

Complicações e manejo da Síndrome Antifosfolipídica na gravidez

Complications and management of antiphospholipid syndrome in pregnancy

DOI:10.34119/bjhrv6n1-261

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 13/02/2023

María José Ordoñez Vázquez

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca - Ecuador

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de Las Américas y Calle Humboldt

E-mail: majos1999@outlook.es

Freddy Rosendo Cárdenas Heredia

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Católica de Cuenca - Equador

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: fcardenash@ucacue.edu.ec

Katherine Valentina Tenemaza Ortega

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia, Docente pela Universidade Católica de Cuenca - Ecuador

Instituição: Universidade Católica de Cuenca - Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: katenemaza@gmail.com

Heinz Alexander Palacios Molina

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca - Ecuador

Instituição: Universidad Católica de Cuenca

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: heinzpala17@gmail.com

RESUMO

Introdução: A síndrome antifosfolipídica é uma condição autoimune trombótica que causa morbidade na gravidez, nos últimos anos houve um aumento dos casos. O desenvolvimento desta doença está relacionado à presença de anticorpos antifosfolipídicos, que é o principal fator de risco desencadeante. O diagnóstico precoce e a gestão adequada previnem complicações relacionadas à morbidade e mortalidade materna e fetal. **Objetivo:** Determinar as complicações da síndrome antifosfolipídica na gravidez e seu manejo. **Métodos:** Através de uma revisão da literatura em mecanismos de busca científica como PubMed, Lilacs e Scopus, foram usadas palavras-chave relacionadas à síndrome antifosfolipídica e complicações na gravidez, coletadas do DeCS e MESH. Os dados obtidos foram provenientes dos últimos 5 anos de publicação, os quais foram posteriormente analisados. **Resultados:** As complicações deste evento em mulheres grávidas encontradas principalmente são aborto, morte fetal, trombose, nascimento prematuro, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, restrição do crescimento fetal, mortalidade neonatal, perda fetal tardia. Da mesma forma, a terapia dupla com heparina e aspirina de baixo peso molecular, ou terapia combinada de enoxaparina, levodopa e aspirina é recomendada para

reduzir a ocorrência de complicações. Conclusões: A identificação das características clínicas da SAF, são essenciais para poder prevenir complicações que possam comprometer o feto e a mãe, portanto, um manejo adequado com anticoagulantes deve ser considerado na identificação deste evento.

Palavras-chave: anticoagulantes, complicações hematológicas da gravidez, síndrome antifosfolipídica, doenças obstétricas.

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid syndrome is a thrombotic autoimmune condition that causes morbidity in pregnancy, in recent years has had an increase of cases. The development of this disease is related to the presence of antiphospholipid antibodies, which is the main triggering risk factor. Early diagnosis and appropriate management prevent complications related to maternal and fetal morbimortality. **Objective:** Determine the complications of antiphospholipid syndrome in pregnancy and its management. **Methods:** Through a literature review in scientific search engines such as PubMed, Lilacs and Scopus, keywords related to antiphospholipid syndrome and complications in pregnancy were used, collected from DeCS and MESH. The data obtained were from the last 5 years of publication, which were subsequently analyzed. **Results:** The complications of this event in pregnant women mainly found are abortion, fetal death, thrombosis, premature delivery, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, fetal growth restriction, neonatal mortality, late fetal loss. Similarly, the administration of dual therapy with low molecular weight heparin and aspirin, or combined therapy of enoxaparin, levodopa and aspirin is recommended to reduce the occurrence of complications. **Conclusions:** The identification of the clinical characteristics of APS, are essential to be able to prevent complications that may compromise the fetus and the mother, therefore adequate management with anticoagulants should be considered upon identification of this event.

Keywords: anticoagulants, antiphospholipid syndrome, hematological complications of pregnancy, obstetric diseases.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolipídica (SAF) é um problema sistêmico autoimune, caracterizado pela formação de trombose arterial ou venosa, e também causa complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, abortos espontâneos, partos prematuros, alterações hematológicas e uma alta porcentagem de morbidade materno-fetal. Ela tem um componente genético, sem evidência de transmissão direta dos pais para os filhos; entretanto, nos últimos anos houve um aumento desta condição (Alcívar et al., 2020; Costedoat-Chalumeau & Morel, 2019). A SAF tem uma incidência anual de 5 casos por 100.000 pessoas e uma prevalência de 40-50 casos por 100.000 pessoas (R. I. L. de Mora et al., 2020).

