

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo em pacientes obstétricas: Uma revisão

Antiphospholipid Antibody Syndrome in obstetric patients: A review

Recebido: 29/06/2022 | Revisado: 08/07/2022 | Aceito: 10/07/2022 | Publicado: 11/07/2022

Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: gustavosgbf@gmail.com

Isabella Magalhães Assub

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3723-2094>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: isabellaassub@hotmail.com

Felipe Ramos Caldeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7468-5191>

Universidade UNIRG, Brasil

E-mail: santos_med@yahoo.com

Laura Felipe Meinertz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8531-7119>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: meinertzlf@gmail.com

Camila Angelo Vidal de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8889-2549>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: camilavidal6@icloud.com

Kevin Waquim Pessoa Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3923-0503>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: kevin.carvalho@discente.ufma.br

Andressa Barros de Sousa Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-9829>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: andressamarata@gmail.com

Maria Eduarda Ibrahim Rocha Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1716-3351>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: dudaibrahimg@gmail.com

Bárbara Guerra Barbalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5289-7142>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: babikgb@hotmail.com

Bruna Portela Andrade Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4543-502X>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: bruna_portela@hotmail.com

Julyanna Assunção Silva Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5121-1997>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: julyannamonteiro@hotmail.com

Katiane Gomes de Melo Veras

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2745-7900>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: kat_veras@hotmail.com

Clovis Matheus Valério da Silva Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5463-0081>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: mat.nascimento66@gmail.com

Luiza Moreira Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3366-1732>

Universidade UNITPAC, Brasil

E-mail: luiza.moreirac@hotmail.com

Nicole Moreira Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0953-7678>

Universidade UNITPAC, Brasil

E-mail: nicolemoreirac@hotmail.com

Maria Fernanda de Lima Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5211-6580>

Universidade UNIFASB, Brasil

E-mail: mariafernanda_britto@hotmail.com

Myrela Murad Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2157-0646>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: myrelamuradsampaio@gmail.com

Natália Murad Schmitt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3048-1250>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: natalia.murad@hotmail.com

Ana Valéria Brandão de Sá Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5593-9942>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: anavaleriabrandao@hotmail.com

Cleison de Souza Avelar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-0443>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: avelar211med@gmail.com

Nelson Lopes Aragão Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-8050>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: nelsonlaf@hotmail.com

Victor Henrique Martins Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-1577>

Universidade Ceuma, Brasil

E-mail: victorhsantos2@gmail.com

Resumo

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAAF), ou Doença de *Hughes*, é uma doença sistêmica autoimune caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL), como anticorpos anticardiolipina (aCL), anticorpos anti- β 2-glicoproteína 1 (β 2GPI) e anticoagulante lúpico (LA). Manifestações cardíacas, hematológicas, obstétricas, nefrológicas e neurológicas fazem parte do quadro clínico da patologia. Pacientes obstétricas portadoras de SAAF são propensas a desenvolverem abortos espontâneos, morte fetal ou parto prematuro devido à restrição de crescimento intrauterino (RCIU), toxemia pré-eclâmpsia (TPE), eclâmpsia e outras consequências da insuficiência placentária. Nesse sentido, as gestantes necessitam de terapia medicamentosa a fim de evitar tais complicações na gestação. Portanto, o objetivo do estudo é discorrer sobre a síndrome do anticorpo antifosfolípido em pacientes obstétricas. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, que utilizou as plataformas PubMed, SciELO e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos, na língua inglesa. De acordo com as literaturas analisadas, as complicações obstétricas podem ser tratadas por meio dos antagonistas da vitamina K, heparina e terapia antiplaquetária, como aspirina em baixas doses. A pravastatina é eficaz no tratamento da pressão arterial e proteinúria, além da melhora da perfusão placentária, com diminuição do risco de pré-eclâmpsia. A hidroxicloroquina previne fenômenos trombóticos e as complicações na gravidez, bem como o Certolizumabe, que inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), responsável pela reação inflamatória da SAAF.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide; Aspirina; Heparina; Aborto espontâneo.

