

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Síndrome Antifosfolípide obstétrica

Número 6 – Junho 2021

A Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida e frequentemente associada a resultados obstétricos adversos.
- A gravidade da SAF depende do tipo e complexidade dos anticorpos. Triplo positivo para anticorpos antifosfolípidios e altos títulos de anticorpos são comumente associados a uma doença mais grave.
- Os anticorpos antifosfolípidos descritos para o diagnóstico da síndrome são: IGG e IGM anticardiolipina, anticoagulante lúpico e IGG e IgM antibeta2 GPI.
- A ocorrência de trombose venosa e/ou arterial faz parte do quadro clínico.
- O tratamento da SAF na gravidez consiste no uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) e aspirina em baixa dosagem. A dose para anticoagulação depende da presença ou ausência de trombose prévia e do tipo de morbidade obstétrica.
- Pacientes refratários ao tratamento de anticoagulação podem precisar de terapias adicionais (hidroxicloroquina, prednisona e/ou imunoglobulina intravenosa).

Recomendações

- A profilaxia primária de resultados adversos da gravidez com aspirina em baixa dosagem pode ser considerada em portadores de anticorpos antifosfolípidos (AFL) assintomáticos que apresentem um perfil de alto risco.
- A profilaxia primária de resultados adversos da gravidez com aspirina em baixa dosagem e HBPM em dose profilática é recomendada.
- Pacientes com trombose prévia e SAF: anticoagulação de dose intermediária ou completa com HBPM e aspirina em baixa dosagem durante a gravidez.
- Pacientes com desfechos adversos graves na gravidez previamente tratados com aspirina e HBPM devem receber hidroxicloroquina iniciada antes da gravidez, associada a aspirina e HBPM. (nível de evidência 2C).

Contexto clínico

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição pró-trombótica e inflamatória caracterizada por eventos tromboembólicos ou complicações obstétricas combinadas com a presença de pelo menos um anticorpos antifosfolípidos (AFL): anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (ACA) ou anti- β 2glicoproteína I (a β 2GPI).⁽¹⁾

Diagnóstico de síndrome antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide é diagnosticada na presença de pelo menos um dos seguintes critérios clínicos e um dos seguintes critérios laboratoriais:⁽¹⁾

Critérios clínicos para SAF

Morbidade gestacional

- Um ou mais óbitos inexplicáveis de um feto morfologicamente normal com > 10 semanas de gestação.

- Um ou mais partos prematuros de um neonato morfologicamente normal com <34 semanas de gestação devido a pré-eclâmpsia grave (PEG) ou eclâmpsia (conforme definições padrão) ou características reconhecidas de insuficiência placentária.
- Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicáveis em <10 semanas de gestação excluindo-se fatores maternos e paternos (como anormalidades anatômicas, hormonais ou cromossômicas).

Trombose vascular

Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos.

- A trombose deve ser confirmada objetivamente.
- Em caso de confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem inflamação da parede do vaso.

Critérios laboratoriais

1. Anticoagulante lúpico positivo no plasma em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo.
2. Anticardiolipina positiva IgG e/ou IgM no soro ou plasma em título médio ou alto (> 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99) em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo.
3. Anticorpo positivo anti-b2 glicoproteína-I do isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma (títulos acima do percentil 99) em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.

A síndrome antifosfolípide pode levar a um amplo espectro de complicações trombóticas, como tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa em locais incomuns e trombose arterial e capilar, que são altamente suscetíveis à recorrência.⁽²⁾ Há vários outros sintomas e outros órgãos podem estar envolvidos, manifestações que em parte, não são critério para SAF (Figura 1).

