

BMJ Best Practice

Síndrome antifosfolipídica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 21, 2018

Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 4 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 6 |
| Rastreamento | 6 |
| Prevenção secundária | 6 |
| Diagnóstico | 7 |
| Caso clínico | 7 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 7 |
| Fatores de risco | 9 |
| Anamnese e exame físico | 10 |
| Exames diagnóstico | 12 |
| Diagnóstico diferencial | 14 |
| Critérios de diagnóstico | 14 |
| Tratamento | 16 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 16 |
| Visão geral do tratamento | 18 |
| Opções de tratamento | 20 |
| Novidades | 32 |
| Acompanhamento | 33 |
| Recomendações | 33 |
| Complicações | 33 |
| Prognóstico | 34 |
| Diretrizes | 36 |
| Diretrizes de diagnóstico | 36 |
| Diretrizes de tratamento | 36 |
| Recursos online | 37 |
| Nível de evidência | 38 |
| Referências | 39 |
| Imagens | 45 |
| Aviso legal | 50 |

Resumo

- ◇ Anticorpos antifosfolipídeos elevados de forma persistente associados a trombozes e morbidade relacionada à gravidez são critérios diagnósticos fundamentais.
- ◇ Predispõe à trombose arterial e microvascular, assim como ao tromboembolismo venoso, e pode afetar qualquer vaso do corpo.
- ◇ Os principais objetivos do tratamento são o manejo da trombose aguda e a prevenção da recorrência de trombose e da morbidade gestacional.
- ◇ A presença de doença autoimune coexistente em pacientes com síndrome antifosfolipídica também deve ser considerada.
- ◇ Doença catastrófica, que se manifesta como insuficiência de múltiplos órgãos, ocorre em <1% dos pacientes.
- ◇ Alto índice de suspeita de síndrome antifosfolipídica em qualquer paciente jovem (<50 anos) que apresente trombose arterial em qualquer vaso.
- ◇ A trombose tende a recorrer no mesmo leito vascular; ou seja, pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) apresentam alto risco de AVC recorrente.

Definição

A síndrome antifosfolipídica (SAF), também conhecida como síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, é a associação de anticorpos antifosfolipídeos (anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e/ou anti-beta 2-glicoproteína I) com uma variedade de manifestações clínicas caracterizadas por trombose e morbidade relacionada à gestação.[1] A morbidade gestacional é definida como a perda de 3 ou mais embriões antes da 10ª semana de gestação e/ou 1 ou mais mortes fetais inexplicadas após a 10ª semana de gestação e/ou nascimento prematuro de um neonato morfollogicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido à eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária.[1]

Considera-se que pacientes do sexo feminino com anticorpos antifosfolipídeos e história de morbidade relacionada à gestação, mas sem história de trombose, apresentam SAF obstétrica.

Considera-se que pacientes que apresentam anticorpos antifosfolipídeos, mas não têm história de trombose ou complicações obstétricas relacionadas (ou seja, que não atendem aos critérios de SAF), apresentam anticorpos antifosfolipídeos incidentais (aFL). Esses pacientes apresentam risco elevado de trombose, mas não é possível identificar que pacientes específicos estão sob risco.

Epidemiologia

A síndrome antifosfolipídica (SAF) pode ocorrer em pacientes sem doença autoimune sistêmica subjacente (SAF primária) ou com outra doença autoimune (também conhecida como SAF secundária), principalmente em associação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES). A incidência atual da SAF é desconhecida, e a doença provavelmente é subdiagnosticada. A prevalência da SAF relatada é de 1.0% a 5.6% em populações saudáveis normais, e pode aumentar com a idade.[2] [3] A prevalência de anticorpos antifosfolipídeos em associação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi demonstrada ser de 30% a 40% e de 6% com artrite reumatoide.[4]

Relatou-se a presença de anticorpos antifosfolipídeos em até 14% dos pacientes com trombose.[4] [5] e em 20% das pacientes com perdas gestacionais recorrentes.[6] [7] Foram também observadas razões de 5:1 a 2:1 entre os sexos feminino e masculino.[8] A maioria (98%) dos pacientes são brancos, 0.5% dos pacientes são negros e 1.5% pertencem a outras raças. A idade média do início dos sintomas é de aproximadamente 34 anos, com 85% dos pacientes diagnosticados entre 15 e 50 anos.[8]

Etiologia

A presença de anticorpos antifosfolipídeos (aFL) persistentemente elevados contra várias proteínas plasmáticas de ligação a fosfolipídeos resulta na evolução para trombose venosa, arterial e microvascular e/ou morbidade gestacional. A causa do desenvolvimento desses anticorpos adquiridos não está clara.