Abstract

Antiphospholipid Antibody Syndrome (APAS), or Hughes Disease, is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (aPL), such as anticardiolipin antibodies (aCL), anti- β 2-glycoprotein 1 (β 2GPI) antibodies and lupus anticoagulant (LA). Cardiac, hematological, obstetric, nephrological and neurological manifestations are part of the clinical picture of the pathology. Obstetric patients with APS are prone to develop spontaneous abortions, fetal death or preterm delivery due to intrauterine growth restriction (IUGR), preeclampsia toxemia (PTE), eclampsia and other consequences of placental insufficiency. In this sense, pregnant women need drug therapy in order to avoid such complications during pregnancy. Therefore, the aim of the study is to discuss the antiphospholipid antibody syndrome in obstetric patients. This is an integrative literature review, which used the PubMed, SciELO and Cochrane Library platforms as databases for the selection of scientific articles, in English. According to the literature analyzed, obstetric complications can be treated using vitamin K antagonists, heparin and antiplatelet therapy, such as low-dose aspirin. Pravastatin is effective in the treatment of blood pressure and proteinuria, in addition to improving placental perfusion, with reduced risk of preeclampsia. Hydroxychloroquine prevents thrombotic phenomena and complications in pregnancy, as well as Certolizumab, which inhibits tumor necrosis factor alpha (TNF- α), responsible for the inflammatory reaction of APS.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome; Aspirin; Heparin; Abortion.

1. Introdução

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF), ou Doença de *Hughes*, é uma patologia sistêmica, de origem autoimune, caracterizada pela produção excessiva dos anticorpos antifosfolípides (aPL), como anticorpos anticardiolipina (aCL), anticorpos anti- β 2-glicoproteína 1 (β 2GPI) e anticoagulante lúpico (LA), os quais modificam o efeito anticoagulante das proteínas da hemostasia (Wojeick *et al.*, 2020; Soares, 2018; Louzada *et al.*, 1998; de França & de Oliveira Lins, 2020; de Almeida *et al.*, 2022; Almeida & Errante, 2018; Diógenes *et al.*, 1999).

Diversas manifestações clínicas, como eventos trombóticos nos sistemas arterial e venoso podem surgir, acarretando em consequências hematológicas, cardíacas, neurocutâneas e obstétricas, como trombocitopenia, valvopatias, acidentes vasculares encefálicos, nefropatias, hipertensão e proteinúria. Ademais, a SAAF ocorre de forma primária ou em associação com doenças do sistema conjuntivo, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Arslan & Branch, 2020; Danowski *et al.*, 2013; Freitas *et al.*, 2003; Rodrigues, 2018; Sun *et al.*, 2019; Schreiber *et al.*, 2017; Schreiber & Hunt, 2019).

Concomitantemente ao caráter trombofílico, a síndrome é também conhecida por apresentar mecanismos imunológicos e inflamatórios que fazem parte da fisiopatologia das lesões placentárias, as quais favorecem os riscos para complicações obstétricas, como abortamentos de repetição, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino (Rodrigues *et al.*, 2019; Santamaria *et al.*, 2005; Kemp & Thomas, 2018; Rocha *et al.*, 2010; Pinheiro *et al.*, 2019).

Partindo dessa premissa, é válido salientar que, a partir do conhecimento dessa afecção, os tratamentos adequados devem ser instituídos, sendo o mais utilizado e com o melhor prognóstico a heparina de baixo peso molecular (HBPM), associada ao ácido acetilsalicílico (aspirina) (Lopes *et al.*, 2017; Kemp & Thomas, 2018; Schreiber *et al.*, 2017; Schreiber & Hunt, 2019).

Por outro lado, outras drogas, como a pravastatina, antagonistas da vitamina K, hidroxicloroquina (HCQ) e o anticorpo monoclonal Certalizumabe têm tido resultados excepcionais em um número significativo de gestantes portadoras de SAAF, com resolução da gravidez, no entanto, mais estudos a respeito de tais medicações são necessários, a fim de garantir maior segurança às pacientes obstétricas (Kemp & Thomas, 2018; Schreiber *et al.*, 2017; Schreiber & Hunt, 2019). Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo discorrer sobre a síndrome do anticorpo antifosfolípideo em pacientes obstétricas.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2017 a 2022, na língua inglesa, que abordavam sobre a síndrome do anticorpo antifosfolípideo em pacientes obstétricas. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software *Mendeley*® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software *Microsoft*® *Excel*®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), no idioma inglês, com os operadores booleanos “OR” e “AND”, como mostra o Quadro 1.

