



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ELISABETE DE JESUS DA SILVA

***Desfechos obstétricos adversos associados à Síndrome
Antifosfolípídica: estado da arte***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

ABRIL/2024

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Desfechos obstétricos adversos associados à Síndrome
Antifosfolipídica: estado da arte***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ELISABETE DE JESUS DA SILVA¹

ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA²

ANABELA MOTA PINTO³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(elisabete.s00@hotmail.com)

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(ana.areia@uc.pt)

³Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(apinto@uc.pt)

ABRIL/2024

Índice

Lista de Abreviaturas	1
Lista de Tabelas	2
Lista de Figuras	2
Resumo	3
Abstract	5
1. Introdução.....	7
2. Materiais e Métodos.....	9
3. Discussão	10
3.1. Critérios de Classificação de Síndrome Antifosfolipídica.....	10
3.1.1. Critérios de Sydney.....	10
3.1.2. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia e da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia de 2023	12
3.2. Outras manifestações da Síndrome Antifosfolipídica	13
3.3. Fisiopatologia da Síndrome Antifosfolipídica Obstétrica.....	16
3.4. Desfechos obstétricos adversos associados à Síndrome Antifosfolipídica.....	19
3.5. Preditores de desfechos obstétricos adversos na Síndrome Antifosfolipídica	21
3.6. Implicações no planeamento familiar e na vigilância obstétrica	23
3.7. Tratamento/profilaxia de eventos obstétricos adversos.....	25
4. Conclusão.....	30
Agradecimentos	32
Referências Bibliográficas	33

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
aCL	Anticorpo anticardiolipina
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
aFL	Anticorpos antifosfolípídeos
AL	Anticoagulante lúpico
Anti- β_2 -GPI	Anticorpo anti-beta2-glicoproteína I
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EULAR	Aliança Europeia de Associações de Reumatologia
FT	Fator tecidual
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparina Não Fracionada
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IVIg	Imunoglobulina Intravenosa
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mi-R	Micro-RNA
PPT	Parto pré-termo
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
RNA	Ácido Ribonucleico
RR	Razão de Risco
SAF	Síndrome Antifosfolípídica
sFlt-1	Recetor 1 do VEGF solúvel
TLR	Recetores <i>Toll-Like</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
β_2 -GPI	Beta2-glicoproteína I

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de Classificação de Síndrome Antifosfolipídica

Tabela 2 – Principais recomendações para a gestão clínica de mulheres com Síndrome Antifosfolipídica

Lista de Figuras

Figura 1 – Outras manifestações clínicas e laboratoriais da Síndrome Antifosfolipídica

Figura 2 – Fisiopatologia, Histologia e Clínica da Síndrome Antifosfolipídica Obstétrica

Resumo

A Síndrome Antifosfolipídica é uma patologia sistêmica autoimune caracterizada por eventos trombóticos recorrentes e/ou complicações obstétricas que decorrem na presença de anticorpos antifosfolipídeos. É uma condição rara, com incidência e prevalência estimadas de 1-2 e 40-50 casos por 100000 pessoas, respetivamente, e com taxa de mortalidade de 50-80%.

Com este artigo de revisão pretende-se descrever o papel dos anticorpos antifosfolipídeos na fisiopatologia da Síndrome Antifosfolipídica em mulheres em idade fértil, atendendo aos principais desfechos obstétricos associados, bem como, as implicações do diagnóstico no planeamento familiar e vigilância obstétrica e o tratamento ou profilaxia disponível e mais atual. Realizámos uma pesquisa não sistemática da literatura sobre o tema, seleccionando os estudos de acordo com critérios de inclusão e exclusão restritos, de modo a eleger as publicações mais adequadas.

Múltiplos mecanismos contribuem para a fisiopatologia da Síndrome Antifosfolipídica obstétrica com destaque para a menor viabilidade dos trofoblastos, diminuição da adesão trofoblástica à mucosa uterina, distúrbio da remodelação das artérias espiraladas uterinas, síntese diminuída de fatores de crescimento, ativação do complemento e células leucocitárias que contribuem para um ambiente pró-inflamatório e pró-coagulante, redução da atividade anticoagulante da anexina V, aumento da produção de vesículas extracelulares e a presença de ácidos ribonucleicos não codificantes. Estes processos decorrem na presença de anticorpos antifosfolipídeos e culminam na disfunção, má perfusão, inflamação e no desenvolvimento precário da placenta.

Os desfechos obstétricos adversos mais frequentemente descritos incluem abortos espontâneos de repetição, prematuridade, morte fetal e neonatal, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e baixo peso ao nascimento. Na literatura, encontram-se relatados alguns fatores preditores de prognóstico obstétrico desfavorável, como a dupla ou tripla positividade para anticorpos antifosfolipídeos, a positividade para o anticoagulante lúpico, antecedentes maternos de eventos trombóticos ou de pré-eclâmpsia severa de início precoce, e parâmetros analíticos como trombocitopenia, hipocomplementemia e valores plasmáticos de D-dímeros elevados.

O planeamento familiar é crucial para mulheres com este diagnóstico. Métodos contraceptivos com estrogénio estão desaconselhados devido ao risco trombótico, mas estão recomendados dispositivos intrauterinos ou contraceptivos orais progestativos como alternativas seguras e eficazes. Na consulta pré-concepcional é vital avaliar a concentração plasmática de vitamina D, iniciar tratamento profilático com ácido acetilsalicílico e, durante a

gestação, adotar vigilância adicional, incluindo ecografia *Doppler* mensal no terceiro trimestre como rastreio de insuficiência placentária ou restrição de crescimento fetal. Estas medidas visam assegurar uma gestação segura envolvendo acompanhamento multidisciplinar e intervenções específicas.

O tratamento padrão é a administração de ácido acetilsalicílico em monoterapia ou combinado com heparina de baixo peso molecular durante a gestação. Contudo, 20-30% dos casos são refratários a este tratamento. A opção recomendada nestes casos, embora em estudo, é a adição de hidroxicloroquina no primeiro trimestre. Outras terapêuticas como corticoterapia, fármacos biológicos ou estatinas carecem de evidência robusta, encontrando-se sob investigação.

Destaca-se a importância da realização de trabalhos de investigação nesta área, com amostras maiores e definições uniformes, contribuindo para um melhor conhecimento da patologia e possibilitando a criação de algoritmos para vigilância e tratamento. Esta abordagem permitiria um acompanhamento clínico personalizado e de alta qualidade.

Palavras-Chave: Anticorpos Antifosfolipídeos; Complicações na Gravidez; Gravidez; Placenta; Síndrome Antifosfolipídica

Abstract

The antiphospholipid syndrome is an autoimmune systemic disease characterized by recurrent thrombotic events and/or obstetric complications in the presence of antiphospholipid antibodies. It is a rare condition with an estimated incidence and prevalence of 1-2 and 40-50 cases per 100000 people, respectively, and a mortality rate of 50-80%.

This review aims to describe the role of antiphospholipid antibodies in the pathophysiology of antiphospholipid syndrome in women of childbearing age, considering the associated main obstetric outcomes, as well as the implications of the diagnosis in family planning and obstetric surveillance and the available and most current treatment or prophylaxis. We conducted a non-systematic literature search on the topic, selecting studies according to strict inclusion and exclusion criteria to choose the most appropriate publications.

Multiple mechanisms contribute to the pathophysiology of obstetric antiphospholipid syndrome, with emphasis on reduced viability of trophoblasts, decreased trophoblast adhesion to the uterine mucosa, impairment in the remodeling of the uterine spiral arteries, decreased growth factors synthesis, complement and leucocytes activation that contribute to a pro-inflammatory and procoagulant environment, decreased annexin V anticoagulant activity, increased extracellular vesicles production and the presence of non-coding ribonucleic acids. These processes occur in the presence of antiphospholipid antibodies and culminate in dysfunction, poor perfusion, inflammation, and underdevelopment of the placenta.

The most frequently described adverse obstetric outcomes include recurrent miscarriages, prematurity, fetal and neonatal death, pre-eclampsia, fetal growth restriction and low birth weight. In the literature, some predictors of unfavorable obstetric prognosis are reported, such as double or triple positivity for antiphospholipid antibodies, positivity for lupus anticoagulant, maternal history of thrombotic events or early-onset severe pre-eclampsia, and analytic parameters such as thrombocytopenia, hypocomplementemia and high plasma levels of D-dimers.

Family planning is crucial for women with this diagnosis. Contraceptive methods with estrogen are not recommended due to thrombotic risk, but intrauterine devices or progestative oral contraceptives are recommended as safe and effective options. In the preconception consultation it is important to assess the vitamin D plasma concentration and initiate prophylactic treatment with acetylsalicylic acid and, during pregnancy, it is relevant to implement additional surveillance, including monthly Doppler ultrasound in the third trimester to screen for placental insufficiency or fetal growth restriction. These measures aim to ensure a safer pregnancy involving multidisciplinary monitoring and specific interventions.

The standard treatment is the administration of acetylsalicylic acid as monotherapy or combined with low molecular weight heparin during pregnancy. However, 20-30% of cases are refractory to this treatment. The recommended option in these cases, although still under study, is the addition of hydroxychloroquine in the first trimester. Other therapies such as corticosteroid therapy, biological drugs or statins lack robust evidence and are currently under investigation.

The importance of carrying out research work in this area is highlighted, with larger samples and uniform definitions, contributing to a better knowledge of the pathology and enabling the creation of algorithms for surveillance and treatment. This approach would allow personalized and high-quality clinical monitoring.

