gera morbimortalidade na síndrome é a trombose venosa e arterial. O tromboembolismo venoso está presente em cerca de 55% dos pacientes, sendo caracterizado, principalmente, pela trombose venosa profunda (TVP) e pelo tromboembolismo pulmonar (TEP), já as manifestações trombóticas arteriais mais comuns são o acidente vascular encefálico (AVE) e o ataque isquêmico transitório (AIT), acometendo cerca de 50% dos pacientes com SAAF (SILVA; CARVALHO, 2014).

## 2.2 Anticorpos antifosfolípídios e patogênese da doença

Nos critérios de Sydney para classificação da SAAF são listados três anticorpos antifosfolípides principais, que são anticoagulante lúpico, anticardiolipina e  $\alpha\beta$ 2GPI. O anticoagulante lúpico (LAC) é considerado o mais importante, pois está mais associado a eventos trombóticos e desfechos adversos da gestação. De modo geral, os perfis aPL dos pacientes com SAAF são definidos em três formas. A primeira delas é conhecida como positivo único, quando há apenas um positivo aPL isolado. Quando há positivo duplo tem-se um positivo aCL e  $\alpha\beta$ 2GPI com LAC negativo e, por fim, no triplo positivo os três antifosfolípide principais se encontram positivos. A tripla positividade geralmente está associada a alto risco de eventos trombóticos iniciais e

recorrentes, além de maior risco para um efeito adverso na gestação (DIAZ et al., 2022).

A detecção de aCL e a $\beta$ 2GPI baseia-se no mesmo princípio de imunoensaio no qual um antígeno é revestido em uma fase sólida à qual o anticorpo do plasma ou do soro pode se ligar, se presente, os reagentes contêm anticorpos IgG ou IgM humanos ligados a um conjugado que pode se ligar à parte Fc dos anticorpos do paciente na fase sólida onde consequentemente, pela conversão de um substrato através do conjugado, ocorrerá uma reação podendo ser cor, quimioluminescente ou fluorescente, que é medida por um detector. De acordo com a International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), a determinação de anticoagulante lúpico deve ser realizada com uma bateria de ensaios de triagem onde deve ser usado um reagente com baixa concentração de fosfolípide, com a realização do teste de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o tempo de veneno de víbora de Russel diluído, que serve tanto como etapa de triagem como confirmatória. Para a determinação dos outros anticorpos são utilizados ensaios de ELISA (PETRI, 2020).

A formação da a $\beta$ 2GPI ainda não está elucidada, porém sabe-se que ela está fortemente ligada a morbidade gestacional em pacientes com SAAF uma vez que o aPL em tripla positividade promove efeitos antiangiogênicos, ativação do sistema complemento causando reações inflamatórias e lesões placentárias e inibição da proliferação e migração de trofoblastos na placenta. O  $\beta$ 2GP1 é sintetizado principalmente em hepatócitos, mas pode ser encontrado em células endoteliais humanas, neurônios, placenta e células imunes como monócitos, linfócitos e macrófagos, e é expresso em várias condições patológicas, além disso, o  $\beta$ 2GP1 interage com diferentes moléculas envolvidas na

coagulação e vias imunológicas (FIERRO et al., 2021; CHATURVEDI; BRODSKY; McCRAE, 2017).

Os mecanismos patogênicos exatos relacionados a SAAF ainda não estão totalmente elucidados, mas várias ligações entre a coagulação e autoimunidade são descritas, como o aPL que causa interferência direta com os sistemas anticoagulantes endógenos; a inibição da fibrinólise estimulada por  $\beta$ 2GPI por autoanticorpos anti- $\beta$ 2GPI; a ativação dependente de anticorpos a $\beta$ 2GPI da via clássica do complemento nas manifestações trombóticas e também das vias alternativas na sua forma catastrófica, devido a mutações germinativas integrativas nos genes reguladores do complemento. Adicionalmente, há evidências da ativação mediada por autoanticorpos de células endoteliais, de plaquetas e monócito, além da liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) por neutrófilos ativados e o envolvimento do receptor endotelial da proteína C (EPCR)-ácido lisobisfosfatídico (LBPA) por aPL (KILLIAN; MENS, 2022; REIG et al., 2022).