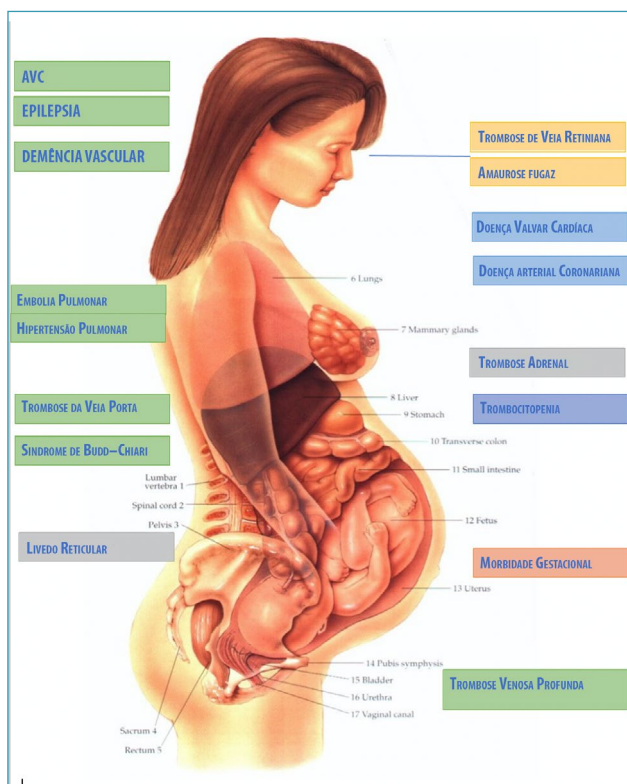


Figura 1. Manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide em mulheres

As complicações obstétricas são abortos recorrentes inexplicáveis (idade gestacional [IG] <10 semanas), morte de um feto morfologicamente normal, nascimento prematuro (IG <34 semanas) devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP ou crescimento intrauterino restrito (CIUR).^(1,3)

Embora os anticorpos antifosfolípeos sejam a base das manifestações trombóticas e obstétricas da SAF, diferentes mecanismos estão associados a cada variante.⁽⁴⁾

Apesar de um estado pró-trombótico ser a marca registrada da trombose na SAF, a SAF obstétrica é caracterizada por placentação defeituosa devido à inflamação, ativação do sistema complemento, hipercoagulabilidade e anormalidades na remodelação vascular dos vasos uterinos, que podem não estar relacionadas às lesões trombóticas.⁽⁴⁾ Apesar da trombose e manifestações obstétricas serem variantes distintas da SAF, a maioria dos pacientes apresenta ambas as complicações.⁽⁵⁾

A síndrome antifosfolípide primária ou associada a lúpus eritematoso sistêmico (LES) pode representar vários problemas à saúde das mulheres em termos de contracepção, reprodução e tratamento da menopausa. O atendimento ao paciente na prática médica diária pode ser comprometido pela apresentação clínica heterogênea e pelas abordagens terapêuticas disponíveis. O objetivo desta revisão e documento de posicionamento é oferecer recomendações úteis sobre o manejo de mulheres com SAF para a comunidade médica.

Diagnóstico laboratorial da SAF

Os anticorpos antifosfolípeos são amplamente usados como marcadores diagnósticos da SAF. Os seguintes anticorpos e títulos são considerados critérios laboratoriais para o diagnóstico de SAF: i) LAC positivo; ii) IgG ou IgM ACA em título médio ou alto (> 40 GPL/MPL ou >percentil 99); iii) IgG ou IgM aβ2GP1 em título médio ou alto (>percentil 99). Pelo menos um dos critérios laboratoriais deve estar presente em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo.⁽¹⁾

Além de ser utilizado para o diagnóstico, o perfil desses anticorpos também pode desempenhar um papel na apresentação clínica da doença. Miyakis et al.⁽¹⁾ sugeriram que a SAF deve ser categorizada de acordo com a positividade do AFL, como tipo I (um AFL positivo), tipo IIa (presença somente de LAC), tipo IIb (presença somente de ACA) e tipo IIc (presença somente de aβ2GP1). Recentemente, Pengo et al.⁽⁶⁾ sugeriram que a positividade para os três anticorpos AFL, conhecida como tripla positividade, era um fator de risco independente para trombose em portadores assintomáticos de AFL. Estudos clínicos sugerem que a positividade de LAC isoladamente, a positividade dupla e a tripla estão associadas a alto risco de complicações de SAF (Tabela 1).