Keywords: Antibodies, Antiphospholipid; Pregnancy Complications; Pregnancy; Placenta; Antiphospholipid Syndrome

1. Introdução

A Síndrome Antifosfolípídica (SAF) é uma patologia sistêmica autoimune caracterizada pela recorrência de trombose venosa e/ou arterial e por complicações obstétricas na presença de anticorpos antifosfolídeos (aFL). [1] Estes anticorpos incluem o anticoagulante lúpico (AL), o anticorpo anticardiolipina (aCL) e o anticorpo anti-beta2-glicoproteína I (anti- β_2 -GPI). [1]

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez no ano de 1983 por *Graham Hughes*, como uma síndrome associada ao Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e caracterizada pela presença de aCL e trombose recorrente. [2] Contudo, dois anos depois, relatou-se a existência de SAF em doentes sem critérios de diagnóstico para LES e por consequência em 1989, foram introduzidos os termos de SAF primária e secundária para distinguir aquela que se desenvolve na ausência de outra condição clínica daquela que se desenvolve na presença de outras patologias como por exemplo doenças autoimunes, respetivamente. [2] Mais tarde, no ano de 1992, *Ronald Asherson* descreveu uma variante rara, a SAF Castastrófica, correspondente a menos de 1% de todos os casos de SAF, contudo grave e potencialmente fatal, caracterizada pela ocorrência de múltiplas tromboses microvasculares que podem culminar numa falência multiorgânica. [2]

Atualmente, a incidência anual e a prevalência estimadas da SAF são de 1-2 e de 40-50 casos em cada 100000 pessoas, respetivamente, e a mortalidade dos doentes com SAF é de 50-80%, superior à da população geral. [3]

No que diz respeito aos eventos trombóticos venosos e arteriais, destacam-se a trombose venosa profunda dos membros inferiores e acidente vascular cerebral, como os mais frequentes em doentes com esta patologia. [4] Contudo, também existe um risco aumentado para trombose microvascular cutânea, ocular, cardíaca, pulmonar, renal e de outros órgãos. [4] Relativamente às complicações obstétricas e de acordo com os critérios de diagnóstico, a SAF está associada a morte fetal (≥ 10 semanas de idade gestacional), a prematuridade relacionada com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária e a abortamentos de repetição (< 10 semanas de idade gestacional). [5]

O diagnóstico é realizado com base em critérios de classificação, que foram primeiramente publicados em 1999, conhecidos como critérios preliminares de classificação de SAF (Critérios de Sapporo), e atualizados em 2006 através de uma declaração de consenso internacional (Critérios de Sydney). [5] Os Critérios de Sydney são utilizados amplamente no âmbito da investigação e na prática clínica para diagnosticar SAF e incluem parâmetros clínicos (eventos trombóticos e/ou obstétricos) e laboratoriais (aFL - aCL (Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG)), o AL e o anti- β_2 -GPI (IgM e IgG)). [5]

Todavia, nos últimos anos foram descritos outros anticorpos antifosfolipídeos que parecem estar envolvidos na fisiopatologia da SAF e que não se encontram incluídos nos critérios como, por exemplo, anticorpos contra o domínio I da beta2-glicoproteína I (β_2 -GPI), antifosfatidilserina, antiprotrombina, e outras manifestações clínicas como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticular, nefropatia, doença valvular cardíaca, disfunção cognitiva, coreia e mielite. [6,7] Por conseguinte, houve a necessidade de uma nova atualização dos critérios de classificação para aumentar a acuidade diagnóstica.

Assim, em 2023, a Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) em colaboração com o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) desenvolveram e publicaram os novos critérios de classificação da SAF que, comparativamente com os anteriores têm maior especificidade (99% vs. 86%), mas menor sensibilidade (84% vs. 99%). [8]

De acordo com o exposto e embora considerada rara, a SAF pode ser acompanhada de consequências clínicas, orgânicas e emocionais devastadoras, com elevada morbidade e mortalidade. É, por isso, importante conhecer, diagnosticar e tratar da forma mais adequada possível quem sofre desta patologia. Os objetivos deste artigo de revisão são descrever o papel dos anticorpos antifosfolipídeos na fisiopatologia da SAF em mulheres em idade fértil (com desejo de engravidar ou grávidas) tendo em conta os principais desfechos obstétricos associados bem como, as implicações que o diagnóstico desta patologia tem no planeamento familiar/seguimento obstétrico e qual a melhor terapêutica/profilaxia atual disponível.

2. Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa não sistemática da literatura sobre o tema no motor de busca PubMed. A pesquisa foi realizada com recurso a termos *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Antiphospholipid syndrome*” and (*pregnancy or pregnancy complications*).

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo ensaio randomizado e controlado, meta-análise, revisão sistemática e narrativa e estudos originais publicados nos últimos cinco anos (2019-2023, inclusive), redigidos na língua portuguesa ou inglesa. Foram consultadas outras publicações identificadas a partir da bibliografia das anteriores, e incluídas, excepcionalmente, publicações anteriores a 2019 pela sua relevância. Foram ainda incluídos neste estudo os critérios de classificação de SAF definitiva de 2006 (Critérios de Sydney), bem como, as recomendações e critérios de classificação da EULAR e do ACR.

Foram excluídos estudos sobre SAF em idade pediátrica ou no sexo masculino, ou cujo principal objeto de estudo eram complicações não obstétricas da SAF, bem como estudos do tipo caso clínico e série clínica. Foram ainda excluídas publicações que após a leitura do *abstract* mostraram não se enquadrar nos principais objetivos deste artigo de revisão.

3. Discussão

3.1. Critérios de Classificação de Síndrome Antifosfolípídica

Os critérios de classificação de SAF têm-se modificado ao longo dos anos acompanhando os avanços científicos nesta área. Nesta revisão serão adotados os Critérios de Sydney pois, a maior parte da literatura consultada tem como base esta classificação.

3.1.1. Critérios de Sydney

Os Critérios de Sydney de 2006 compreendem parâmetros clínicos e laboratoriais que permitem diagnosticar SAF nos diferentes indivíduos. (Tabela 1) [5] Estes critérios surgiram pela necessidade da uniformização da classificação de SAF no âmbito da investigação, mas rapidamente se difundiram e servem como base de diagnóstico de SAF na prática clínica.

A classificação de SAF é possível quando pelo menos um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais estão reunidos, e o tempo que separa o teste positivo para aFL e a manifestação clínica é superior a 12 semanas e inferior a 5 anos, sendo de evitar a classificação se estas condições não forem verificadas. [5] Os doentes devem ser avaliados quanto à inexistência ou existência de outros fatores de risco para trombose, adquiridos ou hereditários, como a idade, fatores de risco para doença cardiovascular, uso de contraceptivos orais, imobilização prolongada, cirurgia, trombofilias hereditárias, entre outros, de forma a estratificar o risco trombótico destes doentes. [5] Para efeitos de classificação de SAF, a trombose venosa superficial não é considerada e as características reconhecidas de insuficiência placentária incluem testes de vigilância fetal anormais ou não tranquilizadores (por exemplo, teste não-stress não-reativo sugestivo de hipoxemia fetal), análise anormal da forma de onda da velocimetria de fluxo *Doppler* sugestiva de hipoxemia fetal (por exemplo, ausência de fluxo diastólico final na artéria umbilical); oligohidrâmnios (por exemplo, índice de fluido amniótico ≤ 5 cm) e peso ao nascimento inferior ao percentil 10 para a idade gestacional. [5]

Baseado na experiência clínica dos autores, verifica-se que o critério mais específico é a morte fetal inexplicada de feto morfologicamente normal de idade gestacional superior ou igual a 10 semanas e o mais sensível é o aborto precoce recorrente. [5]

Tabela 1 – Critérios de Classificação de Síndrome Antifosfolípídica (adaptado de *Miyakis, S. et al, 2006*)

Critérios Clínicos
<p>Trombose vascular</p> <p>Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou dos pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por critérios objetivos validados (achados inequívocos de estudos imagiológicos ou histopatológicos apropriados). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência significativa de inflamação da parede do vaso.</p>
<p>Morbilidade obstétrica</p> <p>a) Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfollogicamente normal com ≥ 10 semanas de idade gestacional, com morfologia fetal normal documentada por ecografia ou por exame direto do feto, ou</p> <p>b) Um ou mais partos pré-termo de recém-nascido morfollogicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido a: eclâmpsia ou pré-eclâmpsia severa, ou características reconhecidas de insuficiência placentária, ou</p> <p>c) Três ou mais abortos espontâneos inexplicados consecutivos antes da 10ª semana de gestação, com exclusão de anomalias maternas anatómicas ou hormonais e de causas cromossômicas paternas e maternas.</p>
Critérios Laboratoriais
<p>1. AL presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos doze semanas, detetado de acordo com as <i>guidelines</i> da Sociedade Internacional em Trombose e Hemostase.</p> <p>2. aCL do isótipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma, presente em título médio ou elevado (>40 GPL ou MPL ou superior ao percentil 99), em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos doze semanas medido por método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) padronizado.</p> <p>3. anti-β_2-GPI do isótipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma (em título superior ao percentil 99), presente em duas ou mais ocasiões, com pelo menos doze semanas de intervalo, medido por ELISA padronizado, de acordo com os procedimentos recomendados.</p>

3.1.2. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia e da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia de 2023

Em agosto de 2023 foram publicados os novos critérios de classificação de SAF, mais uma vez, orientados para a investigação, nomeadamente para a realização de estudos observacionais e ensaios clínicos. [8] Estes possuem maior especificidade do que os anteriores, possibilitando uma maior homogeneidade de estudos futuros, contribuindo para o maior rigor do conhecimento gerado.

A estrutura destes critérios é diferente daquela dos critérios de 2006. O primeiro passo é verificar se as condições mínimas estão asseguradas para que se possa aplicar o restante algoritmo, ou seja, se há o cumprimento do critério de entrada. Este exige a presença de pelo menos um critério clínico documentado dos domínios clínicos e pelo menos um teste de aFL positivo – teste AL ou títulos moderados a elevados de aCL ou anti- β_2 -GPI IgG ou IgM. O intervalo máximo de tempo que pode separar a ocorrência dos critérios clínico e laboratorial é 3 anos, ao contrário dos 5 anos dos critérios de Sydney. [8]

Em substituição da dicotomia entre trombose vascular e morbidade obstétrica, foram criados 6 domínios clínicos (macrovascular – tromboembolismo venoso; macrovascular – trombose arterial; microvascular; obstétrico; valvular cardíaco; hematológico) e 2 domínios laboratoriais (teste para aFL por ensaio funcional baseado na coagulação – teste do AL; teste para aFL por ensaio de fase sólida (ELISA aCL e/ou ELISA anti- β_2 -GPI persistente)). À semelhança dos critérios anteriores, são necessários dois testes positivos para aFL com 12 semanas de intervalo entre eles. Os domínios contêm critérios que são pontuados e que contribuem com um peso diferente para a pontuação final, contabilizando apenas o critério que maior peso tiver dentro de cada domínio. Para fins investigacionais, apenas pode ser classificada como SAF se reunir pelo menos 3 pontos dos domínios clínicos e pelo menos 3 pontos dos domínios laboratoriais. [8]

Relativamente ao domínio obstétrico, este inclui quatro critérios que contribuem com peso diferente para a pontuação final: ≥ 3 mortes pré-fetais (<10 semanas de gestação) consecutivas e/ou fetais precoces (10-15 semanas de gestação) – 1 ponto; morte fetal (16-33 semanas de gestação) na ausência de pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária com características severas – 1 ponto; pré-eclâmpsia com características de gravidade (<34 semanas de gestação) ou insuficiência placentária com características de gravidade (<34 semanas de gestação) com/sem morte fetal – 3 pontos; pré-eclâmpsia com características de gravidade (<34 semanas de gestação) e insuficiência placentária com características de gravidade (<34 semanas de gestação) com/sem morte fetal – 4 pontos. [8] Assim, a demonstração de pré-eclâmpsia ou de insuficiência placentária com características de gravidade ou das duas em conjunto numa gestação com tempo de evolução inferior a 34

semanas, é suficiente para pontuar os 3 pontos dos domínios clínicos e proporcionar a classificação de SAF se os critérios laboratoriais também estiverem cumpridos.

