

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDICO E COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Antiphospholipid Syndrome and Obstetrics Outcomes

**Douglas R. T. de Oliveira¹; Giovanna Regina G. I. dos Santos¹; Lucas P. dos Santos¹;
Mariana B. Basilico¹; Ryan B. S. Oliveira¹, Carlos Pereira Nunes²**

Descritores: síndrome antifosfolipídica, complicações da síndrome antifosfolipídica, fisiopatologia da síndrome antifosfolipídica.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome complications, antiphospholipid syndrome physiopathology.

RESUMO

Introdução: a síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAF) é caracterizada por estado pró-trombótico generalizado em decorrência da presença de autoanticorpos antifosfolipídicos. A SAF pode ser puramente obstétrica quando não há relatos de trombose, apenas de perdas fetais recorrentes, determinando diferentes condutas. **Objetivos:** analisar os resultados obtidos em artigos publicados em plataformas *on line* e livros acerca da SAF e suas complicações obstétricas, compreendendo sua fisiopatologia, identificando critérios diagnósticos e tratamento antes, durante e depois da gestação. **Métodos:** revisão bibliográfica sem análise estatística realizada entre setembro e novembro de 2018 com utilização dos artigos contidos nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, NEJM e Cochrane, bem como livros e dissertações. Foram selecionados artigos qualificados como “A” e “B” segundo o Qualis-Periódicos, em inglês e português, publicados após 2008. **Discussão:** Aproximadamente 20% das pacientes com abortos recorrentes apresentam resultado positivo para anticorpos antifosfolipídicos. Pacientes jovens com complicações como trombose, aborto ou morte fetal recorrentes, pré-eclâmpsia grave, ou síndrome HELLP, devem receber diagnóstico diferencial para SAF. Para aquelas que desejam engravidar e apresentam anticorpos antifosfolipídicos persistentes associada à história pregressa de morbidades obstétricas, recomenda-se a administração profilática de aspirina (81-100 mg/dia). Na gravidez, a recomendação é de que seja iniciada a administração de heparina de baixo peso molecular (LMWH), podendo ser administrada concomitantemente à aspirina em baixa dosagem (LDA). Após o parto, pacientes sem histórico de trombose devem receber uma

¹ Alunos do 5º Período do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Teresópolis (UNIFESO).

² Professor do Curso de Medicina da Unifeso. Rater for the McMaster Online Rating of Evidence (MORE) System - Research Unit of McMaster University. Médico Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

dose profilática de heparina durante as 6 semanas que seguem o nascimento ou serem submetidas apenas à vigilância clínica, enquanto aquelas com histórico de trombose devem receber a heparina obrigatoriamente. **Conclusão:** O anticoagulante lúpico, isolado ou associado aos outros autoanticorpos, é o principal causador de complicações obstétricas. Pacientes com SAF que desejam engravidar devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco. Confirmada a gravidez, faz-se necessário o uso de heparina de baixo peso molecular e aspirina para melhores taxas de sucesso.

ABSTRACT

Introduction: the antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by a generalized prothrombotic condition in consequence of the presence of antiphospholipid antibodies. APS can present as purely obstetric, where you don't have a history of thrombosis, only of recurrent fetal losses, which leads to different managements. **Aims:** to analyse the results found in articles published on line and books about APS and its obstetrical outcomes, understanding its physiopatology, indentifying diagnostical criteria and its management before, during and after pregnancy. **Methods:** Bibliographic review without statistical analysis between September 2018 and November 2018, by reading the articles published at PubMed, Scielo, Google Acadêmico, NEJM and Cochrane database, as also books and essays. "A" and "B" qualified articles by Qualis-Periodicos published after 2008 in Portuguese and English were selected. **Discussion:** about 20% of patients with recurrent abortions have a positive result for antiphospholipid antibodies. In young patients presenting complications such as recurrent thrombosis, miscarriages and fetal death, severe preeclampsia or HELLP syndrome, APS should be considered as a differential diagnosis. Before pregnancy, patients who have persistent antiphospholipid antibodies and a history of obstetric morbidities are advised to have low dose prophylactic aspirin (81-100 mg / day). During pregnancy, the administration of low molecular weight heparin should be initiated, and it may be given concomitantly with low-dose aspirin. After delivery, patients with no history of thrombosis should receive a prophylactic dose of heparin during the 6 weeks following birth or clinical surveillance only, whereas those with a history of thrombosis must receive heparin. **Conclusion:** The lupic anticoagulant, isolated or associated to another autoantibodies, is the main cause of obstetrical outcomes. Patients with APS in wish of pregnancy must be included in prenatal high risk assistance. When confirmed the pregnancy, the use of low weigh molecular heparin and aspirin are necessary, in order achieve higher rates of success.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAF), também chamada “síndrome de Hughes” (1) é caracterizada por um estado pró-trombótico generalizado em decorrência da presença de autoanticorpos antifosfolipídicos. Ela pode ser encontrada de forma isolada (2), denominando-se SAF primária, e quando está relacionada a outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), denomina-se SAF secundária (3).