Este evento protrombótico é comum em mulheres férteis na faixa dos 20 e 40 anos, apresentando como nascimentos prematuros ou abortos recorrentes (Alcívar et al., 2020;

Costedoat-Chalumeau & Morel, 2019). Aproximadamente 1% a 3% das mulheres grávidas sofrem perdas repetidas de gravidez, entre 8-20% das gestações são perdidas nas primeiras vinte semanas de gestação, mas 80% das mulheres grávidas perdem antes da décima segunda semana (Bustillos & Dávila, 2021). A patogênese da SAF tem vários anticorpos antifosfolípidos (APA), como o anticoagulante lúpido (LA), anticorpos anticardiolipina (ACL), anticorpos anti-glicoproteína I (anti-B2GPI) (Alijotas-Reig et al., 2022; Antovic et al., 2018; Sayar et al., 2021).

O processo patogênico da trombose é causado por APA, esses anticorpos atuam contra a protrombina e a beta 2-glicoproteína, pois sua ação produz uma disfunção no processo anticoagulante ao alterar as proteínas que produzem um estado protrombótico. Os anticorpos lúpus correspondem à imunoglobulina IgG e IgM, que inibem reações de coagulação causando um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativa (APTT). Na gravidez, a SAF aumenta a síntese do fator tecido, que é um precursor da cascata de coagulação, provocando assim a trombose (Heras et al., 2021; Silva et al., 2021).

Complicações da SAF na gravidez relacionadas à perda fetal ou parto prematuro, pré-eclampsia, trombose arterial ou venosa (Barros et al., 2021; Ghembaza & Saadoun, 2020; Leal et al., 2021; J. Mora, 2018). A prevenção de eventos e complicações trombóticas deve ser primordial, portanto aspirina de baixa dose e heparina de baixo peso molecular é usada para controlar a SAF (Bustillos & Dávila, 2021). O objetivo dos autores para esta revisão é descrever os novos conhecimentos sobre a síndrome antifosfolípídica, suas complicações e o gerenciamento apropriado.

2 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs e Scopus, onde recorreremos ao uso de palavras-chave obtidas em espanhol de "Descriptores de la Salud" (DeCS) os termos foram "Síndrome Antifosfolipídico", "embarazo", "complicaciones", "tratamiento", enquanto em inglês utilizamos os termos "Medical Subject Headings" (MESH), "antiphospholipid syndrome obstetric", "complications", "treatment", também para a consulta de dados utilizamos as palavras-chave combinadas com "AND and OR" boléanos operadores. As informações foram coletadas durante os últimos 5 anos. Inicialmente foram identificados 201 artigos, os artigos foram filtrados de acordo com o objetivo da revisão e, finalmente, 12 artigos foram selecionados.

3 RESULTADOS

As complicações mais frequentemente relatadas de SAF em mulheres grávidas por diferentes autores são resumidas abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Complicações da síndrome antifosfolípídica na gravidez.

Autor	Lugar, ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados obtidos
(L. Liu & Sun, 2019)	Estados Unidos, 2019	Meta-análise	212954	Pressão arterial alta (RR: 1,81) Perda fetal (RR: 1,33) Aborto (RR: 2,42) Trombose (RR: 2,83) Nascimento prematuro (RR: 1,89) Mortalidade neonatal (RR: 3,95)
(Shehata et al., 2022)	Japão, 2022	Estudo de coorte	1155	Thrombophilia (9,2%)
(Czwalina & Bergmann, 2020)	Alemanha, 2022	Meta-análise	882	Perdas fetais recorrentes precoces Morte fetal Nascimento prematuro (<34 semanas) Restrição do crescimento Pré / Eclampsia Síndrome HELLP A abrupção placentária
(Canti et al., 2018)	Itália, 2018	Estudos de caso	55	Restrição do crescimento Pré-eclâmpsia Morte fetal intrauterina
(Gebhart et al., 2019)	Áustria, 2019	Estudo prospectivo	82	Aborto espontâneo (<10 semanas) (55%) Pré-termo (15%) Pré-eclâmpsia (7,5%) Síndrome HELLP (7,5%) Aborto (2,5%)
(Xu et al., 2019)	China, 2019	Meta-análise	10265	Perda fetal tardia
(Xu et al., 2022)	China, 2022	Meta-análise	11745	Restrição do crescimento fetal