De modo geral, acredita-se que a presença de anticorpos antifosfolípidos é considerada como primeiro gatilho, o que resulta na ativação das vias inflamatórias e da cascata de coagulação. Na presença de outro gatilho pró-coagulante desenvolve-se o segundo gatilho para patogênese da doença. Nesse contexto, a expressão de um fator tecidual (FT) em células endoteliais e imunes inatas, a ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a liberação de citocinas pró-inflamatórias, a ativação plaquetária, a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) intracelulares e a indução da cascata do complemento são alguns dos eventos moleculares mais estudados para explicar o desenvolvimento da síndrome (KILLIAN; MENS, 2022; REIG et al., 2022).

### 2.3 Diagnóstico clínico e critérios laboratoriais

Os critérios laboratoriais no contexto da SAAF são desenvolvidos primeiramente com o intuito de auxílio nas pesquisas envolvendo a doença, mas com o tempo se tornam essenciais para o diagnóstico clínico. Os critérios clínicos mais observados são trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos confirmada; morbidade gestacional, com uma ou mais ocorrências inexplicadas de morte de feto morfologicamente normal na ou após a 10<sup>a</sup> semana de gestação, confirmada por ultrassom ou exame do feto; um ou mais nascimentos prematuros antes da 34<sup>a</sup> semana de gestação de neonato morfologicamente normal devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas (FUNKE et al., 2017).

Os critérios laboratoriais mais comumente utilizados para diagnóstico de SAAF incluem detecção plasmática de anticoagulante lúpico em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo; detecção plasmática de anticardiolipina (IgG e/ou IgM) em título médio ou alto (> 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99), também em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo; detecção plasmática de anticorpo a  $\beta$ 2GPI do isotipo IgG e/ou IgM (títulos acima do percentil 99), seguindo o mesmo intervalo dos outros. Embora todos os três anticorpos sejam importantes no diagnóstico, é importante ressaltar que em alguns casos podem ser encontrados somente um dos três estarem positivados (FEMINA, 2021).

## 3 SAAF NA PACIENTE GESTANTE

### 3.1 Fisiopatologia das complicações da SAAF na gestação

Estudos histológicos constata-

mento do remodelamento da artéria espiral por falha nos trofoblastos, inflamação da decídua e deposição de produtos da divisão do complemento são as características mais comuns nas placentas de mulheres com SAAF. Tais manifestações patológicas sugerem o papel de fatores trombóticos, antiangiogênicos e inflamatórios no processo fisiopatológico da doença. Adicionalmente, é demonstrado que os aPLs têm um efeito embriotóxico direto, afetando tanto o embrião quanto o útero, o que resulta em prejuízo na implantação ou no crescimento embrionário. Os aPLs exibem esta embriotoxicidade por ação em diferentes alvos celulares, tais como células imunes inatas células endoteliais e células trofoblásticas (REIG et al., 2022; ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017).

As manifestações clínicas da SAAF obstétrica, como aborto espontâneo, perda fetal e insuficiência placentária podem ocorrer em resposta à ação dos aPLs em qualquer um dos tecidos relacionados, já que o efeito do aPL nas células imunes ou endoteliais leva à coagulação do sangue e à diminuição da angiogênese. A falha no remodelamento das artérias espirais ocasiona a interrupção do fluxo sanguíneo materno para a placenta, com lesão hipóxica/isquêmica, o que culmina em entrega inadequada de oxigênio e nutrientes ao feto e/ou fluxo sanguíneo de alta velocidade que pode danificar a placenta. Os aPLs podem reduzir a proliferação e invasão de trofoblastos extravilosos tanto in vitro quanto in vivo, o que pode conduzir a produção dos potentes fatores antiangiogênicos tirosina quinase-1 solúvel FMS-like (sFlt1, que também é conhecido como receptor solúvel de VEGF 1) e endoglina solúvel (sEng). O sFlt1 sequestra fatores pró-angiogênicos como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário (PIGF), impedindo sua ligação aos receptores VEGF