Relativamente aos domínios laboratoriais, o peso atribuído é diferente para cada perfil de positividade de aFL de acordo com o isótipo, com os títulos e a presença de um ou mais aFL. [8]

3.2. Outras manifestações da Síndrome Antifosfolipídica

Nem todos os doentes que apresentam eventos clínicos associados à SAF cumprem de forma integral os critérios de classificação, facto que constitui uma preocupação na prática clínica. Pela sua elevada especificidade, os critérios são valiosos para confirmar a presença da síndrome, mas podem condicionar a exclusão do diagnóstico em pacientes que não reúnem todos os critérios, aumentando o risco potencial para estes indivíduos. Alguns autores propõem a distinção entre SAF classificada pelos critérios e SAF não classificada pelos critérios para abordar estas situações no âmbito da investigação. [9-12] Contudo, a heterogeneidade nas definições dificulta a interpretação e generalização dos resultados encontrados.

Em 2020, Pires da Rosa, G. *et al* publicou uma proposta de nomenclatura para SAF que não reúne critérios para classificação com base numa revisão da literatura. Segundo os autores, podem ser definidos 4 subgrupos: SAF seronegativa – presença de critério clínico de SAF e manifestações não incluídas nos critérios e aFL persistentemente negativos e exclusão de outras trombofilias; SAF clínica sem critérios – manifestações não incluídas nos critérios e critério laboratorial de SAF; SAF laboratorial incompleta – critério clínico de SAF e ≥ 2 determinações de aCL e/ou anti- β_2 -GPI em título baixo; SAF laboratorial sem critérios – critério clínico de SAF e aFL critério negativos ou em título baixo e outros aFL positivos. [9]

Esta patologia condiciona efeitos deletérios em múltiplos sistemas e órgãos. (Figura 1) Os locais mais afetados incluem o rim, manifestando-se por nefropatia secundária a microangiopatia trombótica aguda ou lesões vasculares crónicas, a pele com livedo reticular e vasculopatia livedoide, o sistema cardiovascular com vegetações ou espessamento valvulares e disfunção diastólica e o sistema nervoso com demência, convulsões, doença tipo esclerose múltipla, coreia e mielite transversa. [13] A nível sanguíneo pode verificar-se trombocitopenia e anemia hemolítica. [13] Relativamente às manifestações obstétricas não incluídas nos critérios, consideram-se a restrição de crescimento fetal (RCF) (>34 semanas de gestação) e pré-eclâmpsia tardia (>34 semanas de gestação), descolamento prematuro da placenta, hematoma placentário, parto pré-termo (PPT) (entre as 34 e as 37 semanas de gestação), pré-eclâmpsia puerperal, duas ou mais falências inexplicadas do processo de

fertilização *in vitro* e dois abortos espontâneos inexplicados antes das 10 semanas de gestação. [9]

Para além dos aFL considerados nos critérios de classificação, existem outros anticorpos que parecem contribuir para a fisiopatologia da SAF. Estes incluem autoanticorpos para a fosfatidiletanolamina (glicofosfolípídeo com atividade anticoagulante), o ácido fosfatídico, fosfatidilserina e fosfatidilinositol (fosfolípídeos aniónicos), o complexo anti-vimentina/cardiolíplina (filamento intermediário tipo III do sistema do citoesqueleto/fosfolípídeo aniónico, respetivamente), a anexina V (glicoproteína com função anticoagulante), a protrombina (glicoproteína envolvida na cascata da coagulação), o complexo fosfatidilserina/protrombina, entre outros. Destes, aqueles que estão mais associados à morbidade obstétrica são os anticorpos para a fosfatidiletanolamina, os fosfolípídeos aniónicos e anexina V, sendo que os restantes estão mais relacionados com eventos trombóticos. [13]

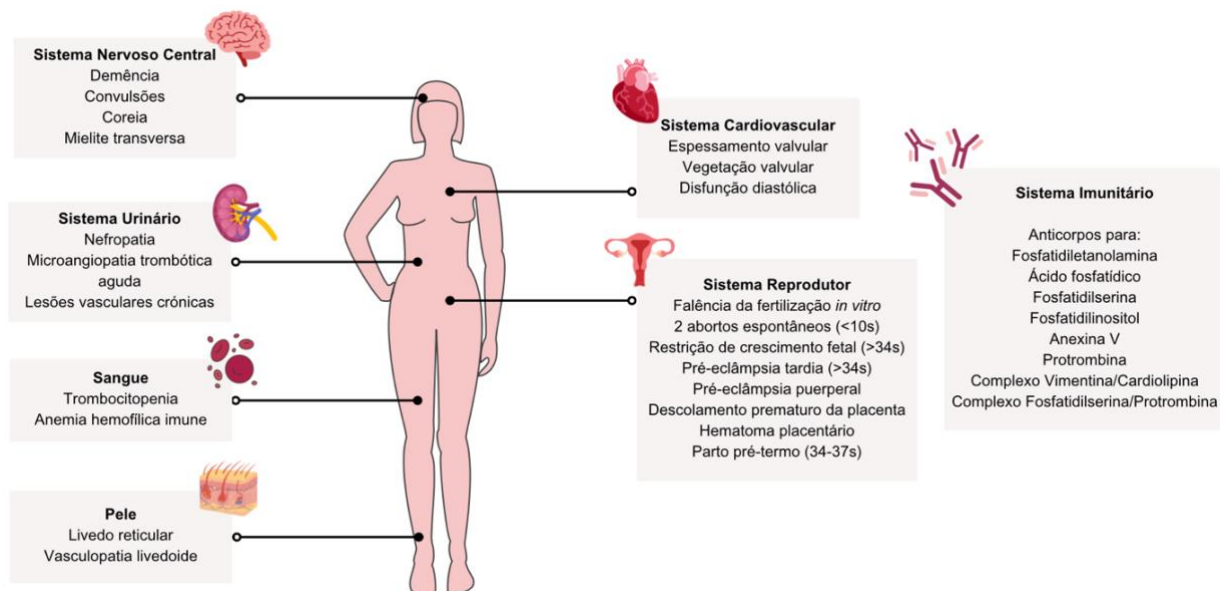


Figura 1 – Outras manifestações clínicas e laboratoriais da Síndrome Antifosfolipídica (Baseado em Knight, J. et al, 2023)

Duas revisões sistemáticas recentes, que compararam SAF classificada por critérios com SAF não classificada por critérios, relativamente a eventos obstétricos adversos e tratamento, demonstraram que não existem diferenças marcadas entre os dois grupos na taxa de sucesso na gravidez/nados-vivos, embora nalguns estudos os resultados sejam controversos. Também reportaram que a taxa de eventos obstétricos adversos após terapêutica para SAF são similares entre os grupos, com melhoria na taxa de nados-vivos. [10,11]

Martínez-Taboada, V. et al, num estudo de coorte retrospectivo, no qual se compararam grupos de pacientes com SAF classificada por critérios, SAF não classificada por critérios e SAF seronegativa, demonstrou que existem diferenças clínicas significativas entre os grupos. Na SAF classificada por critérios, em comparação com a SAF não classificada por critérios, são mais frequentes a ocorrência de morte fetal, três ou mais abortos espontâneos e trombose. Por outro lado, na SAF não classificada por critérios são mais frequentes duas ou menos perdas de gravidez e falência de fertilização *in vitro*. Comparando a SAF classificada por critérios com a SAF seronegativa, as manifestações clínicas relativas aos critérios eram similares em ambos os grupos, com exceção da maior taxa de três ou mais abortos na seronegativa. Neste grupo também foram reportados menos PPT tardios. Independentemente da terapêutica administrada após o diagnóstico, a taxa de nados-vivos foi semelhante em todos os grupos com diminuição da ocorrência de eventos obstétricos adversos, tais como aborto, morte fetal, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e PPT (<37 semanas de gestação). [12]

Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico de 179 pacientes com o diagnóstico de SAF primária, demonstrou que 24% desenvolveu pelo menos uma manifestação não incluída nos critérios durante o seguimento, principalmente citopenias autoimunes, endocardite de *Libman Sachs*, nefropatia, livedo reticular e manifestações neurológicas. Neste estudo, os pacientes com estas manifestações comparativamente à SAF primária classificada por critérios, apresentavam mais eventos trombóticos (55.8% vs. 35.3%; $p=0.027$) e pré-eclâmpsia (14.3% vs. 3.1%; $p=0.02$). Além disso, neste grupo existia maior prevalência de tripla positividade para aFL e necessidade de tratamento com outros fármacos para além de anticoagulantes ou antiagregantes, sugerindo um pior prognóstico nestes pacientes. [14]

Apesar dos eventos clínicos e dos aFL descritos não serem específicos da SAF, contribuem para a morbidade e podem ajudar a sustentar o diagnóstico. A melhoria na taxa de nados-vivos e diminuição dos eventos obstétricos adversos após tratamento, salienta a importância de reconhecer estas características e estabelecer uma vigilância adequada com apoio especializado. Contudo, são indispensáveis mais estudos com o intuito de clarificar a importância clínica destas manifestações e dos aFL, procurando estratificar o risco e identificar doentes que possam beneficiar de tratamento/profilaxia.

Com o surgimento dos novos critérios de classificação para a SAF, estas definições não podem ser consideradas de forma rigorosa, visto que esta atualização engloba agora manifestações clínicas que não eram incluídas nos critérios anteriores, salientando a necessidade do desenvolvimento de definições mais homogêneas e atualizadas.

