



SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO

A SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO (SAF) É UMA TROMBOFILIA ADQUIRIDA MEDIADA POR AUTOANTICORPOS, CARACTERIZADA POR TROMBOSES ARTERIAIS OU VENOSAS RECORRENTES E/OU MORBIDADE GESTACIONAL. ELA AFETA PREDOMINANTEMENTE PACIENTES DO SEXO FEMININO. A SAF PODE OCORRER ISOLADAMENTE (PRIMÁRIA) OU ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES, PRINCIPALMENTE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) (SECUNDÁRIA). A SAF CATASTRÓFICA (SAFC) É UMA DOENÇA TROMBOEMBÓLICA DE PROGRESSÃO RÁPIDA POTENCIALMENTE FATAL EM QUE HÁ ENVOLVIMENTO SIMULTÂNEO DE TRÊS OU MAIS ÓRGÃOS.

OS PRINCIPAIS AUTOANTICORPOS ENVOLVIDOS SÃO DIRIGIDOS CONTRA FOSFOLIPÍDEOS (FLS) DE CARGA NEGATIVA E/OU PROTEÍNAS LIGADORAS DE FOSFOLIPÍDEOS, COMO A β 2-GLICOPROTEÍNA I (β 2GPI) E A PROTROMBINA. OS FOSFOLIPÍDEOS SÃO COMPONENTES DA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA DE TODAS AS CÉLULAS VIVAS. OS ANTICORPOS SÃO DIRIGIDOS CONTRA FLS COMO A CARDIOLIPINA, A FOSFOCOLINA E A FOSFATIDILSERINA.. ENTRE OS ANTICORPOS MAIS IMPORTANTES ESTÃO OS ANTICARDIOLIPINA (ACL), OS ANTI- β 2GPI E O ANTICOAGULANTE LÚPICO (AL), QUE INTERFERE NO TEMPO DE COAGULAÇÃO IN VITRO E INDUZ TROMBOSE IN VIVO. EXISTE AINDA A SAF SORONEGATIVA, EM QUE HÁ FORTE SUSPEITA CLÍNICA, MAS OS ANTICORPOS CLÁSSICOS NÃO SÃO DETECTADOS; NESSES CASOS, A TESTAGEM PARA ANTICORPOS ANTIFOSFATIDILSERINA/PROTROMBINA PODE SER ÚTIL PARA DIAGNÓSTICO.

A SAF É RELATIVAMENTE RARA, COM UMA INCIDÊNCIA ESTIMADA EM 5 CASOS POR 100 MIL PESSOAS POR ANO, E UMA PREVALÊNCIA DE 40 A 50 POR 100 MIL HABITANTES. ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS (ANTI-FL) SÃO ENCONTRADOS EM ATÉ 5% DA POPULAÇÃO GERAL, COM MAIOR

PREVALÊNCIA ENTRE IDOSOS. EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, EMBORA UM TERÇO APRESENTE ESSES ANTICORPOS, APENAS 5 A 10% DESENVOLVEM SAF.

A PATOGÊNESE ENVOLVE FATORES COMO INFECÇÕES, ESTRESSE OXIDATIVO, CIRURGIAS OU TRAUMAS, QUE INDUZEM APOPTOSE ENDOTELIAL E EXPOSIÇÃO DE FOSFOLÍPÍDEOS. ESTES SE LIGAM A PROTEÍNAS SÉRICAS, FORMANDO NEOANTÍGENOS QUE GERAM UMA RESPOSTA IMUNE COM FORMAÇÃO DE AUTOANTICORPOS. A LIGAÇÃO DOS ANTICORPOS ÀS CÉLULAS ENDOTELIAIS DESENCADEIA TROMBOSE. MECANISMOS COMO ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO, DOS NEUTRÓFILOS E DESEQUILÍBRIO ENTRE INTERFERONS TAMBÉM CONTRIBUEM PARA AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E OBSTÉTRICAS.