Fonte: Elaborado pelos autores

Tabela 2: Gerenciamento de complicações da SAF em mulheres grávidas

Autor	Lugar, ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados obtidos
(Czwalina & Bergmann, 2020)	Alemanha, 2020	Meta-análise	750	Dalteparin é uma terapia alternativa para o tratamento do SAF, mas não há nenhum benefício comprovado em mulheres com SAF e complicações no final da gravidez.
(J. Liu et al., 2022)	China, 2022	Retrospectiva	96	A hidroxicloroquina evita o processo patogênico dos anticorpos antifosfolípidos em formação de trofoblastos. O uso deste medicamento aumenta a incidência de nascimento prematuro, mas diminui a incidência de abortos espontâneos.
(Lefkou et al., 2020)	Qatar, 2020	Meta-análise	11	A tripla terapia com heparina, aspirina, pravastatina aumentou os níveis séricos de óxido nítrico, diminuiu a

				resistência dos vasos uteroplacentários, melhorou a função placentária e gravidezes prolongadas.
(Urban et al., 2021)	Itália, 2021	Meta-análise	395	Há um risco maior de morte fetal ou neonatal para monoterapia com aspirina em comparação à aspirina + heparina não fracionada (UFH), e para nenhum tratamento em comparação à aspirina + corticosteroides. O risco de nascimento pré-termo era maior para aspirina + UFH + imunoglobulina intravenosa em comparação à aspirina + UFH, e para aspirina + corticosteroides em comparação à aspirina e à heparina de baixo peso molecular.
(Cyprian et al., 2019)	Itália, 2019	Revisão	76	A vitamina D é responsável pela inibição da ativação de monócitos e pela ação complementar, evitando assim a gravidez prematura.
(Tektonidou et al., 2019)	2019	Revisão sistemática	348	O tratamento combinado com aspirina de baixa dose e heparina foi mais eficaz do que a administração de uma única aspirina em várias complicações obstétricas SAF.

Fonte: Elaborado pelos autores

4 DISCUSSÃO

As principais complicações da SAF em mulheres grávidas encontradas nesta revisão são aborto, natimorto, trombose, parto prematuro, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, restrição do crescimento fetal, mortalidade neonatal, perda fetal tardia (Czwalinna & Bergmann, 2020; Gebhart et al., 2019; L. Liu & Sun, 2019; Xu et al., 2019). Estudos anteriores descrevem complicações comuns em mulheres grávidas com SAF, que incluem perda fetal recorrente de pelo menos três ou mais abortos espontâneos consecutivos e inexplicáveis, bem como insuficiência placentária que leva à restrição do crescimento fetal (Khangura et al., 2019).

Na revisão feita por Killian e Mens (Killian & van Mens, 2022) descrever a relação entre complicações obstétricas da SAF e ruptura placentária, levando ao parto prematuro, pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária. Além das complicações acima mencionadas, o SAF pode levar a baixo peso ao nascer, morte fetal e descolamento prematuro da placenta (Félix et al., 2021). Por este motivo, as complicações da SAF estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade materna e fetal, e a identificação precoce das características clínicas da SAF pode prevenir problemas em futuras gestações.

O manejo terapêutico das complicações é baseado na melhoria da perfusão placentária e na redução da atividade trombótica da SAF, portanto, o tratamento com enoxaparina, levodopa, aspirina e aspirina demonstrou aumentar os níveis séricos de óxido nítrico, o que melhora a função placentária e ajuda a prolongar a gravidez (Lefkou et al., 2020). Da mesma forma, a terapia com aspirina e heparina demonstrou ser útil no controle das complicações da SAF (Alijotas-Reig et al., 2020; Urban et al., 2021). descreveram o benefício da terapia dupla

de baixa dose de aspirina mais heparina é maior que a terapia com uma única aspirina, pois diminui as complicações que podem ocorrer na SAF.

Liu et al. (J. Liu et al., 2022) relatam que o uso de hidroxicloroquina em mulheres grávidas diminui a incidência de aborto espontâneo ao reduzir a atividade dos anticorpos antifosfolípidos na formação de trofoblastos. Uma alternativa, proposta para controlar as características da SAF é a "dalteparina", entretanto, são necessários mais estudos em mulheres grávidas para avaliar o benefício em reduzir as complicações obstétricas (Czwalinna & Bergmann, 2020). Embora estudos anteriores descrevam que mulheres grávidas com SAF podem usar dalteparina como alternativa à heparina de baixo peso, o risco-benefício ainda não foi totalmente esclarecido.