3.3. Fisiopatologia da Síndrome Antifosfolipídica Obstétrica

A definição de SAF obstétrica implica o cumprimento dos critérios de morbidade obstétrica e laboratoriais de Sydney e a ausência de eventos trombóticos prévios. [15]

Os aFL constituem um grupo heterogêneo de autoanticorpos contra fosfolídeos, proteínas de ligação a fosfolídeos, cofatores ou complexos cofator-fosfolípido que se encontram presentes na membrana celular de múltiplas células, tais como, leucócitos, plaquetas, trofoblastos e células endoteliais. [16,17]

Numa gravidez saudável, após a implantação do blastocisto, inicia-se o desenvolvimento placentário, através da diferenciação da porção mais externa deste, a trofoectoderme. A partir desta, originam-se os citotrofoblastos, que por sua vez se diferenciam nos sinciotrofoblastos e trofoblastos extravilositários. Os sinciotrofoblastos revestem as vilosidades coriônicas e são responsáveis pela produção hormonal (hormona gonadotrófica coriônica, leptina, progesterona, hormona lactogénia placentar, entre outras) que ajuda na manutenção da gravidez numa fase inicial, pela produção de proteases responsáveis pela formação do espaço intervilositário e pelas trocas materno-fetais gasosas e de nutrientes. Os trofoblastos extravilositários contribuem para a invasão da decídua materna e na remodelação das artérias espiraladas uterinas, processo essencial para um adequado desenvolvimento fetal. [16,18]

Os trofoblastos expressam de forma abundante antigénios de aFL, nomeadamente β_2 -GPI, sendo que os anti- β_2 -GPI são considerados os principais intervenientes na fisiopatologia da SAF obstétrica. [16,19] A β_2 -GPI é uma proteína de ligação a fosfolídeos que pertence à família das apolipoproteínas, cuja concentração plasmática é de 0.2 mg/ml. [20] A sua estrutura molecular permite a ligação a moléculas e superfícies com carga negativa, tais como fosfolídeos aniónicos e membrana celular de células endoteliais. [20] Durante a placentação, os fosfolídeos aniónicos que se encontram normalmente na superfície interna da membrana celular, são externalizados e permitem a sua interação com a β_2 -GPI e, conseqüentemente, a ligação do anti- β_2 -GPI às células alvo. [19,20]

Os efeitos produzidos pelos aFL nas células trofoblásticas têm sido analisados nos últimos anos através de estudos *in vitro* em linhas celulares e *in vivo* em modelos animais. *Kaneko, K. et al*, numa revisão recente, reuniu os achados de alguns destes estudos. É consensual que os aFL induzem a disfunção dos trofoblastos através da diminuição da viabilidade celular, inibição da migração trofoblástica e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a inflamação da interface materno-fetal, conseguida através da ação de neutrófilos, ativação do sistema complemento e libertação de mediadores

inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), desempenha um papel importante na fisiopatologia da SAF obstétrica. [18]

A menor viabilidade dos trofoblastos na presença de aFL parece estar relacionada com alteração dos mecanismos de morte celular, destacando-se o aumento de apoptose para além do que é espectável numa placentação normal e o desvio para processos necróticos. A apoptose pode ser secundária à produção aumentada de citocromo c pelas mitocôndrias após a internalização de aFL pelos sinciotrofoblastos, mas também por alterações na expressão de fatores reguladores da apoptose e de genes pró e anti-apoptóticos, favorecendo um estado propício à apoptose. Por outro lado, os aFL alteram a expressão de caspases essenciais para uma adequada formação do sincício placentário, o que culmina numa disfunção endócrina da placenta. [16,18]

A presença de aFL contribui para a diminuição de enzimas proteolíticas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, as metaloproteinases de matriz 2 e 9, de mediadores de invasão como integrinas α 1, α 5 e β 1, da caderina endotelial vascular, molécula de adesão importante para a invasão do trofoblasto e remodelação das artérias espiraladas e da galectina 1, lectina responsável por invasão e adesão do trofoblasto à mucosa uterina. [16] Outro mecanismo proposto é a ligação cruzada entre o recetor 2 da apolipoproteína E e os complexos anti- β ₂-GPI/ β ₂-GPI, que provoca uma diminuição da produção de interleucina (IL)-6, pró-migratória, e da atividade do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3, importante para a placentação. [18] Além disso, o anti- β ₂-GPI causa perturbação na produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento da placenta, contribuindo para um mau desenvolvimento placentário. [15]

Os aFL induzem a ativação de recetores *Toll-Like* (TLR)-4 e da sua proteína adaptadora, o fator de diferenciação mieloide 88, na superfície celular dos trofoblastos com consequente secreção de IL-1 β e IL-8, citocinas pró-inflamatórias. [15,18] A interação dos aFL com a membrana celular das mitocôndrias, com produção de espécies reativas de oxigénio, bem como, a ativação dos trofoblastos por aFL, com a produção consequente de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, contribuem para um ambiente de stress oxidativo. [20,21]

A ativação do complemento pelos aFL está relacionada com a ocorrência de eventos trombóticos e inflamatórios. O fator de complemento C5a tem uma atividade de quimiotaxia importante, permitindo a mobilização e ativação de neutrófilos, monócitos, plaquetas, entre outras células, e estimula a expressão de Fator Tecidual (FT) por parte destas, o que permite a ativação da via extrínseca da cascata da coagulação. As células leucocitárias recrutadas e ativadas sintetizam TNF- α e Interferão- α , e a produção de fatores antiangiogénicos, que perturbam o processo natural de remodelação das artérias uterinas. O complexo de ataque à membrana, produto final da ativação do complemento, pode depositar-se na membrana de

células endoteliais e causar lesão endotelial ou na membrana de células trofoblásticas e aumentar a sua apoptose. [15,20]

A anexina V é uma proteína com atividade anticoagulante que impede os fosfolípidos aniônicos expostos nas membranas celulares de ativarem fatores de coagulação. Por ação dos anti- β_2 -GPI, a ligação da anexina V à cardiolipina e fosfatidilserina na superfície celular de trofoblastos, plaquetas e células endoteliais está impedida, contribuindo para um estado pró-trombótico. [15,19,20]

Os neutrófilos podem ser ativados diretamente pela interação de aFL com β_2 -GPI na sua superfície celular ou pelo complemento. Depois de ativados, os neutrófilos libertam maior quantidade de armadilhas extracelulares de neutrófilos, mecanismo de morte celular programada, e que parecem apresentar atividade anti-migratória, antiangiogénica e pró-inflamatória. Além disso, quando os aFL interagem com a superfície celular dos neutrófilos, potenciam a fagocitose, desgranulação, infiltração decidual, expressão de FT e formação de espécies reativas de oxigénio, contribuindo para um ambiente pró-inflamatório. [19,21]

Por ação de aFL ou como consequência da ativação do complemento, existe maior infiltração de monócitos na decídua, e estes produzem citocinas pró-inflamatórias e fatores antiangiogénicos como o recetor 1 do VEGF solúvel (sFlt-1), nocivo para a remodelação das artérias uterinas. [19,22]

As vesículas extracelulares e os ácidos ribonucleicos (RNA) não codificantes parecem estar relacionados com processos fisiopatológicos da SAF. Durante uma gestação saudável, as vesículas extracelulares são libertadas por vários tipos de células, nomeadamente células endoteliais e trofoblastos, contudo, na SAF a sua formação está intensificada. As vesículas extracelulares contêm moléculas pró-inflamatórias e pró-coagulantes, que contribuem para o aumento da inflamação e hipercoagulabilidade durante a gestação, e ativam o endotélio com consequente redução da angiogénese. A presença de certos micro-RNA (mi-R), como o miR-146a, despoleta a ativação da via do TLR-8, com consequente produção de IL-8. Por outro lado, outros como o miR-132 ou miR-133, estão associados à disfunção trofoblástica. [19,23]

Viall, C. e Chamley, L., através de uma revisão sistemática acerca das características histopatológicas de 580 placentas de grávidas com SAF, concluíram que o enfarte da placenta, as alterações da remodelação das artérias espiraladas, a inflamação decidual, o aumento dos nós sinciciais, a diminuição das membranas vasculo-sinciciais e a deposição do produto C4d do sistema complemento são mais comuns em placentas de grávidas com positividade para aFL em comparação com o grupo controlo. [24] Por sua vez, *Gutierrez, A. et al* realizou um estudo retrospectivo sobre a correlação entre lesões histológicas placentárias e desfechos obstétricos adversos em grávidas com SAF, SAF não classificada pelos critérios, LES e controlos saudáveis. [25] Neste estudo, os autores demonstraram que as placentas de

pacientes com SAF e SAF não classificada pelos critérios apresentavam menor comprimento e peso, do que placentas de pacientes saudáveis, com 14,3% das placentas de pacientes com SAF abaixo do percentil 3. [25] Os desfechos obstétricos adversos foram mais frequentes nas pacientes com SAF (64.3%) e SAF não classificada por critérios (57,1%) em comparação com o grupo controlo (3.3%), incluindo morte fetal com ≥ 10 semanas de gestação, PPT secundário a pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária e recém-nascido pequeno para a idade gestacional. [25] Os achados histopatológicos associados a desfechos obstétricos adversos de forma estatisticamente significativa incluíram o mau desenvolvimento placentário e a má perfusão da interface materno-fetal. [25]

Juntos, estes estudos demonstram que a inflamação da interface materno-fetal, a disfunção e um mau desenvolvimento placentários induzidos pela presença de aFL, são protagonistas na fisiopatologia da SAF obstétrica. (Figura 2)

3.4. Desfechos obstétricos adversos associados à Síndrome Antifosfolipídica

Em Junho de 2010, foi criado um registo online, *The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome*, com o intuito de especialistas em SAF poderem introduzir dados sobre os casos de SAF da sua prática clínica. Até 2018, trinta centros de referência terciários em doze países europeus e dois da Argentina encontravam-se a participar neste registo. Foram diagnosticadas 1000 mulheres com SAF obstétrica, segundo os critérios de Sydney, e os desfechos obstétricos adversos mais prevalentes foram abortos espontâneos recorrentes antes da 10^a semana de gestação (38,6%), prematuridade (28,5%) (nado-vivo com idade gestacional inferior a 34 semanas), morte fetal (25,3%), natimorto (23%), desenvolvimento de pré-eclâmpsia (18,1%) e RCF (16,1%) precoces (<34 semanas de gestação). [26]

Numa revisão sistemática e meta-análise recente, os autores concluíram que a SAF primária está associada a um maior número de complicações maternas e fetais comparativamente a grupos controlo de mulheres saudáveis ou com LES. Relativamente às complicações maternas encontradas destaca-se o maior risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (Razão de Risco (RR): 1.81, Intervalo de confiança (IC) 95%: 1.33-2.45, $p=0.0002$), perda fetal (RR:1.33, IC 95%: 1.00-1.76, $p=0.05$), aborto (RR: 2.42, IC 95%: 1.46-4.91, $p=0.0006$), trombose (RR: 2.83, IC 95%: 1.47-5.44, $p=0.002$), PPT (RR: 1.89, IC 95%: 1.52-2.35, $p=0.0001$) e relativamente às complicações fetais destaca-se maior risco de mortalidade neonatal (RR: 3.95, IC 95%: 1.98-7.86, $p=0.0001$), recém-nascido pequeno para a idade gestacional (RR: 1.38, IC 95%: 1.04-1.82, $p=0.02$) e prematuridade (RR: 1.86, IC 95%: 1.52-2.28, $p=0.0001$). [27]