Tabela 1. Definições de perfil de anticorpo antifosfolípide de alto e baixo risco (AFL)

Perfil AFL de alto risco	Perfil AFL de baixo risco
Anticoagulante lúpico persistentemente positivo (medido de acordo com as diretrizes ISTH), ou	Anticorpos de glicoproteína I ACA ou antibeta2 isolados em títulos baixos/médios, particularmente se forem positivos transitórios
Positividade dupla de AFL (qualquer combinação de anticoagulante lúpico, anticorpos ACA ou anticorpos antibeta2 glicoproteína I), ou	
Positividade tripla de AFL, ou	
Títulos AFL persistentemente altos	

ISTH Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia; ACA anticardiolipina; AFL antifosfolípeos
Fonte: Modificado de: Tektonidou et al. (2019).⁽⁷⁾

Prevenção e tratamento das complicações obstétricas: como manejar essas pacientes?

Complicações obstétricas em portadores de AFL assintomáticos

A primeira evidência ligando a positividade AFL a resultados adversos da gravidez surgiu no início dos anos 90. Em estudo observacional prospectivo, Lynch et al.⁽⁸⁾ avaliaram 389 gestantes pela primeira vez, das quais 95 (24%) apresentavam AFL positivo. Durante o acompanhamento, a perda fetal foi observada em cerca de 16% das portadoras de AFL e 6,5% das pacientes com AFL negativo, o que gerou um risco 2,5 vezes maior de perda fetal em mulheres portadoras de AFL do que em não-AFL.⁽⁸⁾ Esses resultados foram confirmados por estudos de coorte e caso-controle avaliados posteriormente em uma metanálise, onde os portadores de AFL tinham probabilidade duas a quatro vezes maior de desenvolver resultados adversos na gravidez mediados pela placenta tardia, como pré-eclâmpsia, CIUR e perda fetal tardia.⁽⁹⁾

A abordagem mais benéfica para prevenir complicações obstétricas em mulheres portadoras de AFL ainda não foi definida. Como a avaliação de dados clínicos sobre profilaxia primária de complicações obstétricas é escassa e baseada em dados observacionais ou baixo número de casos, as evidências disponíveis são de baixa qualidade. Um estudo randomizado com 19 pacientes assintomáticos com AFL positivo não mostrou benefícios no uso de aspirina em baixa dosagem (85 mg 1x/dia) em comparação com o tratamento usual, embora o número de eventos adversos, como perda fetal e CIUR fosse baixo e o estudo fosse insuficiente para mostrar diferenças reais entre os tratamentos.⁽¹⁰⁾ Mais recentemente, em um estudo retrospectivo, Del Ross et al.⁽¹¹⁾ descreveram o efeito da aspirina em baixa dosagem (100 mg 1x/dia) nos resultados de 139 gestações em mulheres AFL positivas que não preenchem os critérios para SAF. O risco de aborto espontâneo, prematuridade e CIUR foi semelhante entre as mulheres que usaram ou não aspirina em baixa dosagem, e a frequência de nascidos vivos foi alta (acima de 92%), independentemente do tratamento.⁽¹¹⁾

Embora nenhuma evidência clínica apoie a profilaxia primária de complicações obstétricas entre portadores de AFL, os estudos disponíveis não avaliaram a profilaxia em pacientes com perfil de alto risco (positividade LAC isoladamente, positividade dupla e tripla) em que o risco de resultados adversos pudesse justificar a intervenção médica precoce. Para isso, os especialistas em SAF da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) concordaram recentemente que é razoável considerar o uso de aspirina em baixa dosagem (75-100 mg 1x/dia) em mulheres grávidas assintomáticas com perfil de AFL de alto risco (Tabela 1) e nenhuma história de trombose ou complicações obstétricas.⁽⁷⁾ A tabela 2 mostra um resumo dos tratamentos de acordo com o perfil clínico das pacientes.

Complicações obstétricas em pacientes com SAF: está tudo resolvido?