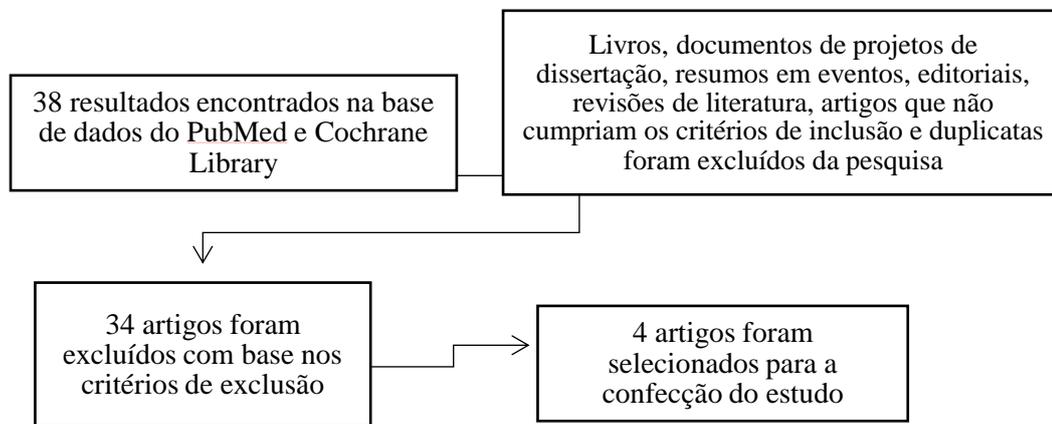
Quadro 1 – Estratégia de busca do estudo.

(“*Antiphospholipid syndrome*”[All Fields]) OR (“*antiphospholipid syndrome*”[MeSH Terms]) AND (“*aspirin*”[All Fields]) AND (“*heparin*”[All Fields])) OR (“*heparin*”[MeSH Terms]) AND (“*abortion*”[All Fields]) OR (“*abortion, spontaneous*”[MeSH Terms]) OR (“*pregnancy loss*”[All Fields])

Fonte: Autores (2022).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Livros, documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, revisões de literatura, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e artigos duplicados, conforme o Fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Sistematização da filtragem de artigos para confecção do estudo.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, 38 foram encontrados resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline) e *Cochrane Library*, com 0 na base SciELO.

Dos 38 resultados obtidos, 34 foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva. Todos os quatro artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Tabela 1 – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline) e *Cochrane Library*.

Estudo	Título	Tipo do estudo	Observações
Schreiber <i>et al.</i> , 2017	Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome	Artigo de revisão	A combinação da aspirina e heparina nas gestantes portadoras de SAAF obstétrica é amplamente eficaz para o prosseguimento das gestações, com cerca de 70% de sucesso. No entanto, drogas como a pravastatina são benéficas em mulheres com pré-eclâmpsia relacionada aos anticorpos antifosfolípidos. A hidroxicloroquina, por outro lado, mostrou ser promissora na prevenção de complicações relacionadas à SAAF gestacional.
Kemp & Thomas, 2018	Antiphospholipid syndrome in obstetrics	Artigo de revisão	Com uma gama diversificada de manifestações clínicas e uma complexa patologia, é primordial o acompanhamento das gestantes pelo hematologista com experiência no manejo, por ser multifacetado, com envolvimento de outras especialidades, como a medicina fetal e reumatologistas, além dos obstetras. Tais pacientes devem ser encaminhadas antes da gestação para uma avaliação e aconselhamento holísticos a respeito dos potenciais riscos.
Schreiber & Hunt, 2019	Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy	Artigo de revisão	Terapias com aspirina e heparina melhoraram o resultado da gravidez na SAAF obstétrica e, atualmente, aproximadamente 75% das gestantes com SAAF têm um resultado de gravidez favorável. No entanto, o padrão atual de atendimento não previne todas as complicações da gravidez, já que o tratamento atual pode chegar a até 30% de falha das gestações da SAAF. A hidroxicloroquina e possivelmente pravastatina são opções terapêuticas que se mostraram benéficas em ensaios clínicos na prevenção de complicações em mulheres grávidas com a presença dos anticorpos antifosfolípidos.
Arslan & Branch, 2020	Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient	Artigo de revisão	Estudos em andamento envolvendo roedores utilizam o anticorpo monoclonal Certolizumabe como terapia para a prevenção de complicações relacionadas à SAAF obstétrica. A hipótese é de que o bloqueio de TNF- α melhora os resultados da gravidez.