Num estudo retrospectivo unicêntrico, que incluiu 30 pacientes diagnosticadas com SAF primária, os autores demonstraram que em comparação com o grupo controlo houve maior incidência de pré-eclâmpsia (20% vs. 2,9%, $p<0.001$), parto por cesariana de emergência (50% vs. 8,8%, $p<0.001$), parto prematuro anterior a 32 semanas de gestação (18,5% vs. 1,3%, $p<0.001$) e entre as 33 e as 36 semanas de gestação (18,5% vs. 4,5%, $p=0.006$), RCF ou recém-nascido pequeno para a idade gestacional (29% vs. 2,4%, $p<0.001$) e que houve diferença significativa no valor médio do peso ao nascimento dos recém-nascidos (2808g vs. 3500g, $p=0.001$). Os autores também concluíram que dentro do grupo de doentes com SAF primária, aquelas com SAF obstétrica apresentam maior incidência de recém-nascidos com baixo peso ao nascimento e pequenos para a idade gestacional do que a SAF trombótica e no que diz respeito ao perfil de aFL, a tripla positividade apresenta maior risco de desfechos obstétricos adversos e de complicações neonatais comparativamente a outros perfis. [28]

Yang, J. et al realizou um estudo do tipo caso-controlo retrospectivo, que incluiu 64 gestações em 59 pacientes com SAF primária e 256 gestações de 256 mulheres saudáveis no grupo controlo. Os resultados demonstraram que, em comparação com o grupo controlo, o grupo com diagnóstico de SAF apresentou maior incidência de pré-eclâmpsia (10,9% vs. 2,3%, $p=0.002$), rotura prematura de membranas (17,2% vs. 3,9%, $p<0.001$), hemorragia pós-parto (23,4% vs. 4,3%, $p<0.001$), perda fetal (4,7% vs. 0,8%, $p=0.024$) e PPT ≤ 34 semanas de gestação (7,8% vs. 2,3%, $p=0.047$). [29]

Em suma, conclui-se que o diagnóstico de SAF se encontra associado a maior risco e incidência de desfechos obstétricos adversos. Os mais comuns incluem abortos espontâneos recorrentes, prematuridade, morte fetal, mortalidade neonatal, pré-eclâmpsia, RCF e baixo peso ao nascimento.

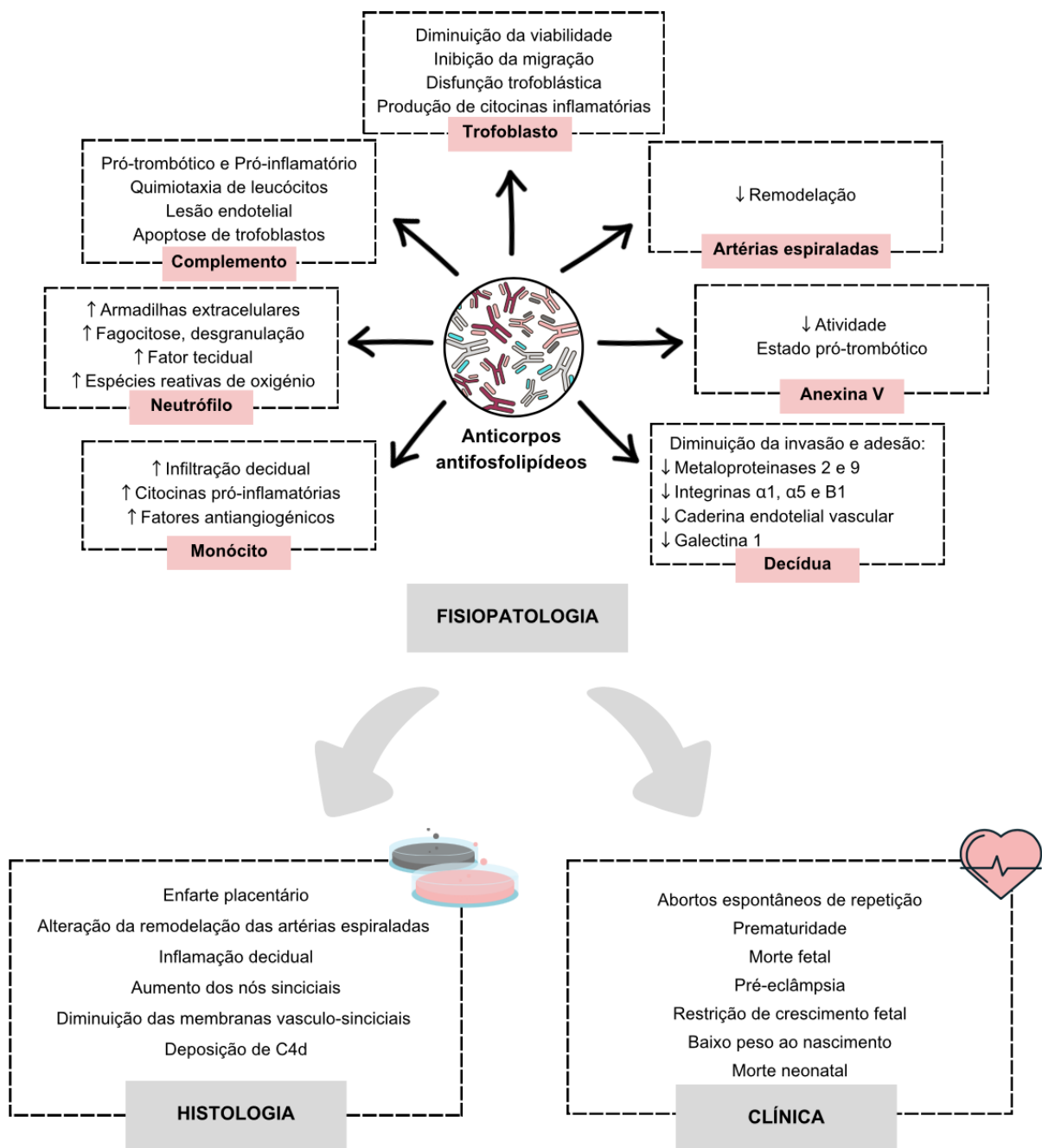


Figura 2 – Fisiopatologia, Histologia e Clínica da Síndrome Antifosfolipídica Obstétrica

3.5. Preditores de desfechos obstétricos adversos na Síndrome Antifosfolipídica

Walter, J. et al numa meta-análise recente, na qual se incluíram grávidas com SAF critério, SAF não classificada por critérios e SAF secundária, concluiu que os preditores mais importantes de desfechos obstétricos adversos são a presença de antecedentes de eventos trombóticos, positividade para mais do que um aFL, tripla positividade e positividade para AL. A presença destas características está relacionada com risco aumentado de recém-nascido

pequeno para a idade gestacional. Mulheres com eventos trombóticos prévios apresentam risco aumentado de trombose pré-natal ou no puerpério e os recém-nascidos apresentam maior risco de mortalidade neonatal. A tripla positividade e o AL estão associados a aumento do risco de pré-eclâmpsia. A dupla ou tripla positividade estão relacionados com o aumento do risco de PPT em comparação com a positividade para apenas um aFL. [30]

Num estudo retrospectivo multicêntrico, que incluiu pacientes com SAF classificada segundo os critérios de Sydney, os autores compararam pacientes com e sem tripla positividade para aFL. Pacientes com tripla positividade apresentaram maior incidência de pré-eclâmpsia (17.6% vs. 2.9%, $p=0.001$), PPT (14.7% vs. 1.5%, $p=0.001$), maior taxa de manifestações não incluídas nos critérios (48,5% vs. 25.7%, $p=0.002$), nomeadamente citopenias autoimunes e não apresentaram diferença estatisticamente significativa na prevalência de eventos trombóticos. Os autores relataram ainda taxas mais elevadas de recidiva de eventos obstétricos ou trombóticos (63.2% vs. 39.7%; $p=0.002$) e a maior necessidade de terapêutica anticoagulante a longo prazo e imunomoduladora nestes pacientes. Pela análise multivariada, os fatores de risco que se associaram de forma independente ao risco de recidiva foram o perfil de tripla positividade, SAF trombótica e PPT prévio. [31]

A tripla positividade para aFL e a história prévia de pré-eclâmpsia severa de início precoce constituem fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia com características de severidade antes das 34 semanas de gestação em pacientes com SAF obstétrica apesar da administração do tratamento farmacológico convencional com ácido acetilsalicílico (AAS) e heparina de baixo peso molecular (HBPM). [32]

Num estudo de coorte retrospectivo recente, no qual foram incluídas 750 grávidas com o diagnóstico de SAF primária segundo os critérios de Sydney, demonstrou-se que diferentes perfis de positividade para aFL estão relacionados com diferentes taxas de complicações e desfechos obstétricos adversos. Mulheres com positividade para mais do que um aFL apresentaram menor taxa de nados-vivos e maior incidência de pré-eclâmpsia (com e sem características de gravidade), RCF, tromboembolismo venoso, PPT e nado-morto em comparação com mulheres com positividade para apenas um aFL. O grupo com tripla positividade apresentou menor taxa de nados-vivos e maior incidência de RCF e descolamento prematuro da placenta em comparação com dupla positividade. Dentro do grupo com apenas um aFL positivo, o anti- β_2 -GPI estava relacionado mais frequentemente com desfechos obstétricos adversos. [33]

Apesar do anti- β_2 -GPI ser frequentemente descrito como um dos aFL mais relevantes na patogénese da SAF, e contrariamente à conclusão do estudo anterior, uma revisão sistemática da literatura indicou que não existe evidência clínica de alta qualidade para

suportar uma associação independente do anti- β_2 -GPI IgG e o risco de complicações obstétricas ou trombóticas. [34]

Numa meta-análise, *Xu, J. et al* demonstrou que os aFL aumentam o risco de RCF, sendo que o aCL e o anti- β_2 -GPI estão fortemente associados a esta condição e o AL não aumentou o risco. [35] Por outro lado, noutra meta-análise, concluiu-se que o AL aumenta o risco de perda fetal tardia, contudo, os resultados para o aCL e anti- β_2 -GPI foram inconsistentes. [36] Num estudo caso-controlo prospetivo, incluindo pacientes com SAF e SAF não classificada por critérios, a incidência de RCF e de baixo peso ao nascimento revelou-se mais elevada em pacientes com SAF e SAF não classificada por critérios comparado aos controlos, e maior em pacientes com SAF do que SAF não classificada por critérios e o aCL foi o único fator de risco associado, apesar da instituição do tratamento recomendado. [37]