Em uma grande coorte de 1000 pacientes com SAF (muitas das quais com LES) que avaliou 188 gestações em dez anos,

Tabela 2. Manejo de mulheres grávidas com anticorpos antifosfolípidos ou SAF

Manifestações Clínicas	Tratamento	Evidência
Presença persistente de AFL sem resultados adversos na gravidez ou trombose	Acompanhamento rigoroso do feto e da mãe durante a gravidez com ou sem tratamento com AAS.	Nenhum estudo realizado em SAF. Fatores de risco a serem considerados: idade > 35 anos, presença de doenças autoimunes, hipertensão crônica.
Positividade persistente para anticorpos antifosfolípidos e história de perda recorrente de gravidez no primeiro trimestre	AAS com HBPM profilático	Ensaios clínicos randomizados de baixa qualidade
História anterior de complicações mediadas pela placenta	AAS com HBPM profilático	Ensaios clínicos randomizados de baixa qualidade
Pacientes com SAF trombótica (venoso ou arterial)	AAS e dose intermediária ou dose completa de HBPM	Com base em um estudo observacional prospectivo
Anticoagulação no período pós-parto e SAF	Tromboprofilaxia com HBPM por seis semanas após o parto em caso de trombose prévia; duas semanas após o parto, se não houver trombose anterior ou fatores de risco adicionais.	Com base em estudos de caso-controle e estudos de coorte

SAF – Síndrome Antifosfolípide, AFL- anticorpos antifosfolípidos; AAS – Aspirina em Baixa Dosagem; HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular. Aspirina em Baixa Dosagem -80-150mg/dia
Fonte: Adaptado de: Czirwalinna e Bergmann (2020).⁽¹²⁾

os riscos absolutos de perda fetal, CIUR e prematuridade foram altos, 16%, 26% e 48%, respectivamente.⁽⁵⁾ Curiosamente, embora a proporção de perda precoce da gravidez tenha diminuído (de 35% para 16%) combinada com maiores chances de nascimento (de 47% para 73%) durante o período de dez anos de acompanhamento, o risco de um nascido vivo com prematuridade ou CIUR permaneceu extremamente alto (acima de 30%).⁽⁵⁾ Esta observação destaca que embora as estratégias atuais pareçam eficazes para prevenir abortos espontâneos em mulheres com SAF, há necessidades clínicas não atendidas no tratamento de complicações tardias da gravidez relacionadas com a SAF. Os primeiros estudos randomizados que avaliaram as abordagens de tratamento para a prevenção de abortos recorrentes foram realizados no final dos anos 90 e início de 2000. Em um ensaio clínico randomizado, Rai et al.⁽¹³⁾ demonstraram que a combinação de aspirina em baixa dosagem e heparina de baixo peso molecular foi superior à aspirina em baixa dosagem isoladamente na prevenção de abortos espontâneos em pacientes com SAF. A proporção de nascidos vivos foi cerca de duas vezes maior no grupo que recebeu aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular (71%) em comparação com o grupo que recebeu apenas aspirina em baixa dosagem (42%).⁽¹³⁾ Embora um ensaio randomizado subsequente não tenha demonstrado diferenças entre aspirina em baixa dosagem isoladamente e aspirina em baixa dosagem associada a terapias de heparina de baixo peso molecular em mulheres grávidas com SAF e abor-

tos recorrentes,⁽¹⁴⁾ o estudo teve vários problemas metodológicos como a inclusão de mulheres grávidas após o 12ª semana de gestação e alta proporção de violações do protocolo (25% das mulheres mudaram de braço do estudo). Outros estudos observacionais e metanálises confirmaram a superioridade da aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular na prevenção de perdas gestacionais precoces. Um estudo observacional que avaliou 176 mulheres AFL/SAF com abortos recorrentes e 517 mulheres com abortos inexplicáveis demonstrou que a chance de nascimento de um filho vivo foi mais de duas vezes maior em mulheres AFL/SAF usando aspirina em baixa dosagem e heparina de baixo peso molecular em comparação com aquelas usando apenas aspirina em baixa dosagem.⁽¹⁵⁾ Quaisquer efeitos do tratamento com aspirina em baixa dosagem ou aspirina em baixa dosagem mais heparina de baixo peso molecular foram observados nas mulheres grávidas com abortos anteriores inexplicados.⁽¹⁵⁾ Em uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados, o uso de aspirina em baixa dosagem mais heparina de baixo peso molecular foi globalmente associado a taxas mais altas de nascidos vivos do que aspirina em baixa dosagem isoladamente, embora não tenha havido diferença entre as duas estratégias de tratamento em relação às taxas de parto prematuro e pré-eclâmpsia.⁽¹⁶⁾