Fonte: Autores (2022).

A Síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF) é uma patologia autoimune caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL), como anticorpos anticardiolipina (aCL), anticorpos anti- β 2-glicoproteína 1 (β 2GPI) e anticoagulante lúpico (LA). A síndrome é conhecida como a associação de trombose arterial e/ou venosa e/ou morbidade obstétrica em pacientes com teste positivo para tais anticorpos em duas ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo que, nessas condições, confirmam o diagnóstico. Assim, a Tabela 2 aponta os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da SAAF, sendo que pelo menos um critério clínico deve acompanhar os critérios laboratoriais (Kemp & Thomas, 2018; Schreiber *et al.*, 2017).

Tabela 2 – Critérios diagnósticos da Síndrome do anticorpo antifosfolípido.

Critérios clínicos	Critérios laboratoriais
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombose (arterial, venosa ou capilar) 2. Evento obstétrico adverso <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 3 perdas gestacionais consecutivas em gestações < 10 semanas b. ≥ 1 morte fetal ≥ 10 semanas de gestação c. ≥ 1 parto prematuro para grave pré-eclâmpsia e/ou insuficiência placentária 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A positividade repetida (título médio a alto ou > 40 unidades ou acima do percentil 99) de anticorpos aPI em 12 semanas de intervalo <ol style="list-style-type: none"> a. Anticoagulante lúpico b. Anticorpo anticardiolipina (IgM e/ou IgG) c. Anticorpo anti-β2-glicoproteína-I (IgM e/ou IgG)

Fonte: Adaptado de Arslan e Branch (2020).

Uma característica marcante da SAAF são as complicações na gravidez, que incluem perda precoce recorrente inexplicada da gravidez, morte fetal ou parto prematuro devido à restrição de crescimento intrauterino (RCIU), toxemia pré-eclâmpsia (TPE), eclâmpsia e outras consequências da insuficiência placentária. Acredita-se que os anticorpos possuam a capacidade trombogênica, no entanto mais estudos são necessários para elucidar plenamente a fisiopatologia. Ademais, sabe-se que eles ativam células endoteliais, plaquetas e monócitos, além da inibição da via da proteína C e da fibrinólise, o que é importante para compreender o tratamento adequado da síndrome.

No estudo descrito por Schreiber *et al.* (2017), foi observado que antagonistas da vitamina K, heparina e terapia antiplaquetária, como aspirina em baixas doses (ABD), são terapias primordiais para as gestantes com SAAF. Entretanto, o uso

do anticoagulante oral direto ainda não é totalmente indicado, sendo necessários mais evidências a respeito.

Por outro lado, todas as pacientes observadas no estudo com sinais de pré-eclâmpsia, que utilizaram a pravastatina, como pressão arterial e proteinúria, melhoraram e os sinais de perfusão placentária permaneceram estáveis sem piora em comparação ao grupo controle, sendo comprovada a eficácia do medicamento no tratamento dessas pacientes. Por outro lado, foi observado o benefício da hidroxicloroquina devido ao seu efeito não apenas antitrombogênico, como também na prevenção de complicações obstétricas relacionadas à SAAF. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos a fim de garantir a melhor terapêutica para essas pacientes (Schreiber *et al.*, 2017).

Já Kemp e Thomas (2018), em seu estudo, analisaram que a aspirina em baixas doses (75 mg diariamente) e heparina não fracionada em pacientes com aborto espontâneo recorrente no primeiro trimestre e SAAF reduziram a taxa de aborto espontâneo no primeiro trimestre em 54%. Foi visto, ainda, que tanto a aspirina quanto a heparina de baixo peso molecular são seguras para o feto na gravidez, sendo notório o consenso entre as literaturas que preconizam essa combinação terapêutica.

Ademais, os autores observaram que pacientes com trombose prévia utilizar anticoagulantes de longo prazo antes da concepção. Essas pacientes seriam rotineiramente tratadas com aspirina na gravidez, além de trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular. Em relação à rivaroxabana, um dos novos anticoagulantes orais, foi observado que seu uso em pacientes com histórico de tromboembolismo venoso e SAAF pode ser potencialmente eficaz, o que é essencial para evitar as complicações obstétricas. Além disso, é essencial que haja acompanhamento multidisciplinar, com hematologistas, reumatologistas, obstetras e medicina fetal (Kemp & Thomas, 2018).