Diferente das demais trombofilias, a SAF é capaz de provocar lesões em qualquer leito vascular, seja ele arterial ou venoso. A partir de um evento sensibilizador, autoanticorpos são produzidos, sendo os responsáveis por manifestações diversas, o que inclui prejuízos obstétricos. A SAF pode ser puramente obstétrica, quando não há relatos de trombose, apenas de perdas fetais recorrentes, determinando diferentes condutas.

Embora apresente dados escassos, até pela dificuldade na padronização do diagnóstico, estudos apontam que ela é responsável por grande parte dos casos de abortos recorrentes (2). Há estimativas de que a prevalência seja de aproximadamente 40 a 50 casos por 100 mil indivíduos (4), lembrando que é mais frequente em mulheres (5). Muitos indivíduos apresentam os autoanticorpos, mas não desenvolvem a síndrome.

Ainda não se tem um consenso em relação ao tratamento. Atualmente se utiliza o princípio de que, por ser uma patologia pró-trombótica, o tratamento ideal seria a partir do uso de anticoagulantes, onde estudos apontam que a associação entre LDA e LWMH é eficaz em diminuir as complicações obstétricas, melhorando o desfecho materno-fetal em 70%. Fármacos como a hidroxicloroquina ainda estão em estudo (2,3,5).

Visto isso, procurou-se elucidar as bases fisiopatológicas em que se apoia a SAF, focando nos adventos obstétricos, além de melhor esclarecer os critérios diagnósticos da síndrome e meios pelos quais os exames laboratoriais podem ajudar, e estabelecer qual é o principal tratamento que vem sendo utilizado para as pacientes e que apresentam eficácia comprovada.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Analisar os resultados obtidos em artigos publicados em plataformas *on line* e livros acerca da SAF e suas complicações obstétricas.

Objetivos específicos:

- Elucidar a fisiopatologia da SAF.
- Compreender as complicações obstétricas decorrentes da SAF.

- Verificar os critérios para o diagnóstico da SAF.
- Identificar o tratamento antes, durante e depois da gestação.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica sem análise estatística onde foram utilizados 18 artigos pesquisados entre setembro e novembro de 2018, através das bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, NEJM e Cochrane, além de livros e dissertações. Buscamos dar prioridade àqueles publicados após 2008 e que estivessem em revistas classificadas como “A” ou “B” através do sistema Qualis-Periódicos. Os idiomas escolhidos para a busca foram inglês e português. Os demais artigos que não se encaixaram nesses critérios não foram incluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da SAF

O principal alvo da SAF é uma glicoproteína produzida nos hepatócitos (também na placenta) (6) e abundante no sangue: a β 2 glicoproteína I (B2GPI). Anteriormente conhecida como “apolipoproteína H”, é constituída por 5 domínios organizados de forma circular, onde o domínio V (DV) interage com o domínio I (DI), fazendo com que a proteína livre no plasma adote um formato circular. O DV é responsável pela ligação fraca aos fosfolípidos de membrana, fortalecida quando associada a um autoanticorpo. Quando este está inserido, os domínios de I a IV se afastam da membrana, fazendo com que a B2GPI perca sua conformação circular e adote uma estirada, fazendo com que o DI fique exposto, e adquira potencial imunogênico (7). Seus níveis sofrem alterações, aumentando conforme a idade e diminuindo em vigência de gravidez e pacientes com infarto do miocárdio. Contudo, se encontra levemente aumentada quando na SAF (7).