As estratégias de tratamento para prevenir complicações tardias da gravidez foram avaliadas recentemente pelo ensaio FRUIT. Neste estudo, 32 mulheres grávidas com SAF e história de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome HELLP em gestações anteriores foram randomizadas para receber aspirina em baixa dosagem mais heparina de baixo peso molecular ou apenas aspirina em baixa dosagem durante a gravidez em curso na ocasião. O estudo demonstrou que o risco absoluto destes distúrbios hipertensivos da gravidez não foi reduzido pelo uso de aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular, em comparação com aspirina em baixa dosagem isoladamente, sugerindo que aspirina em baixa dosagem associada a heparina não traz benefícios adicionais para o tratamento com aspirina em baixa dosagem isoladamente em termos de prevenção de complicações no final da gravidez.⁽¹⁷⁾

Considerando a evidência de que o uso de aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular é superior à aspirina em baixa dosagem isoladamente na redução de abortos espontâneos, mas não em resultados adversos no final da gravidez em mulheres com SAF, o uso de aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular é sugerido durante toda a gravidez para prevenir aborto espontâneo recorrente e perda fetal em mulheres com SAF. Em mulheres com SAF e parto prematuro anterior devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP ou insuficiência placentária, a aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular ou aspirina em baixa dosagem isoladamente pode ser usada para prevenir a recorrência dessas complicações no final da gravidez.⁽⁷⁾

Manejo de SAF obstétrica refratária

Pesquisa europeia publicada recentemente de 1000 casos de SAF obstétrica revelou que até o momento, a proporção de

perda fetal ainda é muito alta (em 27%) entre mulheres com SAF⁽¹⁸⁾ e aborto espontâneo recorrente é o desfecho negativo mais frequente, apesar do avanço das estratégias terapêuticas para tratamento destes pacientes ocorrido nos últimos anos.

Certamente, o risco de falha no tratamento é uma questão importante que pode afetar mais de 20% das pacientes com SAF obstétrica e alguns fatores de risco associados à falha no tratamento foram identificados. Em um grande estudo multicêntrico caso-controle, a ocorrência de falha no tratamento foi mais provável entre mulheres com LES ou outras doenças autoimunes, história de trombose e complicações na gravidez e tripla positividade para AFL.⁽¹⁹⁾ Um estudo de coorte multicêntrico recente confirmou que a presença de doença autoimune, consumo de complemento e trombose prévia foram fatores de risco para a ocorrência de resultados adversos na gravidez na SAF, independentemente da abordagem de tratamento usada para prevenção destes resultados.⁽²⁰⁾

Vários tratamentos clínicos para o tratamento da SAF obstétrica refratária têm sido descritos, como hidroxicroquina, glicocorticoides, imunoglobulina e plasmáfereze.⁽²¹⁻²⁴⁾ No entanto, eles foram descritos principalmente em estudos de série de casos e não há evidências clínicas robustas para apoiar o uso dessas terapias. A melhor evidência disponível vem de dois estudos de coorte recentes. Dois estudos multicêntricos retrospectivos demonstraram os benefícios da adição de hidroxicroquina ao tratamento convencional para aumentar as taxas de nascidos vivos em casos de SAF obstétrica refratária.^(25,26) Um estudo muito recente, publicado em 2020, mostrou que as combinações de aspirina em baixa dosagem com heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica podem melhorar os resultados da gravidez em pacientes com complicações graves neste período.⁽²⁶⁾ No entanto, esses estudos sofrem de confusão por viés de indicação, já que a estratégia de tratamento não foi designada aleatoriamente, mas escolhida com base nas características clínicas dos pacientes. Além disso, grande parte dos tratamentos alternativos foram comparados com dados históricos, o que pode resultar em diversos vieses de informação. Em conjunto, os dados disponíveis apontam para um possível efeito da hidroxicroquina na melhoria dos resultados da gravidez na SAF. Para confirmar essas suspeitas, dois ensaios clínicos randomizados estão sendo realizados para avaliar o impacto da hidroxicroquina em adição à terapia padrão na melhora dos resultados da gravidez em mulheres com SAF obstétrica,^(18,27) mas os resultados desses estudos ainda não estão disponíveis.

