SAÚDE DA MULHER

EDIÇÃO XXII

Capítulo 8

SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES E OS NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

MARINA EDUARDA DE ALMEIDA[1]
JEOVANA STEFANY NUNES DA SILVA[1]
JÚLIA GABRIELY BOTELHO[2]
ANELISE SILVA FRANÇA[3]

[1]Discente - Medicina da Faculdade Atenas Passos.
[2]Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.
[3]Docente – Medicina da Faculdade Atenas Passos. Ginecologista e Obstetra.

Palavras-Chave: *Síndrome Antifosfolipídica; Terapêutica; Gravidez.*

10.59290/978-65-6029-209-3.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A trombofilia é conceituada como predisposição à trombose, venosa e arterial, devido a causas hereditárias ou adquiridas. As causas hereditárias estão presentes em 15% da população e estão relacionadas a alterações genéticas de ganho ou perda de função no sistema de coagulação, como fator V de Leiden e antitrombina III, respectivamente. Já as formas adquiridas estão ligadas a situações clínicas que elevam o risco de eventos trombóticos ao longo da vida (OLIVEIRA, 2023). Vale destacar o impacto do estilo de vida no desenvolvimento de trombose e a importância de sua prevenção (LOPES, 2017).

A gestação promove diversas modificações anatômicas, microvasculares e de coagulação, a fim de evitar perda sanguínea volumosa relacionada ao parto. Desse modo, a gravidez, por si só, configura-se como um quadro pró-trombótico, mas tal evento pode ser catastrófico na presença de trombofilias (FEBRASGO, 2021).

Nesse sentido, é válido destacar, como principal trombofilia adquirida, a Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípides (SAF) - o enfoque deste capítulo - cuja hipertensão arterial é o fator de risco de maior prevalência em pacientes portadoras dessa síndrome (LEE, 2021). Do mesmo modo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo são outras condições que impactam diretamente no desenrolar da doença, inclusive em piores prognósticos (DELPINO, 2024).

Nesse viés, o objetivo deste estudo consiste em discutir uma ampla abordagem sobre os conhecimentos mais recentes acerca da SAF, sua influência no ciclo gravídico-puerperal, bem como seus principais desfechos e tratamentos.

METODOLOGIA

O capítulo consiste em uma revisão ampla e detalhada sobre a Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAF), com ênfase em seus novos critérios diagnósticos. O trabalho foi realizado com base na análise crítica de fontes da literatura científica, as quais incluíram revisões sistemáticas, ensaios clínicos, além da consulta de livros e materiais publicados por entidades médicas de referência, como o American College of Rheumatology (ACR) e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR). A teoria foi baseada nos critérios diagnósticos e nas novas recomendações relacionadas à SAF, com destaque para as atualizações mais recentes dos critérios de classificação da síndrome. A escolha do tema levou em consideração a importância clínica da SAF como uma trombofilia adquirida, especialmente em contextos obstétricos, dado o impacto significativo nos desfechos gestacionais. A estruturação do conteúdo foi organizada em tópicos que abordam, de maneira sequencial, a definição, a fisiopatologia, os critérios diagnósticos e as medidas de profilaxia, incluindo tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Para os critérios diagnósticos, foram comparadas a classificação anterior, definida pelos critérios de Sapporo e sua atualização em 2006, com o novo sistema validado pelo ACR/EULAR. Essa comparação evidenciou avanços na especificidade dos parâmetros avaliados, além de levantar eventuais limitações. Ademais, o capítulo abordou o acompanhamento pré-natal em pacientes com SAF - destacando a importância de estratégias individualizadas - e discussões sobre o manejo profilático e terapêutico, de forma a evidenciar intervenções para reduzir riscos trombóticos e desfechos desfavoráveis ao feto.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA (SAF)