Os autoanticorpos evidenciados na SAF são o anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e o anti-B2GPI. Eles são capazes de se ligar aos fosfolípidos indiretamente, através de proteínas plasmáticas que se ligam aos fosfolípidos na membrana, ou diretamente a eles (8). A principal proteína alvo desses anticorpos é a B2GPI. Sua produção tem início quando uma alteração na B2GPI expõe seu domínio I, levando à produção desses anticorpos através do reconhecimento do mesmo pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) e subsequente resposta após coestimulação do linfócito CD4+ (LT CD4+). De uma forma geral, a B2GPI modificada (como por estresse oxidativo) ou fatores extrínsecos (que mimetizam essa proteína, podendo induzir à supressão da resposta reguladora dos linfócitos T, levando à formação dos autoanticorpos, de

forma similar à apresentação do domínio I pela B2GPI. Também podem promover a exposição do epítomos imunogênicos da B2GPI através da interação com essa proteína, induzindo a resposta imune, o que acarreta em lesão celular. Além disso a indução da apoptose determinada por eles promove a liberação de fosfolipídeos, que formam complexos com a B2GPI, facilitando a remoção desses fragmentos por macrófagos através da anti-B2GPI (7) são reconhecidos pelas APCs, ativando tais células de forma que secretem citocinas. Nos linfócitos B (LB) o receptor que é inicialmente ativado denomina-se BCR (receptor de célula B), constituindo o primeiro sinal necessário para se obter uma resposta imunológica. Esses antígenos são internalizados e expressos posteriormente na superfície da célula, associado a uma molécula de MHC II. Esse complexo será reconhecido por linfócitos T CD4+, permitindo a ativação dos LB através da coestimulação dessas células pelo ligante CD40 (CD40L) no LT e do receptor CD40 no LB. A secreção de citocinas pelas APCs promoverão a diferenciação dos LT CD4+, principalmente em Th1, Treg (diminuídas), Th2, Th17 (aumentadas) (9,10). A ativação dos LBs promove o aumento da expressão do TLR4 (receptor do tipo Toll 4), e sua via de sinalização intracelular pode sofrer sinergia com àquela promovida pelas vias do CD40 do BCR, o que potencializa a secreção de anticorpos, além de promover a proliferação e diferenciação da célula em questão. Pode haver também estímulo através do BAFF (fator ativador de célula B), uma citocina da família do TNF que é expressa por células da imunidade inata, LT diferenciados e pelos próprios LB, que também é importante para manter a célula B funcional (11). Contudo esse reconhecimento é referente a autoantígenos, e por isso é de fundamental importância que ocorra a supressão da resposta do LB pelas células Treg. Na SAF, entretanto, os LBs promovem uma desregulação nesses subtipos de LT, e a síntese dos autoanticorpos se inicia (11,12).

Indícios apontam que não basta a presença dos autoanticorpos citados para a ocorrência de eventos trombóticos (8), e por isso o desenvolvimento dessa doença pode ser explicado em duas etapas. A primeira é marcada por uma lesão celular inicial. A origem dessa lesão pode ser decorrente de fatores ambientais (como infecções recorrentes e ativação do sistema imune), outros fatores pró-coagulantes não imunológicos (como uso de ACOC e cirurgias recentes) e fatores genéticos (codificação de mediadores inflamatórios) (4). A exposição dos fosfolipídeos permite a ligação da B2GPI à célula, levando à síntese de anticorpos. A segunda etapa seria quando há um aumento do estado pró-trombótico em decorrência da presença de tais anticorpos, que se ligam à B2GPI formando um complexo, que ao atuar em receptores específicos presentes em células como endoteliais, plaquetas e células do trofoblasto, levam às manifestações clínicas pelo desencadeamento de resposta intracelular, ativando a célula (8). Ocorre o aumento da