de trofoblastos e células endoteliais, e antagonizando suas ações pró-angiogênicas. Na circulação materna, o excesso de sFlt1 produz uma deficiência de fatores angiogênicos necessários para a homeostase vascular endotelial levando a manifestações clínicas de pré-eclâmpsia (REIG et al., 2022; ABRAHAMS; CHAMLEY; SALMON, 2017).

Em estudo realizado por Scambi e colaboradores (2019), realiza-se uma análise dos níveis plasmáticos de C5a e do complexo terminal do complemento C5b-9 em sessenta pacientes com SAAF (quarenta e três não gestantes e dezesseis gestantes) e dezesseis mulheres saudáveis (oito não gestantes e oito gestantes). As pacientes são classificadas de acordo com a morbidade trombótica e/ou gestacional, além de que as gestantes são classificadas com base no prognóstico da gestação em favoráveis ou desfavoráveis. Os resultados do estudo demonstram que os níveis de C5a em pacientes com manifestações trombóticas sem história de morbidade gestacional são semelhantes aos de mulheres saudáveis. Por outro lado, os níveis de C5a são significativamente mais elevados em pacientes com manifestações trombóticas e história de morbidade gestacional em comparação com mulheres saudáveis. Além disso, os níveis de C5a em pacientes com manifestações obstétricas, mas prognóstico favorável, não são diferentes dos níveis de controles. Já os níveis de C5a em gestantes com prognóstico desfavorável são maiores do que em mulheres controles e os níveis do complexo terminal do complemento C5b-9 e das proteínas reguladoras do complemento (CD46, CD55 e C59) são analisados na SAAF e seus controles (SCAMBI et al., 2019). Em pacientes com SAAF, há aumento dos níveis de C5b-9 e redução da expressão de CD59, enquanto em pacientes grávidas com prognóstico desfavorável, são observados níveis aumentados de C5b-9 e níveis reduzidos

de CD55. De acordo com tais observações é provável que uma expressão reduzida das proteínas reguladoras do complemento possa promover uma hiperativação do sistema complemento e a subsequente indução de inflamação, trombose e dano tecidual (DIAZ et al., 2022; SCAMBI et al., 2019).

São também analisados os efeitos das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs, do inglês neutrophil extracellular traps) sobre a ativação de células endoteliais da veia umbilical humana e trofoblastos. De acordo com estudo recente publicado por Lu e colaboradores (2020), são encontrados níveis aumentados de mieloperoxidase (MPO), DNA livre de células, complexo MPO-DNA e elastase neutrofílica (NE) no soro de 22 pacientes com SAAF obstétrica em comparação com controles. Com isso, verifica-se que os neutrófilos de pacientes com SAAF liberam espontaneamente mais NETs do que seus pares, e esse efeito é atribuído aos anticorpos antifosfolípidos dos pacientes com SAAF porque a incubação de neutrófilos de mulheres saudáveis com anticorpos antifosfolípidos induz uma liberação aumentada de NETs secundária ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) dependentes de NADPH oxidase. Os principais efeitos da ativação de neutrófilos pelos aPLs são quimiotaxia, liberação de NETs, aumento da capacidade fagocítica, aumento da concentração intracelular de cálcio, degranulação, infiltração decidual de neutrófilos, aumento da expressão de TF e aumento da geração de ROS (DIAZ et al., 2022; LU et al., 2020).