RELEVÂNCIAS CLÍNICAS

A SAF TEM RELEVÂNCIA CLÍNICA SIGNIFICATIVA PORQUE, APESAR DE SER RELATIVAMENTE RARA, ESTÁ ASSOCIADA A EVENTOS TROMBÓTICOS POTENCIALMENTE GRAVES E COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS RECORRENTES, AFETANDO DIRETAMENTE A QUALIDADE DE VIDA E, EM CASOS MAIS SEVEROS, AMEAÇANDO A VIDA DOS PACIENTES. A DOENÇA POSSUI DIAGNÓSTICO DESAFIADOR E SUBESTIMADO, TEM IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS IMPORTANTES (PRINCIPALMENTE PELO USO VITALÍCIO DE ANTICOAGULAÇÃO APÓS EVENTO TROMBÓTICO), POTENCIAL GRAVIDADE – SAF CATASTRÓFICA, ALÉM DE SER ESPECIALMENTE IMPORTANTE EM PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES, COMO O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, JÁ QUE A PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPÍDEOS É UM MARCADOR DE RISCO PARA EVENTOS GRAVES.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SÃO AMPLAS E REFLETEM COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS E GESTACIONAIS. A TROMBOSE VENOSA, SEJA SUPERFICIAL OU PROFUNDA, OCORRE PRINCIPALMENTE NOS MEMBROS INFERIORES E FREQUENTEMENTE LEVA À EMBOLIA PULMONAR. A TROMBOSE DAS ARTÉRIAS PULMONARES LEVA À HIPERTENSÃO PULMONAR, E A TROMBOSE DA VEIA CAVA INFERIOR

LEVA AO DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME DE BUDD-CHIARI(CONDIÇÃO CARACTERIZADA PELA OBSTRUÇÃO DAS VEIAS HEPÁTICAS, LEVANDO A UM AUMENTO DE PRESSÃO NA VEIA PORTA E HIPERTENSÃO PORTAL). A TROMBOSE VENOSA CEREBRAL SE MANIFESTA COM SINAIS E SINTOMAS DE HIPERTENSÃO INTRACRANIANA E TROMBOSE DA VEIA RETINIANA. A TROMBOSE ARTERIAL AFETA MAIS COMUMENTE AS ARTÉRIAS DO CÉREBRO E SE MANIFESTA COMO MIGRÂNEA, DISFUNÇÃO COGNITIVA, ATAQUES ISQUÊMICOS TRANSITÓRIOS, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E OCLUSÃO ARTERIAL RETINIANA. A TROMBOSE ARTERIAL DOS MEMBROS APRESENTA-SE COMO ÚLCERAS ISQUÊMICAS NA PERNA, GANGRENA DIGITAL E NECROSE ÓSSEA AVASCULAR, AO PASSO QUE A TROMBOSE DE OUTRAS ARTÉRIAS LEVA A INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO, ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL, LESÕES GLOMERULARES E INFARTOS DO BAÇO, DO PÂNCREAS E DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS.

O LIVEDO RETICULAR CONSISTE EM UM PADRÃO VASCULAR RETICULAR MOTEADO, QUE SE APRESENTA COM UMA DESCOLORAÇÃO PÚRPURA E RENDILHADA NA PELE. É PROVAVELMENTE CAUSADO PELO EDEMA DAS VÊNULAS DECORRENTE DA OBSTRUÇÃO DE CAPILARES POR TROMBOS. ESSA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA COSTUMA OCORRER EM CONJUNTO COM LESÕES VASCULARES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E NECROSE ÓSSEA ASSÉPTICA. A ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS CONSISTE EM VEGETAÇÕES MUITO PEQUENAS, CARACTERIZADAS DO PONTO DE VISTA HISTOLÓGICO POR MICROTROMBOS DE PLAQUETAS-FIBRINA ORGANIZADOS, CIRCUNDADOS POR MACRÓFAGOS E FIBROBLASTOS EM CRESCIMENTO. O ENVOLVIMENTO GLOMERULAR MANIFESTA-SE COM HIPERTENSÃO, NÍVEIS SÉRICOS DISCRETAMENTE ELEVADOS DE CREATININA E PROTEINÚRIA/HEMATÚRIA. DO PONTO DE VISTA HISTOLÓGICO, EM UMA FASE AGUDA, HÁ MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA NOS CAPILARES GLOMERULARES. EM UMA FASE CRÔNICA, OBSERVA-SE HIPERPLASIA FIBROSA DA ÍNTIMA, ATROFIA CORTICAL FOCAL E OCLUSÕES ARTERIOLARES FIBROSAS E/OU FIBROCELULARES. A MORBIDADE GESTACIONAL SE MANIFESTA COMO RISCO AUMENTADO DE ABORTOS RECORRENTES, RETARDO NO DESENVOLVIMENTO INTRAUTERINO, PRÉ-ECLÂMPSIA, ECLÂMPSIA E NASCIMENTO PREMATURO. AS PRINCIPAIS CAUSAS DESSAS COMPLICAÇÕES SÃO DECORRENTES DE INFARTOS PLACENTÁRIOS.