expressão de adesinas, do fator tissular (ou TF; ativando a via extrínseca de coagulação), do complemento (principalmente da via clássica, ocorrendo a produção de C5a, que se liga e ativa neutrófilos, levando à expressão de TF e ativação da via extrínseca da coagulação), do TNF alfa, do fator XI (clivada em sua forma ativa pela trombina, e no final forma mais trombina pela ativação do fator IX), disfunção da barreira de anexina A5 (compete pelo sítio de ligação da pró-trombina e estimula a atividade da fosfolipase A1, evitando a formação de complexos pró-trombóticos) e disfunção da enzima óxido nítrico sintase (acarretando em produção de NO prejudicada), além da inibição da via inibitória do fator tissular são alguns exemplos que nos mostram uma disfunção endotelial grave, podendo ocasionar em eventos trombóticos (13). A fibrinólise também se encontra diminuída assim como a proteína C ativada (8), além de haver aumento da expressão de glicoproteínas IIb/IIIa, presentes na superfície das plaquetas e que promovem a agregação plaquetária (14).

Alguns exemplos de complexos formados, como citado anteriormente podem ser colocados. Aquele com o LPS é relevante pois sua ligação impede a expressão de diferentes fatores quando ocorre com monócitos e células endoteliais, como fator tissular e IL-6, e além disso é capaz de promover uma mudança conformacional na B2GPI, facilitando sua interação com o LPS e com receptores dos monócitos e a internalização do complexo por eles. Com o fator de von Willebrand (através do contato com o colágeno exposto por lesão endotelial esse fator é ativado, revelando um sítio de ligação ao receptor plaquetário, fazendo uma “ponte” entre colágeno e plaqueta, permitindo a coagulação e a aglutinação) estimula a coagulação, pois antagoniza os efeitos da B2GPI em impedir a coagulação (13), e a exposição a fosfolípidos repetidas vezes em decorrência de processos patológicos, visto que isso promove uma mudança conformacional e conseqüente surgimento dos autoanticorpos. A B2GPI facilita a fagocitose de células que sofreram lesão, e os autoanticorpos atrapalham isso (7).

SAF Obstétrica

Como descrita anteriormente, a SAF obstétrica é caracterizada por complicações como abortos recorrentes e morte fetal, principalmente devido a patologias que envolvem disfunção placentária, a exemplo de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, insuficiência placentária e CIUR, que levam ao parto pré-termo (15).

Estudos demonstraram que aproximadamente 20% das pacientes com abortos recorrentes apresentam resultado positivo para anticorpos antifosfolípidicos. Dentre todos eles, o LA demonstrou ser o melhor preditor para complicações obstétricas, embora níveis elevados de anticardiolipina e de anti-B2GPI também possam estar associados à morte fetal e eventos

trombóticos. A presença de todos eles está associada ao maior risco de eventos trombóticos (2).

A fisiopatologia das complicações obstétricas pode ser dividida em dois momentos: aquela referente ao primeiro trimestre (até 12 semanas) e aquela referente às complicações tardias (englobando os casos após 12 semanas). Complicações do primeiro trimestre decorrentes da SAF vêm sendo associadas à inibição da proliferação do trofoblasto, enquanto as complicações tardias vêm sendo associadas à disfunção placentária, possivelmente por falha da segunda onda de invasão trofoblástica, não havendo a remodelação das artérias espiraladas, resultando em suprimento sanguíneo deficitário, fornecendo poucos nutrientes e oxigênio, ocorrendo hipóxia e estresse, este último também pelo fluxo em alta pressão pelo lúmen vascular reduzido (4).