[Fig-1]

[Fig-2]

Fisiopatologia

Anticorpos antifosfolipídeos (aFL) são autoanticorpos que reconhecem uma variedade de proteínas plasmáticas de ligação a fosfolipídeos, como a beta 2-glicoproteína I, protrombina, anexina A5

e fosfolípidos expressos nas plaquetas, monócitos e células do trofoblasto. Foram propostos vários mecanismos para descrever a trombose e a morbidade gestacional mediada por anticorpos antifosfolípidos,[9] [10] [11] mas não existe mecanismo subjacente amplamente aceito para descrever todos os fenômenos da doença. A beta 2-glicoproteína I, uma proteína de controle do complemento construída de 5 domínios, é reconhecida como o principal antígeno-alvo dos anticorpos da síndrome antifosfolipídica (SAF). Foi observado que anticorpos que reconhecem um epítopo específico no domínio I da beta 2-glicoproteína I estão associados a um aumento do risco de trombose.[12]

Outros mecanismos propostos para o papel dos anticorpos anti-SAF na trombose incluem ligação endotelial,[13] resistência à proteína C[14] e ativação do complemento.[15] [16] Vários mecanismos trombóticos e mediados por inflamação induzidos pela ligação de aFL podem estar relacionados à patogênese dos anticorpos antifosfolípidos nas complicações relacionadas à gestação.[17] Em particular, o sistema complemento foi implicado na patogênese da trombose e perda fetal na SAF em camundongos,[18] [19] e a resistência à anexina A5 também pode ser um mecanismo significativo.[20] [21] [22]

Classificação

Declaração de consenso internacional sobre a atualização dos critérios de classificação da síndrome antifosfolipídica (SAF) definitiva[1]

SAF é diagnosticada se pelo menos 1 dos critérios clínicos de trombose vascular ou morbidade gestacional estiver presente em associação com a presença de anticorpos antifosfolípidos em 2 ou mais ocasiões, com um intervalo de 12 semanas.[1] Trombose vascular é definida como 1 ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A morbidade gestacional é definida como a perda de 3 ou mais embriões antes da 10ª semana de gestação e/ou 1 ou mais mortes fetais inexplicadas após a 10ª semana de gestação e/ou nascimento prematuro de um neonato morfológicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido à eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária.[1]

Rastreamento

O rastreamento de uma população assintomática não é realizado ou recomendado.

Prevenção secundária

Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação;^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo.^[35] Pacientes com história de evento tromboembólico venoso devem ser anticoagulados com um antagonista da vitamina K em uma INR-alvo de 2.5 (variação 2-3). Dois ensaios clínicos randomizados compararam diretamente a terapia com varfarina em intensidade regular e alta intensidade em pacientes principalmente com tromboembolismo venoso e observaram que a terapia de alta intensidade não foi melhor que a dos antagonistas da vitamina K com dose terapêutica regular, e pode estar associada a aumento da ocorrência de sangramento.^[36] ^[37] No entanto, pacientes com eventos tromboembólicos venosos recorrentes durante o tratamento foram excluídos desses estudos: esse grupo precisa de um INR-alvo de 3 a 4. O tratamento de rotina de outros fatores de risco da trombose também é altamente recomendado, como abandono do hábito de fumar e tratamento de hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade, assim como a abordagem dos fatores de imobilidade e uso de estrogênio. O tratamento ideal para pacientes com eventos arteriais prévios continua controverso devido à falta de estudos prospectivos adequados nesse grupo. A terapia com alta intensidade de varfarina (variação de INR 3-4) foi recomendada para o tratamento desses pacientes. O manejo de eventos recorrentes em pacientes que já foram anticoagulados em uma INR terapêutica mais alta é particularmente difícil.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 35 anos tem uma história de 3 perdas gestacionais consecutivas antes de 12 semanas de gestação. Ela não apresentou nenhuma outra complicação durante as gestações. Exames adicionais revelam um anticoagulante lúpico, que ainda está presente na repetição do exame, 12 semanas depois. O exame físico é normal.