### 3.2 Principais complicações gestacionais decorrentes da SAAF

As complicações obstétricas mais encontradas são abortos recorrentes inexplicáveis com idade gestacional abaixo de dez semanas; morte de feto morfológicamente normal; nascimento

prematureo com idade gestacional abaixo de 34 semanas devido a pré-eclâmpsia; eclâmpsia, complicação grave de pressão arterial elevada durante a gravidez (síndrome HELLP) ou restrição de crescimento intrauterina (RCIU). A morbidade gestacional, além de ser uma das maiores complicações da síndrome, também auxilia na identificação da mesma, uma vez que a SAAF é a causa mais prevalente encontrada em pacientes com aborto espontâneo de repetição (AER), alcançando um patamar de 15-20% dos casos. Com isso, após três casos recontes de perda fetal já podem ser iniciados os rastreios para procura da SAAF. Em relação aos eventos obstétricos, os aPLs complexados a  $\beta$ 2GPI, levam a diversos mecanismos, como indução de processos inflamatórios, insuficiência placentária, interferência nos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, formação de trombos por ativação do complemento e ativação dos neutrófilos, má-placentação, lesão nas células trofoblásticas, dentre outros (SANTOS, 2022; BARROS et al., 2021).

O risco de trombose durante a gestação vai depender se é uma SAAF primária ou secundária, já que em caso de SAAF primária o risco anual de trombose pode ser inferior a 1%, das fases da gestação e até mesmo do método de parto. Em uma SAAF secundária por LES é apresentado que cerca de 40% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam anticorpos antifosfolípide, mas menos de 40% deles apresentam eventos trombóticos, no entanto, a síndrome antifosfolípide trombótica é considerada um importante fator prognóstico adverso em pacientes com lúpus, onde o título e o isotipo são importantes: a aCL IgG está mais fortemente associada a eventos clínicos do que a aCL IgM, e o risco de trombose aumenta com títulos mais altos (> 40 U). Imunoglobulina A aCL e baixos títulos de aCL IgG e IgM estão menos frequentemente associados a compli-

cações (LEE; JUN; LEE, 2021; PRIMA et al., 2011).

A gestação também pode desencadear a forma mais grave da síndrome, a SAAF catastrófica, caracterizada por trombose multiórgão, muitas vezes na microvasculatura, com ocorrência dentro de uma única semana. Em cerca de 10% dos casos a gestação é o fator desencadeante, sendo que metade dos casos ocorrem durante a gravidez e metade depois. A mortalidade materna e a perinatal são altas em uma série de casos, em torno de cinquenta por cento. Curiosamente, o aPL atravessa a placenta e os recém-nascidos de mães com SAAF podem testar positivo para esses anticorpos. Felizmente, isso não parece causar trombose nos bebês. Distúrbios do neurodesenvolvimento são observados, mas não está claro se há um risco aumentado, muito menos uma relação causal (KILLIAN; MENS, 2022).

Em relação à morbidade gestacional, há três tipos listados nos critérios de classificação da síndrome antifosfolípide. O primeiro é o aborto espontâneo precoce recorrente, dentro da população obstétrica geral, cerca de 10-15% das gestações terminam em perda precoce, em que 1-2% das mulheres têm aborto espontâneo precoce recorrente e não tem causa conhecida. Perdas tardias (morte fetal) ocorrem em 1-2% na população obstétrica geral. A frequência de aborto espontâneo precoce (< 10 semanas de gestação) ou morte fetal tardia na SAAF obstétrica não tratada é desconhecida, já a frequência de nascidos vivos é de 70-80% em ensaios de SAAF obstétrica tratada. A pré-eclâmpsia grave pode acontecer idiopaticamente e, particularmente, no LES é problemática, pois o lúpus ativo e a doença renal também podem contribuir para a pré-eclâmpsia grave (PETRI, 2020).