Definição

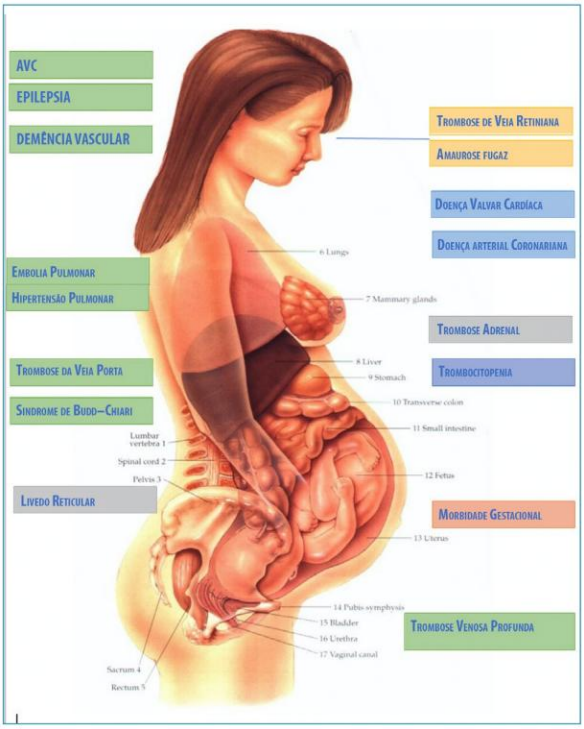
A Síndrome Antifosfolipídica (SAF) é uma doença crônica autoimune, ocorre pela associação dos anticorpos antifosfolipídicos às complicações trombóticas sistêmicas ou especificamente obstétricas. Os anticorpos antifosfolípides (APLs) incluem anticoagulante lúpico (A-CL), anticorpo anticardiolipina (ACA) e anti-beta2-glicoproteína-I (anti-β2-GPI) (GOLDMAN, 2022).

Dentre os desfechos desfavoráveis na gestação estão: aborto espontâneo, natimortalidade, restrição do crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia (NOVAK, 2014). Desse modo, frente às alterações negativas mediadas pela placentação, notou-se a necessidade de profilaxia e seguimento especial para as mulheres com risco aumentado (GOLDMAN, 2022).

Fisiopatologia

Essa produção de autoanticorpos, direcionados às plaquetas e ao endotélio vascular, predispõe um estado pró-trombótico e de agregação plaquetária, comprometendo a invasão trofoblástica adequada e a produção de gonadotrofina coriônica (HCG), reduzindo a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no endométrio, que por sua vez inibe a angiogênese. Tal cenário corrobora com o aumento do risco de trombose, infartos placentários e de perdas gestacionais de repetição (15 a 20% dos casos) (OLIVEIRA, 2023). Outros sintomas que, não necessariamente estão inclusos nos critérios de diagnóstico da condição, também podem se manifestar, conforme a **Figura 8.1** (FE-BRASGO, 2021).

Figura 8.1 Quadro clínico da síndrome antifosfolípide em mulheres



Fonte: Febrasgo, 2021

Critérios diagnósticos

Desde 1991, a SAF é classificada de acordo com os critérios de Sapporo, os quais foram atualizados em 2006. Todavia, frente à necessidade de melhores caracterizações desses parâmetros a fim de torná-los mais específicos, o American College of Rheumatology (ACR) juntamente com a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) elaboraram um novo sistema de classificação. Essa nova esquematização foi desenvolvida em quatro fases, orientadas por médicos-cientistas e validado a partir de duas coortes de pacientes (BARBHAIYA *et al.*, 2023).

De acordo com a antiga classificação, é necessário a presença de pelo menos um critério clínico acompanhado do critério laboratorial. Os critérios clínicos são subdivididos entre morbidade gestacional e trombose vascular, enquanto os critérios laboratoriais incluem as pesquisas de anticorpos (MIYAKIS *et al.*, 2006), conforme apresentados na **Tabela 8.1.**