A ATEROSCLEROSE PREMATURA TAMBÉM FOI RECONHECIDA COMO UMA CARACTERÍSTICA DA SAF. AS MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS INCLUEM, ALÉM DA NECROSE ÓSSEA, ARTRALGIA/ARTRITE, NECROSE DA MEDULA ÓSSEA, INFARTO MUSCULAR, FRATURAS NÃO

TRAUMÁTICAS E OSTEOPOROSE. A ANEMIA HEMOLÍTICA COOMBS-POSITIVA E A TROMBOCITOPENIA SÃO ACHADOS LABORATORIAIS ASSOCIADOS À SAF.

DIAGNÓSTICO

O DIAGNÓSTICO DE SAF DEVE SER FORTEMENTE CONSIDERADO EM CASOS DE TROMBOSE, AVC EM INDIVÍDUOS COM MENOS DE 55 ANOS DE IDADE OU EM CASOS DE MORBIDADE GESTACIONAL NA PRESENÇA DE LIVEDO RETICULAR OU TROMBOCITOPENIA. NESSES CASOS, OS NÍVEIS DE ANTICORPOS ANTI-FL DEVEM SER MEDIDOS. A PRESENÇA DE PELO MENOS UM CRITÉRIO CLÍNICO E UM CRITÉRIO LABORATORIAL É COMPATÍVEL COM O DIAGNÓSTICO, NA AUSÊNCIA DE OUTRAS CAUSAS DE TROMBOFILIA. OS CRITÉRIOS CLÍNICOS INCLUEM (1) TROMBOSE VASCULAR, DEFINIDA COMO UM OU MAIS EPISÓDIOS CLÍNICOS DE TROMBOSE ARTERIAL, VENOSA OU DE PEQUENOS VASOS EM QUALQUER TECIDO OU ÓRGÃO; E (2) MORBIDADE GESTACIONAL, DEFINIDA COMO (A) UMA OU MAIS MORTES INEXPLICADAS DE FETO MORFOLOGICAMENTE NORMAL COM 10 SEMANAS OU MAIS DE GESTAÇÃO; (B) UM OU MAIS PARTOS PREMATUROS DE RECÉM-NASCIDO MORFOLOGICAMENTE NORMAL ANTES DE 34 SEMANAS DE GESTAÇÃO DEVIDO A ECLÂMPSIA, PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE OU INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA; OU (C) TRÊS OU MAIS ABORTOS ESPONTÂNEOS CONSECUTIVOS E INEXPLICADOS ANTES DE 10 SEMANAS DE GESTAÇÃO. OS CRITÉRIOS LABORATORIAIS INCLUEM (1) AL, (2) ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA (ACL) E/OU (3) ANTICORPOS ANTI- β 2GPI, COM TÍTULOS INTERMEDIÁRIOS OU ELEVADOS EM DUAS OCASIÕES, COM INTERVALO DE 12 SEMANAS.

O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL BASEIA-SE NA EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS HEREDITÁRIAS OU ADQUIRIDAS DE TROMBOFILIA, ANEMIA HEMOLÍTICA COOMBS-POSITIVA E TROMBOCITOPENIA. O LIVEDO RETICULAR, COM OU SEM ULCERAÇÃO DOLOROSA NOS MEMBROS INFERIORES, TAMBÉM PODE SER UMA MANIFESTAÇÃO DE DISTÚRBIOS QUE ACOMETEM (1) A PAREDE VASCULAR, COMO A ATEROSCLEROSE, A POLIARTERITE NODOSA, O LES, A CRIOGLOBULINEMIA E OS LINFOMAS; OU (2) O LÚMEN VASCULAR, COMO OS DISTÚRBIOS MIELOPROLIFERATIVOS, A HIPERCOLESTEROLEMIA OU OUTRAS CAUSAS DE TROMBOFILIA.