Os anticorpos antifosfolipídicos reduzem a proliferação e invasão do trofoblasto extraviloso, desencadeando um processo inflamatório. A B2GPI está presente na superfície das células trofoblásticas e nas células endoteliais da decídua materna, o que explica o tropismo desses anticorpos para a placenta. Aqui se ligam os anti-B2GPI, capazes de inibir a migração trofoblástica (através da ativação do receptor LRP8 pelo complexo B2GPI-anticorpo, diminuindo a liberação de IL-6 e a atividade da STAT3), aumentar a secreção de endogлина solúvel (sEng; fator antiangiogênico capaz de induzir a lesão celular, apoptose e redução da produção de beta HCG e de hPL) (16) e interromper a interação do trofoblasto com as células endoteliais durante o processo de remodelamento vascular. O processo inflamatório é decorrente do estímulo promovido pelo anti-B2GPI à produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas através da ativação do TLR4, como citado anteriormente, levando à ativação do sistema complemento, que promove a síntese de TNF, e recrutamento de células como neutrófilos para a interface materno-fetal (ativados através de contato direto com a B2GPI ou pelas quimiocinas), que produzem sFLT-1. É importante ressaltar que a sEng e o sFLT-1 são os principais fatores envolvidos na redução da síntese de NO e prostaciclina (PGI₂) pelo endotélio, responsáveis pela vasodilatação e manutenção da integridade endotelial, visto que impedem a ligação de fatores como PIGF, VEGF e TGF-β1 a ele (17,18).

As mulheres que apresentaram SAF obstétrica apresentam maior possibilidade de manifestar eventos trombóticos recorrentes, trombocitopenia, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP (5). A SAF catastrófica pode ser uma complicação rara, definida como um estado pró-trombótico exacerbado secundária à trombose microangiopática difusa, que leva vários órgãos à falência, devendo ser diferenciada da HELLP, CIVD e púrpura trombocitopênica. É fatal em 50% dos casos. Uma das manifestações iniciais da SAF pode ser a coreia (hipercinesias caracterizadas por movimentos involuntários, arrítmicos, mais ou menos amplos,

sem finalidades, que desaparecem durante o sono), cabendo investigação (15). Os bebês ao nascimento podem apresentar determinado prejuízo neuropsicomotor (5).

Crítérios para Diagnóstico e Classificação da SAF

Quando pacientes jovens manifestam complicações como trombose recorrente, aborto ou morte fetal recorrente, pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP, a SAF deve ser considerada como um diagnóstico diferencial (3).

Em 1999, em Sapporo, no Japão, foi estabelecido o primeiro conjunto de critérios que deveriam ser preenchidos para que se fosse diagnosticada a SAF. Ele dividia os critérios para classificação em laboratoriais e clínicos, conferindo a ele alta especificidade e alta sensibilidade (19).

Em 2005 os critérios de Sapporo foram revistos por um grupo de especialistas em Sydney, na Austrália, antes do 11^o Congresso Internacional de Anticorpos Antifosfolipídicos em 2006. Eles mantiveram os critérios previamente estabelecidos em Sapporo, adicionando apenas fatores além dos critérios clínicos e laboratoriais que poderiam estar presentes na SAF, mas que não eram específicos dela e por isso não entram como critérios diagnósticos (20), a exemplo de: trombocitopenia, doença valvar cardíaca, manifestações cutâneas (como úlceras e livedo reticular), manifestações renais (como nefropatia relacionada à SAF), disfunção neurológica (enxaqueca, epilepsia, prejuízo cognitivo, demência), problemas visuais e hemorragia alveolar difusa (1).

De uma forma geral, para que a SAF seja diagnosticada são necessários no mínimo um critério clínico e um laboratorial. São três critérios clínicos obstétricos (uma ou mais mortes de fetos morfolologicamente normais a partir de 10 semanas de gestação sem outra explicação, um ou mais partos prematuros de neonatos morfolologicamente normais anteriores a 34 semanas de gestação em decorrência de eclampsia/pré eclampsia grave ou insuficiência placentária e, por último, três ou mais abortos espontâneos anteriores a 10 semanas de gestação sem explicação, com causas anatômicas e hormonais maternas excluídas, além das cromossômicas de ambos os genitores) e um fator vascular (um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos confirmado por Doppler ou exame histopatológico, na ausência de vasculite). Para o diagnóstico da obstétrica bastam os critérios clínicos obstétricos (2).