Caso clínico #2

Um homem de 42 anos é encaminhado com trombose da veia retiniana central. A história médica é normal; ele não apresenta fatores de risco conhecidos para doença tromboembólica venosa ou arterial. O rastreamento dos anticorpos antifosfolípidos revela níveis de anticorpos anticardiolipina moderadamente elevados em 2 ocasiões, com um intervalo de 12 semanas.

Outras apresentações

Qualquer vaso no corpo pode ser afetado por trombose na síndrome antifosfolípídica (SAF).^[1] Trombose venosa pode ocorrer como trombose venosa profunda (TVP) nos membros inferiores superiores ou trombose venosa das veias mesentéricas, renais ou porta. A SAF tem uma preferência pelo cérebro e pode causar manifestação típica de acidente vascular cerebral (AVC) ou trombose venosa cerebral ou causar infartos periventriculares de pequenos vasos ou, ocasionalmente, afetar pequenos vasos e causar síndromes como a perda auditiva neurossensorial súbita. No coração, ela pode causar infarto do miocárdio trombótico em vasos coronarianos não afetados por aterosclerose. Ela também pode afetar pequenos vasos, como os da vasculatura renal, causando uma microangiopatia trombótica. Ocasionalmente, os pacientes podem apresentar necrose óssea decorrente de trombose das artérias irrigadoras ou da microvasculatura. Em menos de 1% dos pacientes a SAF pode se manifestar como SAF catastrófica, que é a evolução rápida de trombose nos pequenos vasos de múltiplos órgãos na presença de anticorpos antifosfolípidos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Um forte índice de suspeita deve estar subjacente à investigação da síndrome antifosfolípídica (SAF). Critérios de diagnóstico específicos foram desenvolvidos baseados em critérios clínicos, incluindo trombose e/ou morbidade gestacional, e fatores laboratoriais que incluem exames persistentemente positivos para o anticorpo SAF.^[1]

- SAF é diagnosticada se pelo menos 1 dos critérios clínicos de trombose vascular ou morbidade gestacional estiver presente em associação com a presença de anticorpos antifosfolípidos (aFL) em 2 ou mais ocasiões, com um intervalo de 12 semanas.
- Trombose vascular é definida como 1 ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão.
- A morbidade gestacional é definida como a perda de 3 ou mais embriões antes da 10ª semana de gestação e/ou 1 ou mais mortes fetais inexplicadas após a 10ª semana de gestação e/ou nascimento

premature de um neonato morfológicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido à eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária.

- Os pacientes devem ter pelo menos 1 critério de diagnóstico clínico e 1 critério de diagnóstico laboratorial para satisfazer o diagnóstico.

História e exame físico

Os aspectos principais da história que sustentam o diagnóstico incluem o seguinte.[1]

- Um evento trombótico documentado (venoso ou arterial).
[Fig-3]
- Uma história de perda gestacional recorrente <10 semanas de gestação ou perda gestacional depois da 10ª semana de gestação ou complicações relacionadas à gestação.
- Eventos tromboembólicos venosos aparentemente espontâneos e pacientes jovens (<50 anos) que apresentem acidente vascular cerebral (AVC), trombo na artéria coronária ou eventos arteriais periféricos requerem o teste para anticorpos SAF.
- Infarto do miocárdio trombótico: em casos com essa apresentação, deve-se assumir a presença de SAF até que o contrário seja confirmado.

A SAF que ocorre junto com distúrbio subjacente reumático ou doença do tecido conjuntivo é conhecida como SAF secundária. Uma história de lúpus ou de síndrome semelhante ao lúpus é um fator de risco para SAF, mas não é um critério de diagnóstico clínico. Outras manifestações da doença incluem distúrbios reumatológicos ou autoimunes, como síndrome de Sjögren e artrite reumatoide. Várias manifestações clínicas de SAF não estão incluídas nos critérios de diagnóstico específicos. As principais manifestações clínicas são livedo reticular;

[Fig-4]

[Fig-5]

erupção cutânea, que frequentemente é inespecífica; anormalidades nas valvas cardíacas; nefropatia; edema e proteinúria.[24]

Em casos raros, nefropatia (manifestando-se como edema e proteinúria) pode ser decorrente de trombose microangiopática secundária à SAF.[25] As manifestações neurológicas incluem convulsão, cefaleia, perda de memória e mielopatia transversa.[26] [27] Pacientes também podem apresentar artralgia ou artrite. Deve-se prestar atenção aos sinais de síndrome pós-flebitica, como edema dos membros inferiores, veia varicosa, descoloração da pele e ulceração.[28]