Tabela 8.1 Critérios diagnósticos da Síndrome Antifosfolípide (SAF) - 2006

Critérios clínicos
Trombose vascular: uma ou mais ocorrências clínicas de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou estrutura corporal
- A trombose deve ser comprovada por critérios (resultados claros de imagem ou histopatológico, sem evidências consideráveis de inflamação na parede do vaso);
- Um evento trombótico anterior pode ser considerado um critério clínico, contanto que a trombose seja certificada por meio de análise adequada e que não haja nenhum outro diagnóstico como causa de trombose;
- Descarta-se a trombose venosa superficial para fins de critérios clínicos.
Complicação obstétrica:
- Um ou mais óbitos fetais com 10 semanas ou mais, com morfologia fetal normal, indicado por ultrassonografia ou por exame direto do feto; OU
- Um ou mais partos prematuros (menores que 34 semanas, com neonato normal), em consequência de eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária*; OU
- Três ou mais abortos espontâneos subsquentes com idade gestacional inferior a 10 semanas, sem alterações anatômicas ou hormonais maternas e sem alterações de causas cromossômicas maternas e paternas.
*** Insuficiência placentária:**
- Teste de avaliação fetal irregular ou não tranquilizador; por exemplo, um teste não reativo sem estresse, que sugere hipoxemia fetal;
- Velocimetria de fluxo com análise anormal da forma de onda de Doppler, que sugere hipoxemia fetal; por exemplo: ausência de fluxo diastólico final na artéria umbilical;
- Oligoidrâmnio; por exemplo, índice de de 5cm ou menos de líquido amniótico; ou
- Peso ao nascimento, abaixo do 10º percentil para a idade gestacional.
Critérios laboratoriais
Presença de **anticoagulante lúpico** sérico, confirmado em duas dosagens, com no mínimo 12 semanas de intervalo (teste de coagulação dependentes de fosfolipídios).
Presença de **anticorpo anticardiolipina** sérico, IgM ou IgG, em títulos moderados ou altos (maior que 40 GPL ou MPL, ou maiores que o percentil 99), detectado por ELISA padronizado, em duas dosagens, com no mínimo 12 semanas de intervalo.
Presença de **anticorpo anti-beta2-glicoproteína-I** sérico, IgM ou IgG, em títulos maiores que o percentil 99, detectado por ELISA padronizado, em duas dosagens, com no mínimo 12 semanas de intervalo.

Fonte: Adaptado de Hentschke (2022); Miyakis, S. *et al* (2006).

Frente aos questionamentos e a demanda por maior especificidade, um sistema de classificação foi publicado pela ACR/EULAR em 2023 após validação (S: 83-84%; E: 99%). Essa nova categorização tem o intuito de substituir a classificação anterior. Desse modo, os grupos de portadores da SAF tornam-se mais homogêneos e com maior estratificação.

Ademais, a investigação só deve ser instituída caso SAF seja a explicação mais provável para o evento em evidência (BARBHAIYA *et al*., 2023).

Nesse contexto, a ACR/EULAR subdividiu os critérios em oito domínios: seis domínios clínicos e dois domínios laboratoriais, além do acréscimo de um critério de entrada. O critério de entrada é definido como a presença de pelo menos um critério clínico, somado ao anticorpo antifosfolipídeo positivo. Além disso, o intervalo de tempo entre a ocorrência do evento clínico e a determinação da positividade do anticorpo não deve ultrapassar três anos, comprovando a correlação clínico-laboratorial (BARBHAIYA *et al*., 2023).

Cada critério clínico ou obstétrico pontua de acordo com maior ou menor correlação com SAF (de 1 a 4 pontos). Dentre os parâmetros clínicos, no domínio venoso, destaca-se evento de tromboembolismo venoso com ou sem a presença de perfil de alto risco para a sua ocorrência. Já no domínio arterial, preconiza-se evento de trombose arterial na presença ou ausência de perfil de risco para o seu acontecimento. No domínio microvascular, pode-se classificar a paciente como suspeita, caso apresente uma ou mais das seguintes condições: livedo racemoso, lesões de vasculopatia livedoide, nefropatia pela SAF ou hemorragia pulmonar. Por outro lado, se há presença de uma ou mais das seguintes patologias: vasculopatia livedoide, nefropatia pela SAF, hemorragia pulmonar, doença miocárdica e hemorragia adrenal, a paciente terá a confirmação da síndrome (BARBHAIYA *et al*., 2023).

Ainda, surge como novidade, a pontuação para eventos cardíacos e hematológicos não-trombóticos, como em caso de espessamento ou presença de vegetação nas válvulas cardíacas e trombocitopenia (plaquetas entre 20 e 130 mil) (BARBHAIYA *et al*., 2023).

No domínio obstétrico, pontua-se a partir de pelo menos três óbitos subsequentes fetais precoces; caso tenha ocorrido morte do feto na ausência de pré-eclâmpsia (PE) ou insuficiência placentária (IP); se presença de PE e/ou IP com ou sem morte do concepto a depender da idade gestacional (IG), ou seja, quanto mais precoce a IG, maior a pontuação relacionada (BARBHAIYA *et al*., 2023).