TRATAMENTO

O RISCO DE EVENTOS TROMBÓTICOS E OBSTÉTRICOS ESTÁ INTIMAMENTE RELACIONADO COM O PERFIL DE ANTIFOSFOLIPÍDEOS.

DEPOIS DO PRIMEIRO EVENTO TROMBÓTICO, OS PACIENTES COM SAF DEVERÃO FAZER USO VITALÍCIO DE ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (AVKS), COM O OBJETIVO DE ALCANÇAR UMA RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (INR, DO INGLÊS INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO) DE 2 A 3 NO CASO DE TROMBOSE VENOSA NÃO PROVOCADA. PARA OS PACIENTES COM TROMBOSE ARTERIAL, PODE-SE ALMEJAR UM ALVO DE INR ENTRE 3 A 4, OU DE 2 A 3 JUNTO COM DOSE BAIXA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (75-100 MG/DIA), DEPENDENDO DO PERFIL TROMBÓTICO/HEMORRÁGICO DO PACIENTE. ENSAIOS CLÍNICOS DA ÚLTIMA DÉCADA DEMONSTRARAM QUE A ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES ORAIS DIRETOS DA TROMBINA AUMENTA O RISCO DE EVENTOS TROMBÓTICOS QUANDO COMPARADO AO USO DE AVKS, ESPECIALMENTE EM PACIENTES COM POSITIVIDADE TRIPLA OU TROMBOSE ARTERIAL PRÉVIA. PORÉM, ELES PODEM SER CONSIDERADOS COM CAUTELA NOS CASOS EM QUE EXISTEM CONTRAINDICAÇÕES AO USO DOS AVKS OU QUANDO NÃO SE CONSEGUE OBTER A INR-ALVO APESAR DA ADEÇÃO AO TRATAMENTO. EM GESTANTES COM HISTÓRIA DE SAF OBSTÉTRICA, RECOMENDA-SE O TRATAMENTO COMBINADO COM DOSE BAIXA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E DOSE PROFILÁTICA DE HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM), ENQUANTO NOS CASOS DE SAF TROMBÓTICA DEVE-SE ADMINISTRAR DOSE BAIXA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MAIS HBPM TERAPÊUTICA. QUANDO OCORREM COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS RECORRENTES APESAR DO TRATAMENTO-PADRÃO, AS OPÇÕES ALTERNATIVAS SÃO O AUMENTO DA DOSE DA HBPM (DE PROFILÁTICA PARA TERAPÊUTICA) E A ADMINISTRAÇÃO DE HIDROXICLOROQUINA ORAL, 400 MG/DIA, OU DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV), 400 MG/KG/DIA, POR 5 DIAS.

PARA AS PESSOAS ASSINTOMÁTICAS OU PARA PACIENTES COM LES COM PERFIL ANTI-FL DE ALTO RISCO E SEM EVIDÊNCIAS DE EVENTO TROMBÓTICO PRÉVIO OU DE MORBIDADE GESTACIONAL, RECOMENDA-SE O TRATAMENTO PROFILÁTICO COM DOSE BAIXA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. EM MULHERES NÃO GESTANTES COM HISTÓRIA DE COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS RELACIONADAS À SAF, INDEPENDENTEMENTE DA PRESENÇA DO DIAGNÓSTICO DE LES SUBJACENTE, O TRATAMENTO

COM DOSE BAIXA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARECE REDUZIR O RISCO DE EVENTOS TROMBÓTICOS SUBSEQUENTES.

OS PACIENTES COM SAFC DEVEM SER TRATADOS COM TERAPIA COMBINADA COM GLICOCORTICOIDES, HEPARINA E PLASMAFÉRESE OU IGIV JUNTO COM O MANEJO APROPRIADO DOS EVENTOS DESENCADEANTES, COMO AS INFECÇÕES. NA SAFC REFRATÁRIA, AS TERAPIAS PARA DEPLEÇÃO DE CÉLULAS B (P. EX., COM RITUXIMABE) OU INIBIÇÃO DO COMPLEMENTO (P. EX., COM ECULIZUMABE) SÃO OPÇÕES ALTERNATIVAS.