Para além dos preditores descritos anteriormente, parâmetros analíticos têm sido implicados na predição de eventos obstétricos adversos em mulheres grávidas com SAF obstétrica. Num estudo de caso controlo retrospectivo, demonstrou-se que a presença de trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) no primeiro trimestre parece aumentar de forma independente o risco de PPT (<37 semanas de gestação) e além disso, está correlacionada com recém-nascido pequeno para a idade gestacional e morte fetal intrauterina. [38] Baixos níveis séricos pré-concepcionais de componentes do complemento (C3 $<88\text{ng/ml}$ e/ou C4 $<15\text{ng/ml}$) foram relacionados com maior incidência de RCF após as 34 semanas de gestação, menor duração da gravidez e redução da taxa de nados-vivos comparado a pacientes com valores de complemento dentro dos limites da normalidade. Pacientes com dupla ou tripla positividade para aFL associada a hipocomplementemia apresentam maior incidência de perdas fetais do que pacientes com complemento normal. [39] Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados demonstrou que o nível plasmático de D-dímeros pode ser um preditor da taxa de nados-vivos, sendo esta mais elevada se os D-dímeros se encontrarem abaixo do valor basal do que acima do mesmo (RR=1.16, IC 95% =1.09–1.23, $p<0.001$). [40]

Apesar da evidência clínica comprovar que existem preditores que se associam de forma consistente aos desfechos obstétricos, o desenho dos estudos é heterogéneo, incluindo muitas vezes apenas um centro clínico e metodologia de recolha de dados retrospectiva, dificultando a interpretação dos resultados.

3.6. Implicações no planeamento familiar e na vigilância obstétrica

O recurso a consultas de planeamento familiar é de extrema importância (Tabela 2), visto que, estas permitem a discussão, esclarecimento e apoio médico acerca de contraceção, doenças sexualmente transmissíveis, rastreio neoplásico e planificação do futuro reprodutivo

de cada mulher ou do casal, de forma personalizada e baseada no estado de saúde de cada paciente. Em mulheres com o diagnóstico de SAF ou com aFL persistentemente positivos, o uso de contraceptivos orais combinados não está recomendado, devido ao aumento do risco trombótico conferido pelos estrogénios. Neste caso, deve optar-se por dispositivos intrauterinos (de cobre ou progestativo) ou contraceptivos orais progestativos, em vez de outros, pela sua eficácia e pela relevância de prevenir gestações não planeadas. [41,42] O rastreio neoplásico e a imunização para o papilomavírus humano devem ser realizados de acordo com os protocolos para a população em geral. [41]

A consulta pré-concepcional é outro marco importante antes da gravidez, que permite avaliar a saúde materna e contribuir para o sucesso obstétrico. (Tabela 2) Em mulheres com o diagnóstico de SAF, é relevante a averiguação da história obstétrica e trombótica precedente, a presença de outras doenças autoimunes, o perfil de aFL, idade materna, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença tiroideia, consumos, imunizações e outros fatores de risco gerais, de forma a estratificar o risco de complicações obstétricas futuras. [41] Esta consulta é uma excelente oportunidade para o início da suplementação e medicação recomendada. Nas pacientes com SAF, para além da suplementação com ácido fólico, recomenda-se a vitamina D e cálcio, com particular destaque para mulheres submetidas a tratamento com heparina e com níveis plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D baixos no primeiro trimestre, para prevenção de osteopenia. [41] Se o tratamento com AAS estiver indicado, deve ser iniciado antes da conceção e a HBPM adicionada após confirmação da gravidez. [43]

No caso de recurso a procriação medicamente assistida, o ACR recomenda o tratamento com HBPM ou Heparina não-fracionada (HNF) em dose profilática em mulheres com positividade para aFL sem critérios clínicos ou com o diagnóstico de SAF obstétrica e com HBPM/HNF em dose terapêutica em mulheres com SAF trombótica, durante o período de estimulação ovárica com pausa nas 24-36 horas antes da recolha de oócitos e retoma após a recolha. Se indicado deve iniciar-se AAS depois da recolha de oócitos. [42] Já a EULAR recomenda o tratamento com AAS e/ou HBPM de acordo com o efetuado durante a gestação, com pausa do AAS três dias antes da recolha de oócitos com retoma no dia a seguir e pausa da HBPM pelo menos doze horas antes do procedimento com retoma no mesmo dia. Nos casos em que não foi administrado AAS durante a estimulação ovárica, deve ser iniciado no dia da transferência embrionária. [41]

Relativamente à vigilância obstétrica (Tabela 2), para além dos protocolos locais para vigilância de gestações de alto risco, a EULAR recomenda a avaliação por ecografia no primeiro trimestre (11-14 semanas), ecografia com *Doppler* no segundo trimestre (20-24 semanas) e ecografia com *Doppler* da artéria umbilical, artérias uterinas, ducto venoso e

artéria cerebral média no terceiro trimestre mensalmente, para rastreio de insuficiência placentária e fetos pequenos para a idade gestacional. [41] Em casos de RCF tardia (>34 semanas) a diminuição da velocidade de crescimento do perímetro abdominal e/ou um índice cérebro-placentário diminuído identifica fetos com maior risco de desfechos obstétricos adversos. [41] A vigilância deve ser realizada por uma equipa médica multidisciplinar com participação de obstetras, internistas, reumatologistas ou imunologistas de acordo com o mais indicado, com vista a alcançar um acompanhamento de excelência para garantir os melhores desfechos obstétricos possíveis. [15]

Tabela 2 – Principais recomendações para a gestão clínica de mulheres com Síndrome Antifosfolipídica

1 Planeamento Familiar	2 Consulta pré-concepcional	3 Vigilância Obstétrica
Prevenção de gestação não planeada	<p><u>Averiguar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes obstétricos e clínicos - Doenças autoimunes - Fatores de risco cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> - Doença tiroideia - Estado vacinal - Consumos 	Acompanhamento multidisciplinar
<p><u>Escolha do método contraceutivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo intrauterino - Contraceptivos orais progestativos 	<p><u>Avaliar a presença de preditores de prognóstico adverso:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de eventos trombóticos - Antecedentes de pré-eclâmpsia severa <ul style="list-style-type: none"> - Dupla ou tripla positividade - Anticoagulante lúpico positivo - Títulos elevados de anticorpos antifosfolipídeos 	<p>1º Trimestre Ecografia 11-14 semanas</p> <p>2º Trimestre Eco-Doppler 20-24 semanas</p> <p>3º Trimestre Eco-Doppler mensal</p>
<p>Rastreio neoplásico</p> <p>Imunização para o papilomavírus humano</p>	<p><u>Iniciar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suplementação com ácido fólico, vitamina D - Tratamento com ácido acetilsalicílico 	<p><u>Tratamento</u></p> <p>Ácido acetilsalicílico e/ou Heparina de baixo peso molecular</p>

3.7. Tratamento/profilaxia de eventos obstétricos adversos

O tratamento da SAF obstétrica consiste essencialmente na administração de AAS em baixa dose em monoterapia ou em associação com a HBPM. Contudo, estima-se que em cerca de 20-30% dos casos exista refratariedade ao tratamento. [44-47] Atualmente, não existe consenso acerca da terapêutica a instituir em casos refratários, mas devido à maior compreensão da fisiopatologia da SAF obstétrica alguns tratamentos têm sido propostos, como a hidroxicloroquina, imunoglobulina intravenosa (IVIg), plasmaferese, corticosteroides, fármacos biológicos e estatinas.

Em 2019, a EULAR publicou recomendações para a gestão clínica de adultos com SAF. No que diz respeito à SAF obstétrica, o tratamento recomendado varia consoante os antecedentes pessoais das grávidas (com ou sem eventos trombóticos ou obstétricos

prévios). De acordo com estas recomendações, em mulheres sem antecedentes pessoais, com perfil de aFL de alto risco (AL positivo, dupla ou tripla positividade para aFL ou a presença de títulos elevados de aFL persistentes), o tratamento com AAS na dose de 75-100mg/dia deve ser considerado. Nas mulheres com antecedentes pessoais apenas do foro obstétrico: se há documentação de três ou mais abortos espontâneos recorrentes (<10 semanas de gestação) ou de morte fetal (\geq 10 semanas de gestação), é recomendada a associação de AAS com heparina em dose profilática durante a gravidez; se há história de PPT (<34 semanas de gestação devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária) ou na presença de SAF obstétrica clínica não classificada por critérios pode optar-se por monoterapia com AAS ou em associação com heparina tendo em conta outros fatores de risco individuais; para reduzir o risco de trombose materna no puerpério, mulheres tratadas com heparina em doses profiláticas durante a gravidez, devem mantê-la até 6 semanas após o parto. Em mulheres com antecedentes pessoais de eventos trombóticos, é recomendado a associação de AAS e heparina em doses terapêuticas durante a gravidez. Nos casos refratários, as opções incluem heparina em dose terapêutica ou adição de hidroxicloroquina ou prednisolona em baixa dose durante o primeiro trimestre e em casos mais particulares, utilizar IVIg. [43]

Por sua vez, o ACR possui uma *guideline* acerca da gestão da saúde reprodutiva em doenças reumáticas e musculoesqueléticas, das quais faz parte a SAF. Em mulheres grávidas com positividade para aFL, sem critérios clínicos, é fortemente recomendado tratamento com AAS na dose de 81-100mg/dia durante a gravidez para a prevenção de pré-eclâmpsia. Em grávidas com positividade para aFL, que não cumpram o critério obstétrico, o ACR recomenda de forma condicional contra o uso de terapêutica combinada com AAS e heparina em dose profilática. Na SAF obstétrica é recomendada terapêutica combinada de AAS e heparina em dose profilática e a manutenção da anticoagulação durante 6 a 12 semanas pós-parto. Em mulheres grávidas com antecedentes trombóticos, é recomendado tratamento com AAS e heparina em doses terapêuticas durante a gravidez e o pós-parto. Em casos refratários, o ACR recomenda de forma condicional a adição de hidroxicloroquina a heparina em dose profilática ou a HBPM e AAS em pacientes com SAF primária. Nestes casos, ao contrário da EULAR, o ACR recomenda condicionalmente contra o tratamento com IVIg e doses aumentadas de HBPM e fortemente contra a adição de prednisolona a heparina em doses profiláticas ou a HBPM em dose profilática e AAS. [42]