Os critérios laboratoriais envolvem os três principais autoanticorpos, sendo eles a presença de anticoagulante lúpico no plasma ou soro em duas ou mais ocasiões com uma distância de 12 semanas entre si utilizando os testes recomendados pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), presença de títulos acima de 40 GPL/MPL de

anticardiolipina ou acima do 99º percentil em duas ou mais ocasiões com uma distância de 12 semanas entre si e, por último, presença de títulos elevados de anti-B2GPI (IgG e/ou IgM) no plasma ou soro em duas ocasiões com uma distância de 12 semanas entre si (8) e mesmos valores de referência da anticardiolipina.

Para a verificação do anticoagulante lúpico (AL) recomenda-se a realização de dois testes, o dRVVT (teste do veneno da víbora de Russel diluído, do inglês *diluted Russel Venom Time*) e o SCT (do inglês *Silica Clothing Time*, é um teste tipo TTPA ativado por sílica, mas que apresenta maior sensibilidade ao AL em decorrência da concentração de fosfolípídeos do teste, e não do ativador). Cada um deles deve ser realizado em três momentos diferentes, segundo as recomendações da ISTH: filtragem (*screening*), mistura e confirmação. Essas etapas são realizadas no plasma do indivíduo que foi centrifugado e se encontra pobre em plaquetas (21). Não podemos esquecer que antes de realizar esses testes devem ser realizados o TP, TTPA e TT para excluir terapia anticoagulante e coagulopatias não diagnosticadas (1).

O TP (tempo de protrombina) é um exame que avalia o tempo de formação do coágulo quando se adiciona TF (fator tissular ou tromboplastina) e cálcio ao plasma do paciente. Ocorre a ativação do fator VII, avaliando então as vias de coagulação extrínseca e comum. O tempo normal é de 10 a 14 segundos, a atividade normal da protrombina é de 70 a 100% e o INR (*International Normalized Ratio*, razão entre o TP encontrado e o TP padrão) entre 0,9 e 1,25. O TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) é um teste que consiste em avaliar o tempo de coagulação do plasma na presença de grandes quantidades de fosfolípídeo e de um ativador de contato ativado, como é o caso exemplificado pela sílica. Avalia as vias intrínseca e comum, sendo seu tempo normal entre 25-45 segundos e o INR até 1,25. O TT (tempo de trombina), embora menos utilizado, pode ser útil em alguns casos, avaliando a conversão de fibrinogênio em fibrina pela adição de trombina ao plasma, fator responsável por tal reação (14).

O *screening* representa a razão entre o tempo de coagulação na amostra do paciente onde foi adicionado um reagente pobre em fosfolípídeos comparado ao tempo de coagulação do plasma pobre em plaquetas (*normal pooled plasma*). O que apresenta o reagente tem seu tempo de coagulação prolongado na presença de AL (1, 21). A mistura registra a razão do tempo de coagulação entre a mistura de partes iguais da amostra que sofreu *screening* mais o plasma pobre em plaquetas e o plasma normal. Por último, a etapa de confirmação utiliza o mesmo reagente citado anteriormente, porém com uma taxa de fosfolípídeos mais elevada, capaz de neutralizar os AL se estiverem presentes e normalizar o tempo de coagulação. É verificado através da razão entre o tempo de coagulação do *screening* e do plasma pobre em plaquetas (1,

21). O resultado é positivo quando a razão da mistura é maior que o valor de referência.

Para a verificação da anticardiolipina (aCL) e da anti-B2GPI é realizado um ELISA padronizado, onde o antígeno se encontra fixado em fase sólida. Esses exames são capazes de identificar tanto IgG quanto IgM de ambos os anticorpos. O resultado é positivo quando a concentração desses anticorpos no plasma é maior que 40 GPL/MPL ou acima do 99^o percentil (21). Deve-se tomar cuidado ao interpretar os resultados, considerando o exame válido quando os resultados da IgG e IgM forem concordantes. O contrário exige repetição.