A suplementação de vitamina D mostrou ter um efeito materno-fetal protetor, pois reduz o processo inflamatório e modula o sistema imunológico (Cyprian et al., 2019). Da mesma forma, a terapia baseada na administração de anticoagulação indefinida ou no uso de antagonistas de vitamina K evita complicações em mulheres grávidas com SAF (Rosa et al., 2022). Além disso, a recorrência de abortos espontâneos diminui nas mulheres grávidas tratadas com enoxaparina (Leaf & Connors, 2017).

5 CONCLUSÃO

A síndrome antifosfolipídica é um evento autoimune, que em pacientes grávidas pode causar problemas maternos ou fetais. As principais complicações descritas incluem aborto espontâneo, morte fetal, trombose, nascimento prematuro, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, restrição do crescimento fetal, mortalidade neonatal e perda fetal tardia. Portanto, a identificação das diferentes características clínicas da SAF pelos prestadores de serviços de saúde deve ser primordial, pois pode evitar complicações em futuras gestações. A gestão terapêutica destinada a prevenir complicações baseia-se principalmente na administração de heparina de baixo peso molecular e aspirina de baixa dose, ou podem ser utilizadas terapias triplas (enoxaparina, levodopa, aspirina), já que demonstraram ser de maior benefício em comparação com terapias únicas. Além disso, foram descritas alternativas como a dalteparina, embora sejam necessários mais estudos em mulheres grávidas com SAF, a suplementação com vitamina D proporciona proteção materna e fetal, e a hidroxicloroquina reduz os abortos espontâneos.

REFERÊNCIAS

- Alcívar, J. C., Parrales, E. N. L., Lucas, C. W. F., & Madroñero, M. Y. G. (2020). Síndrome antifosfolipídico en el embarazo. *Dominio de las Ciencias, ISSN-e 2477-8818, Vol. 6, N°. Extra 5, 2020 (Ejemplar dedicado a: Diciembre Especial 2020), págs. 192-206, 6(5), 192-206.* <https://doi.org/10.23857/dc.v6i5.1595>
- Alijotas-Reig, J., Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Sáez-Comet, L., Lefkou, E., Mekinian, A., Belizna, C., Ruffatti, A., Hoxha, A., Tincani, A., Nalli, C., Marozio, L., Maina, A., Espinosa, G., Ríos-Garcés, R., Cervera, R., Carolis, S. D., Carolis, S. D., ... Farran-Codina, I. (2020). Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): Report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (United Kingdom), 59(6), 1306-1314.* <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez419>
- Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Anunciación-Llunell, A., Marques-Soares, J., Pardos-Gea, J., & Miró-Mur, F. (2022). Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *Journal of clinical medicine, 11(3).* <https://doi.org/10.3390/JCM11030675>
- Antovic, A., Sennström, M., Bremme, K., & Svenungsson, E. (2018). Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus science & medicine, 5(1).* <https://doi.org/10.1136/LUPUS-2016-000197>
- Barros, V. I. P. V. L. D., Igai, A. M. K., Oliveira, A. L. M. L. D., Teruchkin, M. M., & Orsi, F. A. (2021). Obstetric antiphospholipid syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 43(6), 495-501.* <https://doi.org/10.1055/S-0041-1732382>
- Bustillos, A. E., & Dávila, A. E. B. (2021). *Síndrome Antifosfolipídico Obstétrico: Revisión bibliográfica del manejo en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.* <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/23330>
- Canti, V., Rosso, S. D., Tonello, M., Lucianò, R., Hoxha, A., Coletto, L. A., Tessitore, I. V., Rosa, S., Manfredi, A. A., Castiglioni, M. T., Ruffatti, A., & Rovere-Querini, P. (2018). Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in antiphospholipid syndrome with intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Journal of Rheumatology, 45(9), 1263-1272.* <https://doi.org/10.3899/jrheum.170751>
- Costedoat-Chalumeau, N., & Morel, N. (2019). Síndrome antifosfolipídico. *EMC - Aparato Locomotor, 52(2), 1-16.* [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(19\)42133-3](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(19)42133-3)
- Cyprian, F., Lefkou, E., Varoudi, K., & Girardi, G. (2019). Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Frontiers in immunology, 10.* <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02739>
- Czwalinna, A., & Bergmann, F. (2020). Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie, 40(2), 174-183.* <https://doi.org/10.1055/A-1113-0689>