A análise dos anticorpos por método ELISA faz parte do domínio laboratorial, cada critério pode ganhar entre 1 e 7 pontos. Em relação ao ACL há pontuação se exame positivo uma única vez (o que anteriormente não era aceito) ou de maneira persistente. Já para anticorpos A-CA e anti-β2-GPI, ocorre pontuação a depender de sua titulação (moderada ou alta) e se IgM ou IgG isolados ou em combinação (BARBHAIYA *et al*., 2023).

Para o somatório dos pontos, considera-se a maior pontuação em cada domínio separadamente. Nesse contexto, a paciente que apresentar no mínimo três pontos nos domínios clínicos e, no mínimo três pontos nos domínios laboratoriais, é classificada como portadora da Síndrome Antifosfolipídica (BARBHAIYA *et al*., 2023).

A principal crítica aos novos critérios está relacionada à perda da sensibilidade, pacientes com alta probabilidade de diagnóstico podem não se enquadrar nos critérios. Desse modo, a nova classificação surge para endossar o diagnóstico e auxiliar profissionais que lidam com a SAF, mas de maneira nenhuma, engessá-lo ou reduzi-lo.

Medidas de profilaxia

O manejo para prevenção de efeitos adversos da SAF pode variar de acordo com o período do ciclo gravídico-puerperal. Atualmente, discute-se intervenções farmacológicas e não farmacológicas para bons desfechos na gravidez e no puerpério dessas pacientes (HENTSCHKE, 2022).

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, quando feito de forma adequada, o tratamento profilático convencional consegue reduzir o risco de abortamento para taxas inferiores a 20% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011). Gestantes com SAF, assim como outras trombofilias, beneficiam-se do uso de meias de compressão durante toda a gestação, parto e puerpério (FEBRASGO, 20 21).

Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico apresenta grande impacto na redução do risco trombótico em pacientes com SAF. Nesse sentido, uma

dieta com calorias reduzidas permite a diminuição desses fatores de risco, como a obesidade e a propensão ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (KLACK, 2008).

Nesse contexto, é de extrema importância orientar todas as pacientes quanto às modificações do estilo de vida para reduzir o risco das comorbidades associadas e também quanto aos fatores envolvidos na SAF. Portanto, faz-se necessário o aconselhamento sobre cessar o tabagismo, tratar a obesidade, controlar adequadamente o diabetes mellitus, a dislipidemia e a hipertensão (LOPES, 2017).

Tratamento farmacológico

As recomendações farmacológicas para profilaxia têm como objetivo primordial bloquear mecanismos que geram coagulação anormal (OLIVEIRA, 2023). Como principal medida farmacológica, destaca-se o ácido acetilsalicílico (AAS) associado à heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou à heparina não fracionada (HNF), os quais demonstraram evidências robustas para prevenir perdas gestacionais recorrentes (OLIVEIRA, 2023). Há indicadores que a HNF associada ao AAS demonstrou resposta positiva 4,9 vezes superior à daquele grupo com uso do AAS sozinho em relação à taxa de nascidos vivos (OLIVEIRA, 2023).

A profilaxia com ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (50-100 mg/dia) permanece controversa na presença de AAFs positivos isoladamente (sem repercussões clínicas ou obstétricas) (HENTSCHKE, 2022) ficando a decisão a critério do médico assistente (OLIVEIRA, 2023).

Nas pacientes grávidas portadoras da autoimunidade com ou sem comorbidades obstétricas, recomenda-se anticoagulação (HBPM) com associação ao AAS em baixas doses visando redução do risco de trombose e pré-eclâmpsia. Já no puerpério, a orientação é administrar a varfarina em dose plena, 1mg/kg de 12/12h, por tempo indeterminado. No caso de histórico de perdas fetais, a associação de AAS 50-100 mg/dia desde o início da gestação juntamente com HBPM em dose profilática é benéfico, estendendo o benefício ao puerpério com uso de HBPM até 6 semanas (OLIVEIRA, 2023).

As mães com parto prematuro ligado à insuficiência placentária (antes de 34 semanas com histórico de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia) devem receber AAS 50-100mg/dia a partir do terceiro trimestre. Contudo, no puerpério, a nova profilaxia é condicionada pela via do parto. No pós-parto vaginal, faz-se compressão pneumática durante a internação e uso de meia elástica na alta hospitalar juntamente com AAS 50-100 mg/dia até 6 semanas (FEBRASGO, 2021).