Até o momento, as sugestões atuais para o tratamento de SAF obstétrica refratária à aspirina em baixa dosagem associada a heparina de baixo peso molecular profilática são baseadas apenas na opinião de especialistas. As possíveis abordagens terapêuticas incluem: aspirina em baixa dosagem associada a dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular, hidroxicroquina, baixa dosagem de glicocorticoides durante o primeiro trimestre da gravidez e imunoglobulina.⁽⁷⁾

Pacientes com SAF e morbidade gestacional apresentam maior risco de trombose?

Os seguintes fatores foram associados a um maior risco de ter uma primeira trombose após uma morbidade gestacional:⁽²⁸⁾

- idade mais jovem no diagnóstico de SAF
- fatores de risco cardiovascular adicionais
- trombose venosa superficial
- doença das válvulas cardíacas
- positividade AFL múltipla

Síndrome antifosfolípide catastrófica e gravidez: um diagnóstico que não deve ser esquecido

A síndrome antifosfolípide catastrófica (SAFC) é uma condição rara mas com risco de vida, que pode ser precipitada pela gravidez. Ela pode ser difícil de diagnosticar, pois mimetiza outras microangiopatias trombóticas associadas à gravidez. O diagnóstico preciso e oportuno é fundamental para o tratamento eficaz.⁽²⁹⁾ Os critérios para SAFC incluem trombose de múltiplos órgãos em um período de uma semana que afeta pelo menos três órgãos ou tecidos. No entanto, estas diretrizes são usadas para fins de classificação e não para tratamento clínico definitivo. A condição é rara e corresponde a menos de 1% dos casos de SAF, mas pode ser fatal e a gravidez pode ser um gatilho. Além da gravidez, fatores precipitantes estão presentes na maioria dos casos e incluem infecções, cirurgia, neoplasias, anticoncepcionais e medicamentos. A gravidez é o fator precipitante em cerca de 8% dos casos.⁽³⁰⁾

A SAFC relacionada à gravidez ocorre em indivíduos mais jovens do que aqueles não gestantes. Além disso, a SAFC tem maior probabilidade de se apresentar de novo na gravidez (48,2%) em comparação com não-gestantes (26,3%). Também é relativamente mais provável que a SAFC relacionada à gravidez tenha maior associação com envolvimento do fígado e perda de gravidez anterior. O diagnóstico diferencial inclui outras microangiopatias trombóticas, muitas das quais associadas (ou específicas) à gravidez. As condições que compartilham muitas características com o SAFC incluem pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, exacerbação do lúpus, coagulação intravascular disseminada e esteatose hepática aguda da gravidez. Todas essas condições são caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e potencial malignidade.

A base do tratamento é a anticoagulação terapêutica. Imunossupressão, tratamento de suporte e remoção ou tratamento de quaisquer fatores precipitantes são recomendados. Outros tratamentos se concentram na imunossupressão. O tratamento de primeira linha geralmente inclui corticosteroides, embora a eficácia seja incerta. Além dos corticosteroides, a imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou a plasmáfereze são usadas para imunossupressão e tratamento adicionais. A dosagem ideal é incerta, mas normalmente 0,4 g/kg por dia por três a cinco dias. Em alguns centros, eles prosseguem com o parto imediato se a idade gestacional for ≥ 34 semanas de gestação. Em idades gestacionais anteriores, prossiga para o parto se o

paciente não responder ao tratamento após um intervalo de tempo razoável (por exemplo, 24-48 horas) ou se o estado fetal estiver comprometido.⁽²⁹⁾ Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra células B CD20 positivas. Em séries de casos não controlados, foi relatada utilidade do rituximabe na melhora da SAF (em pacientes sem SAFC). Os resultados foram bons (75%) em 20 pacientes com SAFC tratados com rituximabe.⁽³¹⁾ Outro anticorpo monoclonal, o eculizumabe, é específico para a proteína complemento C5. Existem vários estudos em andamento avaliando o uso de eculizumabe na SAF e na SAFC. Enquanto isso, a medicação deve ser reservada para casos refratários devido ao alto custo.⁽³²⁾