Segundo Schreiber e Hunt (2019), a terapia com heparina e aspirina fazem parte do arsenal propedêutico da SAAF obstétrica, com cerca de 75% de sucesso no prosseguimento das gestações, embora nem todas as complicações sejam evitadas, com números que chegam a 30%. Dessa forma, é necessário que a patogênese seja bem esclarecida a fim de tratar os respectivos distúrbios gestacionais. Sob outra perspectiva, foi visto que o imunomodulador hidroxicloroquina (HCQ) previne fenômenos trombóticos e também as complicações na gravidez.

De acordo com os autores, em um estudo envolvendo 30 pacientes com SAAF (e 35 gestações), o uso da HCQ reduziu de 81% para 19% o número de abortos ($p < 0,05$), mostrando-se estatisticamente significativo. Ainda nesse estudo, a taxa de nascidos vivos foi de 78% ($p < 0,05$), sendo assim demonstrada a eficácia e os benefícios do medicamento na SAAF gestacional. Por outro lado, a pravastatina mostrou-se eficaz em 100% das pacientes expostas à droga, com melhora da proteinúria, pressão arterial e perfusão placentária quando comparadas às do grupo-controle (Schreiber & Hunt, 2019).

No estudo descrito por Arslan e Branch (2020), foi observado que, em mulheres sem histórico de trombose, geralmente a trombopprofilaxia com heparina é recomendada, sendo que a maioria das mulheres com SAAF trombótica realiza uma anticoagulação de longo prazo, como a varfarina, a qual deve ser descontinuada antes da 6ª semana de gestação e um regime total de anticoagulação com agente heparínico deve ser iniciado, conforme o esquema exposto na Tabela 3 sobre opções terapêuticas para a SAAF.

Tabela 3 – Opções de tratamento para pacientes portadoras de SAAF na gestação.

Características clínicas da SAAF	Opções de tratamento	Comentários
SAAF com evento trombótico prévio	Paciente em tratamento anticoagulante de longa duração: dose terapêutica com heparina de baixo peso molecular (HBPM) + ABD Paciente sem anticoagulação de longa duração: dose intermediária ou terapêutica HBPM + ABD	Os pacientes com SAAF com evento trombótico prévio têm risco aumentado de trombose recorrente e estão em tratamento anticoagulante de longo prazo com varfarina. A transição para anticoagulação completa com HBPM + ABD deve ocorrer até a 6ª semana de gestação.
SAAF sem evento trombótico prévio, mas com perda de gravidez precoce recorrente	Dose profilática de HBPM + ABD ou apenas ABD	Ensaio clínico comprovam sua eficácia.
SAAF sem evento trombótico prévio, mas com morte fetal ou parto prematuro por pré-eclâmpsia grave e/ou insuficiência placentária	Dose profilática de HBPM + ABD	Suporte baseado em evidências limitado.
SAAF sem evento trombótico ou obstétrico adverso prévio, mas com perfil de anticorpos antifosfolípidos de alto risco	Dose profilática de HBPM + ABD ou apenas ABD	Muitos especialistas recomendam a associação profilática.

Fonte: Adaptado de Arslan e Branch (2020).

Por outro lado, Arslan e Branch (2020) mencionaram um ensaio clínico envolvendo roedores, o qual utilizou o anticorpo monoclonal Certolizumabe como terapia para prevenir complicações obstétricas em pacientes com SAAF. Foi visto que o bloqueio de TNF- α melhora os resultados da gravidez, sendo os primeiros resultados promissores. No entanto, números maiores são necessários para comprovação estatística.

4. Conclusão

De acordo com as literaturas analisadas, observou-se um consenso geral em relação à terapia da SAAF obstétrica, visto que as principais complicações, como perda gestacional precoce recorrente inexplicada, morte ou fetal ou parto prematuro por RCIU, TPE e eclâmpsia podem ser tratadas por meio dos antagonistas da vitamina K, heparina e terapia antiplaquetária, como aspirina em baixas doses.