SAF E O PACIENTE REUMATOLÓGICO

A SAF POSSUI ESTREITA RELAÇÃO COM O PACIENTE REUMATOLÓGICO, SOBRETUDO POR SUA ASSOCIAÇÃO FREQUENTE COM DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS. EMBORA A SAF POSSA OCORRER DE FORMA PRIMÁRIA, OU SEJA, ISOLADAMENTE, É COMUM QUE SE MANIFESTE DE MANEIRA SECUNDÁRIA, ESPECIALMENTE EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES), SENDO ESTA A PRINCIPAL DOENÇA REUMATOLÓGICA ASSOCIADA. ESTIMA-SE QUE CERCA DE UM TERÇO DOS PACIENTES COM LES E OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES APRESENTAM ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS, EMBORA APENAS 5 A 10% DESENVOLVAM A SÍNDROME DE FORMA CLÍNICA. ALÉM DO LES, OUTRAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO, COMO A ARTRITE REUMATOIDE, A SÍNDROME DE SJÖGREN, A ESCLEROSE SISTÊMICA E A DOENÇA MISTA DO TECIDO CONECTIVO, TAMBÉM PODEM CURSAR COM SAF.

DO PONTO DE VISTA CLÍNICO, A PRESENÇA DA SAF EM PACIENTES REUMATOLÓGICOS TEM IMPLICAÇÕES IMPORTANTES, POIS AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE O RISCO DE EVENTOS TROMBÓTICOS ARTERIAIS E VENOSOS, ALÉM DE ESTAR RELACIONADA A COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS GRAVES, COMO ABORTOS DE REPETIÇÃO, PRÉ-ECLÂMPSIA E PARTOS PREMATUROS. EM MUITOS CASOS, MANIFESTAÇÕES COMO TROMBOCITOPENIA, LIVEDO RETICULAR, ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS EM JOVENS E ANEMIA HEMOLÍTICA PODEM SER INICIALMENTE ATRIBUÍDAS À DOENÇA DE BASE, DIFICULTANDO O DIAGNÓSTICO DA SAF. POR ISSO, A IDENTIFICAÇÃO DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS — ESPECIALMENTE O ANTICOAGULANTE LÚPICO, OS

ANTICARDIOLIPINA (ACL) E OS ANTI- β 2GPI – É FUNDAMENTAL TANTO PARA A CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA QUANTO PARA A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DESSES PACIENTES.

DIANTE DISSO, O RASTREIO SOROLÓGICO PARA ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS É UMA CONDUTA RECOMENDADA EM PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS, MESMO NA AUSÊNCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS PRÉVIOS. A AVALIAÇÃO DO RISCO INDIVIDUAL DEVE CONSIDERAR TANTO A PRESENÇA DOS ANTICORPOS QUANTO FATORES CLÍNICOS, COMO HISTÓRICO GESTACIONAL, COMORBIDADES E USO DE MEDICAMENTOS.

EM RESUMO, A SAF É UMA CONDIÇÃO QUE IMPACTA DIRETAMENTE O CUIDADO COM O PACIENTE REUMATOLÓGICO, EXIGINDO ATENÇÃO ESPECIAL PARA SEU DIAGNÓSTICO PRECOCE, PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES E INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO.

REFERÊNCIAS

1. GOLDMAN, LEE; SHAFFER, ANDREW I. CECIL: **TRATADO DE MEDICINA INTERNA**. 26. ED. RIO DE JANEIRO: ELSEVIER, 2021.
2. 1. LOSCALZO, JOSEPH; FAUCI, ANTHONY S.; KASPER, DENNIS L.; ET AL. **MEDICINA INTERNA DE HARRISON**. 21. ED. PORTO ALEGRE: AMGH, 2024. E-BOOK. P.2749. ISBN 9786558040231. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://APP.MINHABIBLIOTECA.COM.BR/READER/BOOKS/9786558040231](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040231). ACESSO EM: 17 ABR. 2025.
3. HOCHBERG, MARC C. **REUMATOLOGIA**. 6. ED. RIO DE JANEIRO: GEN GUANABARA KOOGAN, 2016. E-BOOK. P.866. ISBN 9788595155664. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://APP.MINHABIBLIOTECA.COM.BR/READER/BOOKS/9788595155664/](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595155664/). ACESSO EM: 17 ABR. 2025.