Os testes são recomendados para pacientes jovens (menores do que 50 anos) que apresentam tromboembolia venosa idiopática ou em locais não usuais, na presença de demência, livedo reticular (afecção caracterizada por um padrão reticular na pele das extremidades inferiores e em outras partes do corpo, de coloração vermelha e azul devido ao sangue desoxigenado em vasos sanguíneos dérmicos instáveis, sendo intensificada quando exposta ao frio e reduzida ao calor) (22), epilepsia, doença valvar cardíaca, mulheres com perdas fetais recorrentes além de complicações obstétricas como eclampsia e pré-eclâmpsia e TTPA prolongado. É importante ressaltar que a presença dos três autoanticorpos simultaneamente caracteriza maior risco à paciente, enquanto a presença da aCL e do anti-B2GPI na ausência de AL configuram menor risco. Pequenas quantidades de anticorpos podem não estar associados a eventos trombóticos, mas essa regra não se aplica às morbidades obstétricas (21).

Manejo da SAF

Para pacientes que desejam engravidar, e apresentam anticorpos antifosfolipídicos persistentes e história pregressa de morbidades obstétricas, recomenda-se a administração profilática de baixa dose de aspirina (81-100 mg/dia) substituindo possíveis anticoagulantes utilizados cronicamente ou adicionado na ausência de medicamento, até que seja detectada a presença de uma gravidez (23). A paciente deve ser orientada que alguns fármacos anticoagulantes são teratogênicos, a exemplo da varfarina, e por isso recomenda-se a adoção da conduta referida (5).

Esta, contudo, não é recomendada para pacientes que não tem esse desejo de engravidar e que ainda assim apresentam a persistência dos anticorpos. Para elas são indicadas alterações no estilo de vida, para reduzir fatores de risco que aumentam um estado pró-trombótico, como tabagismo, dieta rica em gordura, controle de massa corporal, evitar uso de ACOG e TH (terapia hormonal), controlar condições como diabetes, hipertensão e dislipidemia etc.

Quando diagnosticada a gravidez, as condutas podem ser variadas. No geral, a recomendação é de que seja iniciada a administração de heparina de baixo peso molecular

(LMWH), podendo ser administrada concomitantemente à aspirina em baixa dosagem (LDA) (2, 3). Estudos apontam que, com tratamento, as chances de sucesso na gravidez são de 70% quando os fármacos são combinados, 50% quando usada a aspirina isoladamente e apenas 30% quando não é utilizado nenhum fármaco (5).

Após o parto, pacientes sem histórico de trombose devem receber uma dose profilática de heparina durante as 6 semanas que seguem o nascimento ou ser realizada apenas a vigilância clínica, enquanto aquelas com histórico de trombose necessariamente devem receber a heparina (24), associada à aspirina assim que a hemostasia é assegurada (3). Pacientes que faziam uso de outros anticoagulantes como a varfarina devem retornar após essas 6 semanas ou logo após o parto, sendo necessária a suplementação de vitamina K para o bebê durante a amamentação (5).

Caso a paciente retorne com novo desejo de gravidez, é necessário que se verifique novamente as concentrações de anticorpos, iniciando, contudo, a profilaxia. Após 12 semanas, ao final do primeiro trimestre, realiza-se nova medida dos anticorpos. Se positivos o tratamento deve ser continuado até o final da gravidez, porém se negativo a paciente tem a opção de continuar a medicação ou interromper e ser monitorada constantemente ao longo da gestação (24).

A hidroxicloroquina é uma droga imunomoduladora antimalárica utilizada para LES e artrite reumatoide, não contraindicada na gravidez. Ela é capaz de reduzir a ligação da anti-B2GPI à superfície do trofoblasto, evitando a perda do escudo de anexina A5 na membrana trofoblástica, molécula anticoagulante (5). Estudos indicam que ela possa ser utilizada para a prevenção de complicações obstétricas na SAF (2).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise dos principais anticorpos envolvidos na SAF, evidenciando que o AL, seja ele isolado ou associado aos demais autoanticorpos, é o principal causador de complicações obstétricas que ocasionam aborto recorrente e morte fetal, principalmente devido a eventos trombóticos.