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados demonstrou que o tratamento combinado de AAS com HBPM aumenta a taxa de nados-vivos (RR=1.29, IC 95% = 1.22–1.35, $p<0.001$) em comparação com monoterapia de AAS, em grávidas com SAF. [40] *Hamulyák, E. et al*, numa revisão sistemática e meta-análise, descreveu que a heparina em

associação com o AAS (75-100mg/dia) apresentou taxas mais elevadas de nados-vivos do que AAS em monoterapia em mulheres com aFL persistentemente positivos, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre a HBPM e a HNF. [48] *Guerby, P. et al* demonstrou que a heparina isolada ou em associação com o AAS (50-100mg/dia), aumenta a taxa de nados-vivos e diminui a taxa de pré-eclâmpsia, em comparação com outros tratamentos (AAS em monoterapia, AAS em associação com prednisolona e IVIg), contudo não altera as taxas de PPT nem de RCF. [44] A HBPM e a HNF estão associadas a taxas mais elevadas de nados-vivos de forma independente, contudo, a HNF associou-se à ocorrência de hemorragia *minor* como epistáxis. [44] Relativamente ao início e duração do tratamento, a informação na literatura é heterogênea. De forma global, o AAS é iniciado no período pré-concepcional e adiciona-se a HBPM, quando indicada, após a confirmação da gravidez e mantém-se o tratamento durante a gestação, podendo prolongar-se o uso de HBPM durante o período pós-parto como profilaxia de tromboembolismo materno. [48] Num ensaio clínico randomizado, realizado no âmbito da avaliação do efeito do período de início da HBPM nos resultados obstétricos, concluiu-se que a administração precoce de HBPM (às 5 semanas de gestação) comparativamente à administração tardia (às 7 semanas, após confirmação ecográfica de batimento cardíaco fetal), em mulheres a tomar AAS 81mg/dia desde a concepção, reduz a perda gestacional precoce mas não afeta a incidência de complicações obstétricas tardias como PPT anterior às 34 semanas, pré-eclâmpsia, RCF ou a taxa de nados-vivos. [49]

A hidroxiquina é conhecida pelas suas propriedades antimaláricas, contudo também desempenha funções imunomoduladoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias e é largamente utilizada no tratamento do LES e da Artrite Reumatóide. [47,50] A sua eficácia parece estar relacionada com a sua atuação em etapas-chave da fisiopatologia da SAF, tais como, inibição da ativação do complemento, diminuição da produção de FT, desintegração da ligação anti- β_2 -GPI/ β_2 -GPI, inibição da produção de TNF- α , restabelecimento da função anticoagulante da anexina V, entre outras. [47] Um estudo observacional de 2022, que incluiu 217 mulheres com aFL e morbidade obstétrica, reportou que 67 mulheres (30.9%) apresentaram complicações obstétricas apesar do tratamento convencional com AAS e HBPM em dose profilática. Destas, 41 receberam mais tarde um tratamento combinado de AAS 100mg/dia, HBPM profilática e hidroxiquina (200-400mg/dia) e 78% das gestações culminaram em sucesso com nado-vivo. [46] Uma meta-análise de cinco estudos retrospectivos demonstrou que a taxa de nados vivos é significativamente maior quando a hidroxiquina é utilizada como tratamento adicional. [45] Por outro lado, numa revisão sistemática e meta-análise recente foi reportado que o uso adicional de hidroxiquina não diminui o risco de pré-eclâmpsia e de RCF em pacientes com SAF ou com positividade para aFL. [51]

Atualmente, encontram-se a decorrer três ensaios clínicos prospectivos com o intuito de perceber melhor o papel da hidroxicloroquina na SAF. [52-54]

Para o tratamento da SAF refratária, tem sido proposta a adição da prednisolona ao tratamento convencional, por condicionar a redução da ativação do complemento e inflamação. [55] *Riancho-Zarrabeitia, L. et al* através de um estudo de coorte retrospectivo, concluiu que o tratamento adicional com glucocorticoides em baixa dose aumenta o sucesso obstétrico. [56] E através de meta-análise, cujos estudos envolvidos correspondiam maioritariamente à administração de glucocorticoides em alta dose em adição ao tratamento convencional, concluiu que a sua administração parece aumentar o sucesso obstétrico, embora sem significado estatístico, mas que se associam a efeitos adversos importantes, nomeadamente pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e PPT, inviabilizando a sua administração. [56] A evidência científica é limitada quanto à eficácia e segurança da adição da prednisolona em baixa dose ao tratamento convencional, identificando-se a necessidade da realização de ensaios clínicos neste âmbito.

Um estudo de coorte demonstrou que, se ao primeiro sinal de complicações obstétricas (pré-eclâmpsia, sinais de insuficiência placentária, redução de 20% do valor basal de plaquetas ou trombose), se realizar alteração da dose profilática para terapêutica de HBPM em associação com AAS 100mg/dia em pacientes com SAF obstétrica e a adição de aférese plasmática semanal e IVIg a AAS 100mg/dia e HBPM em dose terapêutica em pacientes com SAF com antecedentes de eventos trombóticos e/ou complicações obstétricas severas, se alcança uma taxa mais elevada de nados-vivos. [57]

Uma meta-análise de ensaios randomizados e controlados e estudos de coorte prospectivos comparou os diferentes tratamentos da SAF obstétrica com base nos desfechos obstétricos observados em 395 pacientes. Os resultados demonstraram que existe um risco aumentado de morte fetal/neonatal sob tratamento com monoterapia de AAS em comparação com a associação de AAS e heparina, e sem tratamento em comparação com a associação de AAS e corticoides. Por sua vez, o risco de prematuridade revelou-se maior para tratamento combinado de AAS, HNF e IVIg em comparação com AAS e heparina, e com AAS e corticosteroides comparada à AAS ou AAS associada a HBPM. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre estes tratamentos na prevenção de RCF. [58] Os autores reportaram um caso de trombocitopenia sob tratamento com AAS, HNF e IVIg e quatro casos de hemorragia *minor* sob tratamento com AAS e HNF e sob monoterapia com AAS e nenhum caso de hemorragia *major* ou fraturas osteoporóticas. [58]

Numa revisão sistemática de 2022 sobre o tratamento administrado em gestações refratárias ou de alto risco em mulheres com SAF, concluiu-se que o tratamento com hidroxicloroquina 200-400mg/dia (adicional a AAS e heparina) aumenta a taxa de nados-vivos

na SAF refratária e que a plasmaferese semanal associada a IVIg 2g/kg mensal aumenta a taxa de nados vivos em gestações de alto-risco/refratárias, em comparação com outros esquemas terapêuticos. [59]

Atualmente, a evidência científica relativa ao uso de fármacos biológicos no tratamento/profilaxia da SAF é escassa. Verificam-se benefícios na utilização destes em casos de SAF refratária com eventos tromboticos recorrentes ou de SAF catastrófica. [55,60] Devido à relevância do TNF- α e da ativação do complemento na patogênese da SAF obstétrica, umas das terapêuticas mais promissoras para utilização na SAF obstétrica são fármacos anti-TNF- α (certolizumab ou adalimumab, por exemplo) e o inibidor do componente C5 do sistema complemento, como o eculizumab. [60] Contudo, a sua utilização não é recomendada e é limitada pela carência de estudos de maior evidência científica, principalmente relativos à eficácia, dose e segurança.

As estatinas são fármacos antilipídicos amplamente utilizados na prevenção e tratamento de doença cardiovascular. Para além da sua reconhecida ação na redução dos níveis plasmáticos de colesterol, possuem efeito anti-inflamatório, antitrombótico, antioxidante, vasodilatador, protetor endotelial e regulador do sFlt-1. [61] O tratamento de pacientes com antecedentes de condições relacionadas com a insuficiência placentária, como RCF e pré-eclâmpsia, com esta classe farmacêutica, parece condicionar diminuição da incidência de prematuridade, morte perinatal, pré-eclâmpsia e aumento do peso ao nascimento nas gestações subsequentes. [61] Num estudo de *Lefkou, E. et al*, foram incluídas 21 grávidas com SAF que desenvolveram pré-eclâmpsia e/ou RCF apesar do tratamento convencional (AAS 80mg/dia e HBPM). Após o diagnóstico destas condições clínicas, 10 mulheres continuaram com o tratamento convencional e 11 iniciaram pravastatina 20mg/dia em adição ao tratamento convencional. No grupo tratado com pravastatina verificou-se o aumento do fluxo sanguíneo placentário, diminuição das manifestações pré-eclâmpicas maternas (redução da proteinúria e tensão arterial), taxa de nados-vivos de 100%, com todos os partos a ocorrerem na ou após a 34ª semana de gestação. Pelo contrário, no grupo com tratamento convencional, verificou-se a ocorrência de três mortes fetais às 25-26 semanas de gestação, e os restantes sete partos ocorreram antes ou na 34ª semana de gestação por cesariana de emergência, culminando numa taxa de nados-vivos de 45%. [62] Estes estudos apontam no sentido do benefício da adição de estatinas ao tratamento convencional, contudo são necessários estudos mais robustos para comprovar estas observações.

4. Conclusão

A SAF é uma doença autoimune sistémica que, apesar de ser associada de forma clássica, a eventos trombóticos e obstétricos, é uma entidade clínica heterogénea, que condiciona efeitos deletérios em múltiplos órgãos e sistemas. Esta patologia determina uma maior propensão para eventos trombóticos macrovasculares e microvasculares com afeção dos sistemas renal, cardiovascular e nervoso, do sangue e da pele. Os desfechos obstétricos adversos mais frequentes compreendem abortos espontâneos recorrentes, prematuridade, morte fetal, mortalidade neonatal, pré-eclâmpsia, RCF e baixo peso ao nascimento.

Os critérios de classificação atuais, embora úteis na investigação, apresentam limitações na prática clínica ao excluir outras manifestações associadas à SAF. Nesta revisão, verificámos que pacientes com SAF não classificada por critérios apresentam uma boa resposta ao tratamento, com melhoria na taxa de nados-vivos e redução de eventos obstétricos adversos. A presença de manifestações não incluídas nos critérios implica maior risco de eventos trombóticos e de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Destaca-se a importância de reconhecer estas manifestações, de forma a proporcionar tratamento e apoio especializado, apesar de existir necessidade de mais estudos para a melhor compreensão desta entidade clínica.