### 3.3 Conduta terapêutica da gestante com SAAF

Todos os tratamentos devem ser

realizados com o apoio de um acompanhamento clínico e laboratorial, além do monitoramento fetal durante a gestação por uma equipe multidisciplinar. Qualquer decisão terapêutica em pacientes com SAAF deve levar em consideração o risco de recorrência de trombose e os riscos decorrentes do tratamento anticoagulante. De forma geral, recomenda-se a estratificação do risco de trombose pela identificação dos fatores de risco cardiovascular como o tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, da presença ou não de doença autoimune associada (por exemplo, LES) e da configuração ou não de um perfil de aPL de alto risco, que inclui positividade do LA, positividade tripla, isto é, presença concomitante de LA, aCL e a $\beta$ 2GPI e níveis altos e persistentes de aCL em pacientes com LES. Fatores que podem aumentar o risco de complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante incluem o uso associado de aspirina (especialmente se > 100 mg/dia), idade > 75 anos, hemorragia grave prévia, polifarmácia, câncer e alterações de substância branca cerebral (leucoaraiose) (FUNKE et al., 2017).

Atualmente, apesar das evidências limitadas, o padrão-ouro do tratamento é a aspirina em baixas doses (LDA) pré-concepcional (100 mg/dia via oral) combinado com HBPM em doses profiláticas (0,4-0,6 mg/kg/dia; 4000-6000 UI/dia) a partir do momento do teste de gravidez positivo. Em pacientes com eventos trombóticos prévios, trombofilaxia secundária com doses completas não fracionadas ou HBPM ou terapia anti-vitamina K devem ser administradas, este último deve ser evitado entre as semanas 5 e 12 de gestação. Também é recomendada a suplementação de ácido fólico por pelo menos um mês antes da concepção e durante toda a gestação, além da administração de cálcio e vitamina D na gestação e no puerpério, particularmente em gestantes

magras ou quando estão sendo administradas heparina e prednisona. Em casos de imobilidade, naqueles com evento trombótico passado ou atual ou mesmo, em geral, o uso de meias de compressão pode reduzir o risco trombótico, juntamente com o padrão de cuidados (REIG et al., 2022).

Como não há estudos focados em pacientes com SAAF com LES, o manejo da SAAF no LES deve estar de acordo com o tratamento da SAAF primária. Todas as pacientes com doença reumática e musculoesquelética, incluindo LES, devem ser rastreadas para anticorpos antifosfolípidos no diagnóstico ou antes ou no início da gravidez. Em uma metanálise publicada por Laurent Arnaud e colaboradores (2014), a análise de subgrupo de pacientes positivos para AAF com antecedentes de LES revela um efeito protetor significativo da LDA, no entanto, considerando o risco-benefício da LDA, não está claro se ela deve ser aplicada a todos os pacientes com LES AAF positivos (ARNAUD et al., 2014).

Nas diretrizes atuais, pacientes com LES positivos para AAF, a LDA é recomendada, especialmente em pacientes com perfil de AAF de alto risco em que se têm títulos médios/altos persistentemente positivos ou positividade múltipla e/ou com outros fatores ateroscleróticos/trombofílicos. As opções de tratamento anteparto podem incluir ausência de tratamento, LDA isolada ou LDA e uma dose profilática de HBPM, já que a LDA pré-concepcional aumenta a probabilidade de gravidez, implantação embrionária e bons resultados fetais. No pós-parto, as diretrizes sugerem que pacientes com história de três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da décima semana de gestação ou um ou mais óbitos fetais após a décima semana de gestação sejam tratadas com LDA e dose profilática de HBPM por seis semanas após o parto, independentemente da via de parto. Recomenda-se