Investigação laboratorial

Qualquer paciente que aparentemente apresente SAF deve ser testado. Confirmação laboratorial da presença de anticorpos SAF em 2 ocasiões com um intervalo de pelo menos 12 semanas é necessária para o diagnóstico. Os anticorpos aFL incluem: anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anticorpo anti-beta 2-glicoproteína I (anticorpo anti-B2GP I). Em geral, a presença de aFL é transitória e está associada a uma variedade de doenças, incluindo infecção, distúrbios linfoproliferativos e exposições a medicamentos. Em uma proporção significativa de pacientes, a detecção de aFL é um achado incidental em pacientes aparentemente saudáveis, e o risco de trombose nesses pacientes é relativamente baixo. Por esse motivo, SAF é confirmado após 2 testes, com intervalo de 12 semanas.

O diagnóstico de anticoagulantes lúpicos baseia-se em ensaios de coagulação e envolve um estágio inicial de detecção, seguido por um estágio de confirmação.[29] [30] O princípio do ensaio é o

prolongamento, pelo anticorpo, do teste de coagulação dependente de fosfolípídeo. No estágio confirmatório, a adição de fosfolípídeos carregados negativamente remove o anticorpo, reduzindo, assim, o tempo de coagulação. Anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-B2GP-I são detectados pelo imunoensaio de fase sólida (ensaio de imunoadsorção enzimática [ELISA] padronizado). Os anticorpos anticardiolipina devem ser do isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma, presentes em título médio ou alto (ou seja, >40 unidades de fosfolípídeos IgG [GPL] ou unidades de fosfolípídeos IgM [MPL] ou >percentil 99).[1] [31] O anticorpo anti-B2GP-I deve ser do isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma (no título >percentil 99).

Deve-se enfatizar que cerca de um terço dos pacientes com SAF apresentam anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anti-beta 2-glicoproteína I. Muitos pacientes podem ser positivos somente para o anticoagulante lúpico ou para o anticorpo anticardiolipina isolado. Assim, é importante oferecer todos os ensaios na investigação do paciente.

Outras investigações laboratoriais devem incluir: hemograma completo para excluir trombocitopenia, creatinina e ureia para a função renal, e rastreamento de distúrbios autoimunes, se houver suspeita clínica. Em pacientes jovens que apresentam trombose e/ou história familiar de trombose, um exame de rastreamento para trombofilia medindo os níveis de proteína C, proteína S e antitrombina deve ser considerado para excluir trombofilia hereditária subjacente.

Os pacientes devem fazer um rastreamento para identificar outros distúrbios trombofílicos subjacentes além de anticorpos antifosfolípídeos, dependendo da apresentação: por exemplo, se eles apresentam trombose, especialmente quando jovens. Em pacientes apresentando anticorpos antifosfolípídeos isolados, ou com uma história de morbidade relacionada à gestação (SAF obstétrica), testes para identificar distúrbios trombofílicos adicionais devem ser feitos somente se houver um alto índice de suspeita de trombofilia hereditária, como história familiar de trombose.

Exames por imagem

Em pacientes que apresentam características clínicas que sugerem evento tromboembólico venoso ou arterial, investigações radiológicas apropriadas devem ser realizadas. Doppler venoso ou venografia devem ser realizados para confirmar trombose venosa profunda (TVP). A RNM também pode ser usada. [Fig-3]

Angiotomografia do tórax e cintilografia V/Q são necessárias para confirmação em pacientes com suspeita de embolia pulmonar. Imagem do crânio com RNM é necessária para pacientes com AVC. A ecocardiografia é indicada para pacientes com características clínicas indicativas de lesões ou vegetações na valva cardíaca.