Pacientes com SAF previamente diagnosticadas e que desejam engravidar devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco para obter uma taxa de resultado favorável na gestação após ser submetida a uma terapia adequada em vigência dos tratamentos atuais. O tratamento de melhor prognóstico para a gestação é o uso aspirina em baixas doses, que deve anteceder o início da gestação e, confirmada a gravidez, faz-se necessário o uso de heparina de baixo peso

molecular concomitante à aspirina a fim de obter maior probabilidade de sucesso na gravidez.

Novos medicamentos, como a hidroxicloroquina, estão sendo estudados para diminuir as chances de complicações e/ou patologias durante a gestação, demonstrando resultados promissores.

REFERÊNCIAS

1. Ahluwalia J, Sreedharanunni S. The Laboratory Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus.* Jan/Mar 2017; 33 (1): 8-14.
2. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Set; 42 (7): 780-788.
3. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Mai; 378 (21): 2010-2021.
4. Schreiber K, Sciascia S, Groot PG de, Jacobsen SRuiz-Iratorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jan; 4: 18005. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368699>.
5. Marchetti T, Cohen M, Moerloose P de. Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From de Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Dev Immunol.* 2013 Jul; 2013: 159124. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2013/159124/>.
6. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. 2009 Aug; 62 (2): 96-111.
7. Groot PG de, Meijers JC. β 2-Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul; 9 (7): 1275-1284.
8. Arachchilage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017 Jul; 178 (2): 181-195.
9. Calame K, Cancro M, Carter RH, Cyster J, Kearney J, Kelsoe G, Neuberger M. Resposta Imune Adaptativa. In Murphy K *Imunobiologia de Janeway.* Tradução da 8. Ed. Porto Alegre. Artmed; 2014. 334-386.
10. Willis R, Gonzalez EB. Pathogenic mechanisms of antiphospholipid antibody production in antiphospholipid syndrome. *World J Rheumatol* 2015; 5 (2): 59-68.
11. Cheng S, Wang H, Zhou H. The Role of TLR4 on B Cell Activation and Anti-B2GPI Antibody Production in the Antiphospholipid Syndrome. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 1719720. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/1719720/>.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunidade Inata. In Abbas AK *Imunologia Celular e Molecular.* Tradução da 8. Ed. Rio de Janeiro. Elsevier; 2015. 51-86.
13. Giannakopoulos B, Krilis AS. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Mar; 368 (11): 1033-1044.
14. Naoum FA. Coagulopatias adquiridas e hereditárias. In Naoum FA *Doenças que Alteram os Exames Hematológicos.* 2. Ed. Rio de Janeiro. Atheneu; 2017. 197-216.

15. Jesus GR de, Jesus NR de, Levy RA. Trombofilias. In Montenegro CAB, Rezende Filho J Rezende Obstetrícia. 13. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2017.
16. Monteiro JBB. Implicações materno-fetais da síndrome antifosfolipídica [Dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, área científica de Medicina Interna; 2011.
17. Perucci LO. Pré-eclâmpsia: avaliação da endogлина solúvel, fator de crescimento transformante beta-1 e receptores solúveis do fator de necrose tumoral alfa [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, curso de Farmácia, 2013.
18. Oliveira LG de, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2010 Dez; 32 (12): 609-616, Dec. 2010 .
19. 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; 4:295-306.
20. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014 Fev/Mar; 48-49 (2014): 20-25.
21. Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Zoppellaro G et al. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome. Int J Lab Hematol. 2016 Mai. 38 (1): 27-31.
22. Descritores em Ciências da Saúde: DeCS [Internet]. Ed. 2017. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS. 2017 [atualizado 2017 Mai; citado 2018 Nov 19]. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org>.
23. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. Rev Assoc Med Bras. 2017 Nov; 63 (11): 994-999.
24. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014 Ago; 26 (4): 260-265.