que pacientes com parto prematuro devido à insuficiência placentária recebam AD por 6 semanas após o parto vaginal e uma combinação de AD e dose profilática de HBPM por 6 semanas após o parto cesáreo (LEE; JUN; LEE, 2021).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fisiopatologia da SAAF obstétrica mesmo após anos de diversas pesquisas ainda não foi completamente elucidada. Trata-se de uma doença rara e complexa que envolve diversas atividades celulares, além de poder estar associada a outras doenças autoimunes. Porém, o conhecimento acerca dos principais anticorpos presentes da síndrome, incluindo anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-beta 2 glicoproteínas 1, é possível ter uma breve noção de como ocorrem os principais sinais e sintomas da doença, e principalmente, compreender como ocorrem as principais complicações gestacionais. Sendo assim, é possível analisar os casos de SAAF tanto de maneira clínica como laboratorial e, com o auxílio de uma equipe interdisciplinar, pode-se chegar a melhor conduta clínica possível para se administrar um tratamento profilático que possa auxiliar no avanço das gestações de mulheres com a SAAF. No entanto, deve-se ressaltar que cada tratamento deve ser acompanhado e tratado com diagnóstico clínico e laboratorial individual para melhor eficácia, levando em consideração qualquer fator de risco encontrado, como hipertensão, diabetes, recorrência de trombose e obesidade, além de possibilidade de ser uma SAAF primária ou secundária e a positividade tripla de aPLs.

#### REFERÊNCIAS

ABRAHAMS, V. M.; CHAMLEY, L. W.; SALMON, J. E. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Arthritis &*

*Rheumatology*, v. 9, n. 69, p. 1710-1721, set. 2017.

ARNAUD, L. et al. Eficácia da aspirina na prevenção primária de trombose em pacientes com anticorpos antifosfolípidos: uma metanálise internacional e colaborativa. *Autoimmunity Reviews*. v. 13, n.3, p.281-291, mar. 2014.

BARROS, V. I. P. V. L. et al. Síndrome Antifosfolípide obstétrica. *Feminina*. v. 6, n. 49, p. 359-366, 2021.

CHATURVEDI, S. M. D.; MMCRAE, K. R. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Review*, v. 6, p. 406-417, nov. 2017.

DIAZ, R. A. et al. Risk of thrombosis, pregnancy morbidity or death in antiphospholipid syndrome: a perspective from the blood coagulation system. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 9, 2022.

FIERRO, J. J. et al. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *American Journal of Reproduction Immunology*, v. 87, n. 1, p. 1-11, 2021.

FRANÇA, M. F.; LINS, S. R. O. Complicações obstétricas em mulheres trombofílicas com presença do anticorpo antifosfolípide. *Brazilian Journal of Development*, v.6, n.12, p. 94682-94694, 2020.

FUNKE, A. et al. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*. v. 2, n. 16, p. 140-149, 2017.

GREEN, D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 7, n. 122, p. 1085-1095, nov. 2021.

KILLIAN, M.; MENS, T. E. Risk of thrombosis, pregnancy morbidity or death in antiphospholipid syndrome. *Frontiers Cardiovascular Medicine*, v. 1, n. 9, mar, 2022.

LEE, E. E.; JUN, J. K.; LEE, E. B. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *Journal of Korean Medical Science*, v. 36, n. 24, nov. 2021.

LU, Y. et al. Antiphospholipid antibody-activated NETs exacerbate trophoblast and endothelial cell injury in obstetric antiphospholipid syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. v. 12, n. 24, p. 6690-6703, jun. 2020.

PETRI, M. Antiphospholipid Syndrome. Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore. nov, 2020.

PRIMA, F. A. et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*. v. 2, n. 5, p. 41-53, 2011.

REIG, J. A. et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A

Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. Barcelona, v. 11, n. 675, jan. 2022.

SANTOS, M. F.D. Síndrome Antifosfolípide Obstétrica e métodos de diagnósticos na prevenção de abortamentos de repetição - Uma revisão Integrativa. 2022. 51 f. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

SCAMBI, C. et al. Complement activation in the plasma and placentas of women with different subsets of antiphospholipid syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*. v. 6, n. 82, p.13185, set. 2019.

SILVA, F. S.; CARVALHO, J. F. Intensidade da anticoagulação no tratamento da trombose na síndrome antifosfolípide: meta-análise. *Revista Brasileira de Reumatologia*. Salvador, v.55, n. 2, p.159-166, ago. 2014.

VANDEVELDE, A.; DEVREESE, K. M. J. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 8, p. 2164, 2022.