Fatores de risco

Fortes

história de lúpus eritematoso sistêmico (LES)

- Embora o LES não seja considerado um critério de diagnóstico, até 36% dos pacientes apresentam uma história de LES, e 5% apresentam uma síndrome lúpus-like (dor articular simétrica e fadiga).[23]

história de outros distúrbios reumatológicos autoimunes

- A avaliação de uma grande coorte de pacientes com SAF mostrou que os distúrbios reumatológicos semelhantes ao lúpus ocorreram nas seguintes frequências: síndrome de Sjögren primária (2.2%), artrite reumatoide (1.8%), esclerose sistêmica (0.7%), vasculite sistêmica (0.7 %) e dermatomiosite (0.5%).[23]

história de outras doenças autoimunes

- Há uma forte associação com outras doenças autoimunes, como hipo e hipertireoidismo, anemia perniciosa, doença celíaca e doença de Addison, e o acompanhamento de rotina deve envolver a avaliação do desenvolvimento dessas doenças.[1]

Fracos

história de distúrbios hematológicos autoimunes

- Anticorpos antifosfolípidos são detectados em 25% dos pacientes com púrpura trombocitopênica imune e, menos comumente, na anemia hemolítica autoimune; 12% dos pacientes com anticorpos SAF apresentam um teste de Coombs positivo, mas não apresentam hemólise ativa.[2]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história ou diagnóstico atual de trombose vascular (comum)

- História de 1 ou mais episódios de trombose venosa, arterial ou microvascular confirmada por imagem objetiva ou histopatologia. Isso inclui as manifestações mais comuns de acidente vascular cerebral (AVC), trombo na artéria coronária, doença arterial periférica e microangiopatia trombótica renal.[23]

história de perda de gestação (comum)

- Três ou mais perdas consecutivas de gestação em <10 semanas de gestação e/ou morte fetal inexplicada >10 semanas de gestação.[23]

história de morbidade associada à gestação (incomum)

- Parto prematuro (<34 semanas de gestação) decorrente de pré-eclâmpsia, descolamento de placenta ou restrição do crescimento intrauterino (ou seja, sinais de insuficiência placentária).

Outros fatores de diagnóstico

história de lúpus eritematoso sistêmico (LES) (comum)

- Embora não seja considerado um critério de diagnóstico clínico, até 36% dos pacientes com síndrome antifosfolípídica (SAF) apresentam uma história de LES, e outros 5% apresentam uma síndrome tipo lúpus.[23]

características da trombocitopenia (comum)

- Podem estar presentes na SAF, geralmente decorrentes de um mecanismo imune ou da presença de outra doença autoimune (púrpura trombocitopênica idiopática). A incidência de hemorragia associada

é rara. Características da trombocitopenia incluem rash petequial ou sintomas de sangramento da mucosa.

artralgia/artrite (comum)

- Queixas de artralgia (39%) e artrite (27%) são comuns e são decorrentes de LES subjacente ou de doença lúpus-like (se os critérios do paciente não satisfizerem à definição de LES).[\[23\]](#)

livedo reticular (comum)

- Pele com manchas arroxeadas variadas, que podem tornar-se esbranquiçadas ou não sob pressão, está presente em até 20% dos pacientes com SAF. O livedo reticular que não desaparece é devido à deposição de fibrina na periferia da circulação das arteríolas da pele.

[\[Fig-5\]](#)

[\[Fig-4\]](#)

[\[Fig-2\]](#)

história de outros distúrbios reumatológicos ou doenças do tecido conjuntivo (incomum)

- A avaliação de uma grande coorte de pacientes com SAF mostrou que os distúrbios reumatológicos semelhantes ao lúpus ocorreram nas seguintes frequências: síndrome de Sjögren primária (2.2%), artrite reumatoide (1.8%), esclerose sistêmica (0.7%), vasculite sistêmica (0.7 %) e dermatomiosite (0.5%).[\[23\]](#)

sopro cardíaco (incomum)

- Vegetações, espessamento das valvas e disfunção das valvas cardíacas parecem ser mais frequentes na SAF que em pacientes com LES isolado. Isso é conhecido como endocardite de Libman-Sacks e pode estar relacionado ao depósito de fibrina nas valvas. A valva mitral é mais comumente afetada. Até 20% dos pacientes com SAF apresentam anormalidades nas valvas, embora elas raramente causem problemas hemodinâmicos.[\[32\]](#)

edema (incomum)

- Os pacientes podem apresentar sinais ou sintomas de nefropatia (edema e proteinúria). Em casos raros, isso pode ser decorrente de trombose microangiopática secundária à síndrome antifosfolípídica.[\[25\]](#)

convulsão, cefaleia, perda de memória, sinais de mielopatia transversa (incomum)