É importante ressaltar que a varfarina é teratogênica e, portanto, não indicada na gestação. Os novos anticoagulantes, como rivaroxabana e apixabana devem ser evitados por não haver consenso quanto aos riscos fetais (HENTSCHKE, 2022).

Acompanhamento gestacional na presença de SAF

É necessário orientar o planejamento pré-concepcional sempre que possível, para a correta suplementação pré-concepcional com ácido fólico. Além disso, é o momento oportuno para trocar a terapia anticoagulante oral para a HBPM assim que confirmar a gestação. Mas, caso a paciente apresente ciclos irregulares ou tenha dificuldade de acesso a métodos de confirmação de gravidez, é prudente iniciar o uso da HBPM no período de planejamento gestacional. No entanto, deve-se levar em conta o custo da medicação e os efeitos colaterais do uso da heparina (FEBRASGO, 2021).

A gestação de pacientes com SAF é considerada de alto risco e as consultas de pré-natal devem ser realizadas em períodos distintos das gravidezes de baixo ou médio risco. O acompa-

nhamento pré-natal, nesses casos, deve ocorrer mensalmente ou quinzenalmente até 20 semanas de gestação, passando a ser quinzenal ou semanal a partir de então (FEBRASGO, 2021).

O acompanhamento ultrassonográfico se pauta de maneira imperiosa. É necessário datar a gestação com precisão em torno de 8 semanas a partir da ultrassonografia transvaginal, realizar as ultrassonografias morfológicas, mantendo acompanhamento com dopplervelocimetria periodicamente (FEBRASGO, 2021).

O exame de dopplervelocimetria permite avaliar o leito vascular placentário, que é alvo de trombose. Deve ser realizado a partir de 15 semanas e repetido a cada 15 dias até 26 semanas de IG. A partir de então, a dopplervelocimetria obstétrica é realizada com intervalos a depender do seu resultado. Se apresentar resultados normais, o exame deve ser repetido mensalmente, de 26 a 34 semanas; se os valores forem insatisfatórios ou se houver piora do quadro clínico materno, o exame deverá ser realizado em intervalos menores (FEBRASGO, 2021).

A programação do parto deve ser até 40 semanas de IG. A via de parto é de indicação obstétrica. Não há contraindicação ao uso de prostaglandinas para maturação artificial do colo e a indução do trabalho de parto (FEBRASGO, 2021).

A heparina deve ser suspensa de 12 horas a 24 horas antes da resolução da gestação, quando dose profilática ou plena, respectivamente. A interrupção do AAS é indicada uma semana antes do parto. Tais medidas permitirão a raquianestesia ou a anestesia peridural (FEBRASGO, 2021).

Em caso de contrações ou perda de líquido amniótico, independentemente da IG, aquelas pacientes em uso de heparina devem pausar o uso do fármaco e dirigir-se imediatamente ao hospital de referência para avaliação (FEBRASGO, 2021).

Projeções futuras para abordagem da SAF

É necessário orientar o planejamento pré-concepcional sempre que possível, para a correta suplementação pré-concepcional com ácido fólico. Além disso, a doença pode ser recorrente em outras gestações. Dessa forma, vê-se a necessidade de determinar intervenções terapêuticas para a SAF obstétrica refratária (FIERRO, 2024).

Foram descritos em estudos de série de casos o emprego de glicocorticóides, plasmaférese, hidroxicloroquina e imunoglobulina. Não há até o momento evidências clínicas robustas que sustentem o uso dessas terapias (BARROS, 20 21).

Os dados mais recentes apontam para uma possível vantagem do uso da hidroxicloroquina na melhoria dos prognósticos da SAF na gravidez. Cinco estudos retrospectivos, com 87 mães portadoras de SAF refratária, demonstraram um aumento nas taxas de nascidos vivos (FIERRO, 2024).

Nesse sentido, dois ensaios clínicos randomizados, denominados HYPATIA e HIBISCUS estão em desenvolvimento para avaliar o efeito da hidroxicloroquina em adição à terapia padrão na melhora dos resultados gestacionais de mulheres com SAF obstétrica. Espera-se que, futuramente, os desfechos clínicos desses estudos possam contribuir positivamente para o manejo da SAF refratária e de suas complicações (FIERRO, 2024).