A fisiopatologia subjacente à SAF obstétrica não é totalmente conhecida e os mecanismos pelos quais se desenvolve morbilidade obstétrica permanecem sob investigação. No entanto, estudos recentes demonstram que um desenvolvimento inadequado e disfunção placentários, bem como, a má perfusão e inflamação da interface materno-fetal, na presença de aFL, são os principais responsáveis. Para estas alterações placentárias contribuem inúmeros processos, como a diminuição da viabilidade e da capacidade migratória e de adesão dos trofoblastos, diminuição da remodelação das artérias espiraladas uterinas, produção diminuída dos fatores de crescimento endotelial e da placenta, ativação do sistema complemento e de células leucocitárias com conseqüente aumento da síntese de fatores antiangiogénicos, de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigénio e FT, diminuição da atividade anticoagulante da anexina V, libertação aumentada de vesículas extracelulares e a presença de certos micro-RNA não codificantes.

Nesta revisão, identificámos os principais desfechos obstétricos associados à SAF e demonstrámos que existem alguns fatores preditores de prognóstico. Os fatores associados a desfechos obstétricos adversos incluem a dupla ou tripla positividade para aFL, a positividade para o AL, eventos trombóticos prévios, antecedentes de pré-eclâmpsia severa de início precoce, trombocitopenia no primeiro trimestre, hipocomplementemia no período pré-concepcional e valores plasmáticos de D-dímeros. Seria de elevado interesse a realização de

investigação nesta área, pois a capacidade de antecipar possíveis complicações obstétricas permitiria uma intervenção proativa, com vista a melhorar a saúde materno-fetal.

O planeamento familiar é importante para qualquer mulher em idade fértil, no entanto naquelas com o diagnóstico de SAF este detém ainda maior importância pela necessidade de evitar gestações não planeadas devido aos riscos envolvidos. Os métodos contraceptivos com estrogénios encontram-se contraindicados neste grupo devido ao aumento de risco trombótico e, por isso, recomenda-se a aplicação de dispositivos intrauterinos ou contraceptivos orais progestagénicos, que têm elevada eficácia. Na consulta pré-concepcional, além das práticas usuais, deve considerar-se o doseamento da vitamina D e a sua suplementação se necessário e deve iniciar-se a terapêutica dirigida para profilaxia de eventos obstétricos adversos (AAS). Durante a gestação, além do protocolo usual de vigilância para gestações de alto-risco, está recomendada vigilância ecográfica com *Doppler*, uma vez no segundo trimestre, e mensal no terceiro trimestre para rastreio de insuficiência placentária e RCF e acompanhamento por equipa multidisciplinar.

Os pilares do tratamento da SAF obstétrica são o AAS em monoterapia ou em associação com a HBPM durante a gestação, de acordo com os antecedentes trombóticos e obstétricos e fatores de risco individuais. Todavia, vários estudos demonstram que em cerca de 20-30% dos casos existe refratariedade ao tratamento. Nestes casos, a EULAR e o ACR recomendam a adição de hidroxiquina ao tratamento convencional. A EULAR recomenda ainda o uso de doses aumentadas de HBPM, prednisolona, e IVIg, ao contrário do ACR. Os diversos estudos demonstram que existe benefício da administração precoce de HBPM em associação com AAS na melhoria da taxa de nados-vivos e na diminuição das complicações obstétricas. Relativamente ao tratamento da SAF refratária, aquela com maior evidência científica é a utilização adicional de hidroxiquina, encontrando-se a decorrer estudos prospetivos para clarificar os resultados reportados até agora. Não existe evidência suficientemente robusta que suporte a utilização de outras terapêuticas, como corticoterapia, fármacos biológicos e estatinas.

Em suma, revela-se a importância da realização de estudos prospetivos, com amostras maiores e uniformização das definições aplicadas que permitam um conhecimento com maior precisão e até o desenvolvimento de algoritmos de vigilância e tratamento que possam proporcionar um acompanhamento clínico personalizado e de excelência.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Ana Luísa Areia e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto pela orientação, disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

Agradeço aos familiares e amigos mais próximos pelo carinho, motivação e apoio incondicional.

Referências Bibliográficas

1. Xourgia E, Tektonidou MG. An Update on Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):84.
2. Arachchillage DRJ, Pericleous C. Evolution of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(3):295-304.
3. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23(12):85.
4. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *Bmj.* 2023;380:e069717.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
6. Depietri L, Veropalumbo MR, Leone MC, Ghirarduzzi A. Antiphospholipid Syndrome: State of the Art of Clinical Management. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023.
7. Devreese KMJ. Testing for antiphospholipid antibodies: Advances and best practices. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:49-58.
8. Barbhैया M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, *et al.* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-70.
9. Pires da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102689.
10. Muñoz Muñoz C, Ahmed K, Thomas M, Cohen H, Alijotas-Reig J, Giles I. Comparing pregnancy outcomes in patients with criteria and non-criteria autoimmune disease: A systematic review. *Lupus.* 2022;31(1):5-18.
11. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, Rodríguez-Pintó I, Brito I, Mota A, *et al.* Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:967178.
12. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Del Barrio-Longarela S, Riancho-Zarrabeitia L, Merino A, Comins-Boo A, *et al.* Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: How Different Is from Sidney Criteria? A Single-Center Study. *Biomedicines.* 2022;10(11).
13. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-72.

14. Guédon AF, Catano J, Ricard L, Laurent C, de Moreuil C, Urbanski G, *et al.* Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):33.
15. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022;11(3).
16. Vrzić Petronijević S, Vilotić A, Bojić-Trbojević Ž, Kostić S, Petronijević M, Vićovac L, *et al.* Trophoblast Cell Function in the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(10).
17. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganelli V, *et al.* Molecular Mechanisms of "Antiphospholipid Antibodies" and Their Paradoxical Role in the Pathogenesis of "Seronegative APS". *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
18. Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: from pathogenesis to treatment. *Immunol Med.* 2022;45(2):79-93.
19. Mineo C, Shaul PW, Bermas BL. The pathogenesis of obstetric APS: a 2023 update. *Clin Immunol.* 2023;255:109745.
20. Fierro JJ, Velásquez M, Cadavid AP, de Leeuw K. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2022;87(1):e13509.
21. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576.
22. Álvarez D, Morales-Prieto DM, Cadavid Á P. Interaction between endothelial cell-derived extracellular vesicles and monocytes: A potential link between vascular thrombosis and pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2023;22(4):103274.
23. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
24. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):446-71.
25. Castellanos Gutierrez AS, Figueras F, Espinosa G, Youssef L, Crispi F, Santana M, *et al.* Correlation of placental lesions in patients with systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome and adverse perinatal outcomes. *Placenta.* 2023;139:92-8.
26. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, *et al.* The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):406-14.

27. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733.
28. Högdén A, Antovic A, Berg E, Bremme K, Chaireti R. Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus*. 2019;28(7):868-77.
29. Yang J, Liang M. Risk factors for pregnancy morbidity in women with antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol*. 2021;145:103315.
30. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102901.
31. Laurent C, Ricard L, Nguyen Y, Boffa JJ, Rondeau E, Gerotziafas G, *et al*. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study. *RMD Open*. 2023;9(1).
32. Latino JO, Udry S, Aranda F, Wingeyer SP, Romero DSF, Belizna C, *et al*. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine. *Lupus*. 2020;29(13):1736-42.
33. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, *et al*. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1-.e12.
34. Jiang D, Lim W, Crowther M, Garcia D. A systematic review of the association between anti- β -2 glycoprotein I antibodies and APS manifestations. *Blood Adv*. 2021;5(20):3931-6.
35. Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4308470.
36. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1523-33.
37. Xi F, Cai Y, Lv M, Jiang Y, Zhou F, Chen Y, *et al*. Anticardiolipin Positivity Is Highly Associated With Intrauterine Growth Restriction in Women With Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620974455.
38. Jin J, Xu X, Hou L, Hou Y, Li J, Liang M, *et al*. Thrombocytopenia in the first trimester predicts adverse pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:971005.
39. Esteve-Valverde E, Alijotas-Reig J, Belizna C, Marques-Soares J, Anunciacion-Llunell A, Feijóo-Massó C, *et al*. Low complement levels are related to poor obstetric outcomes in women with obstetric antiphospholipid syndrome. The EUROAPS Registry Study Group. *Placenta*. 2023;136:29-34.

40. Shi T, Gu ZD, Diao QZ. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(25):e26264.
41. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
42. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, *et al*. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56.
43. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.
44. Guerby P, Fillion A, O'Connor S, Bujold E. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(2):101974.
45. Tian Y, Xu J, Chen D, Yang C, Peng B. The additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(8):102121.
46. Khizroeva J, Bitsadze V, Tincani A, Makatsariya A, Arslanbekova M, Babaeva N, *et al*. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6157-64.
47. Fierro JJ, Velásquez-Berrío M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K, Cadavid JÁ. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2023.
48. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2021;19(5):1174-85.
49. Eid MI, Abdelhafez MS, El-Refaie W, El-Zayadi AA, Samir K, Abdelrazik MM, *et al*. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Int J Womens Health*. 2019;11:41-7.
50. Hooper A, Bacal V, Bedaiwy MA. Does adding hydroxychloroquine to empiric treatment improve the live birth rate in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome? A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(3):e13761.

51. Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(2).
52. Belizna C, Pregolato F, Abad S, Alijotas-Reig J, Amital H, Amoura Z, *et al*. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1153-68.
53. Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, *et al*. HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(6):562-71.
54. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. [Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(7-8):598-604.
55. Radin M, Cecchi I, Rubini E, Foddai SG, Barinotti A, Menegatti E, *et al*. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol*. 2020;221:108597.
56. Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho PM, López-Hoyos M, Barrio RD, Haya A, *et al*. Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis. *Lupus*. 2022;31(7):808-19.
57. Hoxha A, Favaro M, Calligaro A, Del Ross T, Ruffatti AT, Infantolino C, *et al*. Upgrading Therapy Strategy Improves Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Cohort Management Study. *Thromb Haemost*. 2020;120(1):36-43.
58. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I, Emmi G, Di Scala G, Avagliano L, *et al*. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1357-67.
59. Hoxha A, Tormene D, Campello E, Simioni P. Treatment of Refractory/High-Risk Pregnancies With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 13. Switzerland: Copyright© 2022 Hoxha, Tormene, Campello and Simioni.; 2022. p. 849692.
60. Yun Z, Duan L, Liu X, Cai Q, Li C. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2023;14:1145145.
61. Hirsch A, Rotem R, Ternovsky N, Hirsh Raccach B. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 13. Switzerland: Copyright © 2022 Hirsch, Rotem, Ternovsky and Hirsh Raccach.; 2022. p. 1021548.

62. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2933-40.