Considerações finais

- SAF trombótica e obstétrica são duas variantes diferentes da mesma síndrome.
- Em mulheres grávidas com SAF, a proporção de perda fetal e complicações obstétricas tardias é de cerca de 15-35% e 5%, respectivamente.
- A profilaxia primária de resultados adversos da gravidez com aspirina em baixa dosagem pode ser considerada em portadoras de AFL assintomáticas que apresentem um perfil de alto risco.
- O tratamento convencional para prevenção de complicações obstétricas consiste na associação de aspirina em baixa dosagem a heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas.
- Opções de tratamento adequadas para casos refratários não estão estabelecidas, embora estratégias usando hidroxiquina, prednisona, imunoglobulina e plasmáfereze tenham sido descritas em estudos de série de casos e o uso de hidroxiquina pareça ser a terapia mais promissora para SAF obstétrica refratária.

Referências

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, 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. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
2. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187
3. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):780-8. doi: 10.1055/s-0036-1592336
4. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):433-40. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6
5. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
6. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1147-52. doi: 10.1160/TH04-12-0839
7. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
8. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1994;120(6):470-5. doi: 10.7326/0003-4819-120-6-199403150-00004

9. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85. doi: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
10. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1099-100. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70409-5
11. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol.* 2013;40(4):425-9. doi: 10.3899/jrheum.120576
12. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):174-83. doi: 10.1055/a-1113-0689
13. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253-7. doi: 10.1136/bmj.314.7076.253
14. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-13. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02165-8
15. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2208-13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04015.x
16. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology.* 2010;49(2):281-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep373
17. van Hoorntje ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:168-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.011
18. Belizna C, Pregnolato 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. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012
19. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology.* 2011;50(9):1684-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker139
20. Fredi M, Andreoli L, Aggogeri E, Bettiga E, Lazzaroni MG, Le Guern V, et al. Risk factors for adverse maternal and fetal outcomes in women with confirmed aPL positivity: results from a multicenter study of 283 pregnancies. *Front Immunol.* 2018;9:864. doi: 10.3389/fimmu.2018.00864
21. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011;117(25):6948-51. doi: 10.1182/blood-2011-02-339234
22. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: how, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009
23. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, Zambon A, Marson P, Del Ross T, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol.* 2016;115:14-9. doi: 10.1016/j.jri.2016.03.004
24. El-Haieq DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(3):236-41. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.05.045
25. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):498-502. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.012
26. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with high-risk antiphospholipid syndrome: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):639-46. doi: 10.1055/s-0038-1632388
27. 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. doi: 10.1055/s-0037-1603359
28. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhayia M, Tektonidou M, Banzato A, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study. *BJOG.* 2019;126(5):656-61. doi: 10.1111/1471-0528.15469
29. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol.* 2018;42(1):26-32. doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.006
30. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
31. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmune Rev.* 2013;12(11):1085-90. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004
32. Unlu O, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: candidate therapies for a potentially lethal disease. *Annu Rev Med.* 2017;68:287-96. doi: 10.1146/annurev-med-042915-102529

Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Ana Maria Kondo Igai

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.

Marcelo Melzer Teruchkin

Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Fernanda Andrade Orsi

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflito de interesses: nenhum a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente:

Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros

Vice-Presidente:

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Secretário:

Paulo Francisco Ramos Margarido

Membros:

Ana Maria Kondo Igai
 Cristiano Caetano Salazar
 Denis Jose Nascimento
 Eduardo Zlotnik
 Egle Cristina Couto
 Eliane Azeka
 Fernanda Andrade Orsi
 Joaquim Luiz de Castro Moreira
 Marcelo Melzer Teruchkin
 Marcos Arêas Marques
 Mônica Cristina da Costa Drago Souza
 Valeria Doria