CONCLUSÃO

A SAF é uma trombofilia adquirida autoimune, potencialmente danosa às pacientes obstétricas, devido aos altos índices de morbidade fetal e perdas gestacionais de repetição. Seu diagnóstico é de suma importância para o seguimento adequado. É imprescindível aconselhamento, monitorização pré-concepcional, acom-

panhamento em pré-natal de alto risco e orientações para mudança do estilo de vida, a fim de diminuir comorbidades relacionadas.

Recentemente, houve a elaboração de novos critérios diagnósticos mais específicos do que o anterior, porém, essa nova apresentação não está isenta de críticas em sua aplicabilidade. O tratamento padrão consiste no emprego de AAS de baixa dosagem associado à HBPM. Há novos estudos em desenvolvimento, principalmente em casos de SAF refratária, para o emprego de outras medicações.

Desse modo, a SAF mostra-se como importante cenário no contexto da saúde pública com amplo campo para pesquisas acadêmicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBHAIYA, M. *et al*. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol, New York, v. 75, n. 10, p. 1687-1702, 28 ago. 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635643/. Acesso em: 09 ago. 2024.

BARROS, V. I.; IGAI, A. M.; OLIVEIRA, A. L.; TERUCHKIN, M. M.; ORSI, F. A. *Síndrome Antifosfolípide obstétrica*. Febrasgo Position Statement, n. 6, jun. 2021. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/pt/febrasgo-position-statement/item/sindrome-antifosfolipide-obstetrica-pt. Acesso em: 19 ago. 2024.

BEREK, J. S; BEREK, D. L. Berek & Novak Tratado de Ginecologia. Tradução: Patrícia L. V.; Beatriz A. do R.. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016, p. 816.

DEL-PINO, R. A.; MONAHAN, R. C.; HUIZINGA, T. W.; EIKENBOOM, J.; BEEKMAN, G. M. Fatores de risco para anticorpos antifosfolipídeos e síndrome antifosfolipídica, New York, v. 50, n. 6, p. 817-828, 16 jan. 2024. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1776910. Acesso em: 21 ago. 2024.

FEBRASGO. Trombofilias e Gravidez. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 267-276, mai. 2021.

FIERRO, J. J; BERRÍEO, M.V; OSPINA, A; HENNING. S; LEEUW, K. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. Rheumatol Int. v. 44, n. 2, p. 223-234, 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10796698/. Acesso em: 19 ago. 2024.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.I. Goldman-Cecil Medicina. Tradução: Denise Costa Rodrigues. *et al*. 26. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2022. p. 447-449.

HENTSCHKE, M. R.; DORNELLES, V. C.; HENZ, C. Síndrome antifosfolipídica na gestação: diagnóstico e manejo. PROAGO Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia: Ciclo 19. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2022. p.133-58. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.1).

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. DE. A importância da intervenção nutricional na redução do peso corpóreo em pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, n. 3, jun. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/6tPGhMyPWQ6hJWhmTmnPTwx/#. Acesso em: 22 ago. 2024.

LEE, E. E.; JUN, J. K.; LEE, E. B. Jun, J. K., & Lee, E. B. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy, Seoul, v. 36, jan. 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834901/. Acesso em: 21 ago. 2024.

LOPES, M. R. U; DANOWSKI, A.; FUNKE, A.; RÊGO, J.; LEVY, R.; ANDRADE, D.C.O; Update on antiphospholipid antibody syndrome. Revista Associação Médica Brasileira, v. 63, dez. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ramb/a/PW8JXKZ3djwRqP37yskF4kH/. Acesso em: 21 ago.2024

MIYAKIS, S. *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of thrombosis and haemostasis, v. 4, n. 2, p. 295–306, fev. 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/. Acesso em: 18 ago. 2024.

OLIVEIRA, E. C. ; LEAL, C. R. As trombofilias na perda gestacional de repetição: uma revisão de prevalência e condutas. REVISTA FEMINA, Minas Gerais, v. 51, n. 9, p. 550-556, jul. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Síndrome Anti-Fosfolípide. Disponível em: https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/sindrome-anti-fosfolipide/. Acesso em: 19 ago. 2024.