Estudos demonstraram que a pravastatina é eficaz no tratamento da pressão arterial e proteinúria, além da melhora da perfusão placentária, com diminuição do risco de pré-eclâmpsia. Foi visto, ainda, que a HCQ previne fenômenos trombóticos e as complicações na gravidez. Sob outra perspectiva, o anticorpo monoclonal Certolizumabe promove o bloqueio de TNF- α , reduzindo complicações obstétricas, com resultados satisfatórios segundo estudos.

Desse modo, é mister que mais estudos longitudinais e meta-análises sejam realizadas a fim de se obter maior respaldo científico, principalmente em relação à SAAF sem evento trombótico prévio, mas com morte fetal ou parto prematuro por pré-eclâmpsia grave e/ou insuficiência placentária, a qual permanece com suporte baseado em evidências limitado.

Referências

- Almeida, P., & Errante, P. R. (2018). Síndrome Antifosfolípido. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, 14(37), 231-243.
- Arslan, E., & Branch, D. W. (2020). Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 64, 31-40.
- Danowski, A., Rego, J., Kakehasi, A. M., Funke, A., de Carvalho, J. F., Lima, I. V., & Levy, R. A. (2013). Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípido. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(2), 184-192.
- de Almeida, G. M. G., Azevedo, G. G., Barreto, L. F., Mantovanelli, M. L., Furtado, N. A., da Silva Santana, T. G., & de Almeida, T. M. (2022). Síndrome do anticorpo antifosfolípido: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Development*, 8(5), 42271-42280.

- de França, M. F., & de Oliveira Lins, S. R. (2020). Complicações obstétricas em mulheres trombofílicas com presença do anticorpo antifosfolípide. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 94682-94694.
- Diógenes, M. J. N., Siquera Neto, J. I., Ribeiro Neto, C. D. C., & Holanda, R. R. A. (1999). Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SaAFLs): anticoagulante lúpico (AL) e/ou anticorpo anticardiolipina (aCL). *An. bras. dermatol*, 613-9.
- Freitas, M. V. C., Silva, L. M. D., Petean, F. C., Carvalho, I. F. D., Franco, R. F., Donadi, E. A., & Louzada Júnior, P. (2003). Síndrome do anticorpo antifosfolípide: estudo comparativo das formas primária e secundária. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 43, 153-159.
- Kemp, M., & Thomas, W. (2018). Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus*, 27(1_suppl), 28-31.
- Lopes, M. R. U., Danowski, A., Funke, A., Rêgo, J., Levy, R., & Andrade, D. C. O. D. (2017). Atualização da síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(11), 994-999.
- Louzada Jr, P., Simon, S. M., Voltarelli, J. C., & Donadi, E. A. (1998). Síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 31(2), 305-315.
- Pinheiro, A. O., de Araújo, J. C., Paiva, L. A., Fávero, A. C. D., Batista, F. C. F., & Valentim, V. P. A. (2019). Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF): relato de caso. *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG*, (5).
- Rocha, D. B., Amate, E. M., & da Silva Sousa, A. L. (2010). "Síndrome antifosfolípide em gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico-uma revisão bibliográfica.
- Rodrigues, A. N. (2018). Diagnóstico laboratorial da síndrome antifosfolípide obstétrica: uma revisão integrativa.
- Rodrigues, V. D. O., Soligo, A. D. G., & Pannain, G. D. (2019). Síndrome Anticorpo Antifosfolípide e Infertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 41, 621-627.
- Santamaria, J. R., Badziak, D., Barros, M. F. D., Mandelli, F. L., Cavalin, L. C., & Sato, M. S. (2005). Síndrome antifosfolípide. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80, 225-239.
- Schreiber, K., & Hunt, B. J. (2019). Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis research*, 181, S41-S46.
- Schreiber, K., Radin, M., & Sciascia, S. (2017). Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 29(6), 397-403. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000406>
- Soares, M. P. D. L. (2018). Relação entre a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo e as complicações gestacionais.
- Sun, S. Y., Mattar, R., Carvalho, N., & Neto, A. R. B. (2019). Óbito fetal. *Femina*, 47(6), 322-49.
- Wojeick, N., Cogo, A. C. K., van der Sand, C. R., & Brondani, R. N. (2020). Síndrome do anticorpo antifosfolípídico: uma revisão integrativa. *RELATOS DE CASOS*, 64(1), 125-130.