Félix, C., Carrillo, M. P., Añón, I., Malde, F. J., Cáliz, R., & Puertas, A. (2021). RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN GESTANTES DIAGNOSTICADAS DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 128-135. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.05.005>

Gebhart, J., Posch, F., Koder, S., Quehenberger, P., Perkmann, T., Kuessel, L., Ay, C., & Pabinger, I. (2019). High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. *Blood Advances*, 3(5), 769-776. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026948>

Ghembaza, A., & Saadoun, D. (2020). Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines*, 8(11), 1-17. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8110508>

Heras, C. B., Gómez, A. P., Hajkhan, A. M., & Rubio, E. R. (2021). Síndrome antifosfolípido. *Medicine*, 13(31), 1760-1768. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2021.04.003>

Khangura, R. K., Cooper, S., & Luo, G.-Y. (2019). Antiphospholipid Antibody Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and Management in Pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine*, 1(1), 38. <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000007>

Killian, M., & van Mens, T. E. (2022). Risk of Thrombosis, Pregnancy Morbidity or Death in Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.852777>

Leaf, R. K., & Connors, J. M. (2017). The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(2), 116-123. <https://doi.org/10.1177/1076029615615972>

Leal, D., Zubiaurre, V., Danza, A., & Stevenazzi, M. (2021). Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Rev. Urug. med. Interna*, 06(02), 36-46. <https://doi.org/10.26445/06.02.5>

Lefkou, E., Varoudi, K., Pombo, J., Jurisic, A., Jurisic, Z., Contento, G., & Girardi, G. (2020). Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. *Biochemical Pharmacology*, 182. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114217>

Liu, J., Zhang, L., Tian, Y., Wan, S., Hu, M., Song, S., Zhang, M., Zhou, Q., Xia, Y., & Wang, X. (2022). Protection by hydroxychloroquine prevents placental injury in obstetric antiphospholipid syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(15), 4357-4370. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17459>

Liu, L., & Sun, D. (2019). Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Medicine*, 98(20), e15733. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015733>

Mora, R. I. L. de, Córdova, M. del C. L., Barahona, A. J. L., Jumbo, E. P. C., & Acosta, M. J. F. (2020). Manejo del síndrome antifosfolipídico primario en el embarazo. *Correo Científico Médico*, 24(4). <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3391/1823>
<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3391>

Mora, J. (2018). Marcadores Tumorales. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 2(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v2i6.25>

Rosa, G. P. da, Sousa-Pinto, B., Ferreira, E., Araújo, O., Barilaro, G., Bettencourt, P., Cervera, R., & Espinosa, G. (2022). The presence of non-criteria manifestations negatively affects the prognosis of seronegative antiphospholipid syndrome patients: A multicenter study. *Arthritis Research and Therapy*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02702-9>

Sayar, Z., Moll, R., Isenberg, D., & Cohen, H. (2021). Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thrombosis Research*, 198, 213. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2020.10.010>

Shehata, H., Ali, A., Silva-Edge, M., Haroon, S., Elfituri, A., Viswanatha, R., Jan, H., & Akolekar, R. (2022). Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: Is it time to stop testing? - A cohort study and systematic review of the literature. *BMJ open*, 12(7). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2021-059519>

Silva, S. A. da, Vieira, B. L. A., Gurgel, B. de L., Souza, M. T. de, Fernandes, G. D., Rezende, S. O., & Candioto, A. L. B. (2021). Síndrome do anticorpo antifosfolípide catastrófica: Relato de caso / Catastrophic antiphospholipid syndrome: case report. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(5), 19039-19047. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-044>

Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Tincani, A., & Ward, M. M. (2019). Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD open*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2019-000924>

Urban, M. L., Bettioli, A., Mattioli, I., Emmi, G., Di Scala, G., Avagliano, L., Lombardi, N., Crescioli, G., Virgili, G., Serena, C., Mecacci, F., Ravaldi, C., Vannacci, A., Silvestri, E., & Prisco, D. (2021). Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 16(5), 1357-1367. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02609-4>

Xu, J., Chen, D., Duan, X., Li, L., Tang, Y., & Peng, B. (2019). The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 98(12), 1523-1533. <https://doi.org/10.1111/aogs.13665>

Xu, J., Chen, D., Tian, Y., Wang, X., & Peng, B. (2022). Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 4308470. <https://doi.org/10.1155/2022/4308470>