- Deve-se suspeitar de SAF subjacente em pacientes apresentando AVC ou ataque sistêmico transitório (AIT), especialmente se <50 anos de idade. Manifestações neurológicas menos comuns incluem convulsão, cefaleia, perda de memória, mielopatia transversa e, raramente, coreia gravídica na gestação.[\[26\]](#) [\[27\]](#)

desconforto nos membros, edema, descoloração da pele e úlceras (incomum)

- Até 30% dos pacientes podem apresentar síndrome pós-flebítica após um episódio de trombose venosa profunda (TVP). Isso pode se manifestar como desconforto nos membros, edema, descoloração da pele e úlceras.[\[28\]](#)

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|--|--|
| anticoagulante lúpico <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de anticoagulante lúpico baseia-se em ensaios de coagulação e envolve um estágio inicial de detecção, seguido por um estágio de confirmação.[29] [30] | positivo em 2 ocasiões, intervalo de 12 semanas |
| anticorpos anticardiolipina <ul style="list-style-type: none"> O anticorpo anticardiolipina de isotipo IgG ou IgM no soro ou plasma está presente em título médio ou alto (ou seja, >40 unidades de fosfolípidos IgG [GPL] ou unidades de fosfolípidos IgM [MPL] ou >percentil 99) em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas, pelo ensaio ELISA padronizado.[1] [31] | elevados em 2 ocasiões, intervalo de 12 semanas |
| anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I <ul style="list-style-type: none"> Anticorpo anti-beta 2-glicoproteína I de isotipo IgG ou IgM no soro ou plasma, (em título >percentil 90) em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido pelo ensaio ELISA padronizado.[1] | elevados em 2 ocasiões, intervalo de 12 semanas |
| fator antinuclear (FAN), anticorpos para o ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla e para o antígeno nuclear extraível <ul style="list-style-type: none"> A presença desses anticorpos pode sugerir LES associado subjacente. | elevados no lúpus eritematoso sistêmico (LES) |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia pode estar presente na síndrome antifosfolípídica (SAF), geralmente decorrente de um mecanismo imune ou da presença de outra doença autoimune (púrpura trombocitopênica idiopática). | pode mostrar trombocitopenia |
| creatinina e ureia <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de creatinina e ureia devem ser obtidos para avaliar a função renal. Em casos raros, nefropatia (manifestando-se como edema e proteinúria) pode ser decorrente de trombose microangiopática secundária à SAF.[25] | elevadas se houver nefropatia presente |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| ultrassonografia Doppler venosa <ul style="list-style-type: none"> A presença de TVP ou trombose arterial é considerada um critério clínico para o diagnóstico de SAF; o coágulo deve ser documentado por exames de imagem. | variável; pode mostrar evidências de TVP, se não estiver confirmada |
| venografia ou ressonância nuclear magnética (RNM) <ul style="list-style-type: none"> A presença de TVP ou trombose arterial é considerada um critério clínico para o diagnóstico de SAF; o coágulo deve ser documentado por exames de imagem. | variável; pode mostrar evidências de TVP, se não estiver confirmada |

| Exame | Resultado |
|---|--|
| RNM da trombose <ul style="list-style-type: none"> A presença de TVP ou trombose arterial é considerada um critério clínico para o diagnóstico de SAF; o coágulo deve ser documentado por exames de imagem. [Fig-3] | variável; pode mostrar evidências de TVP, se não estiver confirmada |
| angiotomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> A presença de embolia pulmonar é considerada um critério clínico para o diagnóstico de SAF. Para ser considerado um critério de diagnóstico, o coágulo deve ser documentado por exames de imagem. | variável; pode mostrar evidências de embolia pulmonar, se esta não tiver sido confirmada |
| cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) <ul style="list-style-type: none"> A presença de embolia pulmonar é considerada um critério clínico para o diagnóstico de SAF. Para ser considerado um critério de diagnóstico, o coágulo deve ser documentado por exames de imagem. | variável; pode mostrar evidências de embolia pulmonar, se esta não tiver sido confirmada |
| ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio <ul style="list-style-type: none"> Não é sensível nem específica para SAF, mas a trombose arterial é considerada um critério clínico e deve ser documentada por exames de imagem. | variável; pode mostrar evidências de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, se este não tiver sido confirmado |
| ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> A ecocardiografia é indicada para pacientes com características clínicas indicativas de lesões ou vegetações na valva cardíaca. Vegetações, espessamento das valvas e disfunção das valvas cardíacas parecem ser mais frequentes na SAF que em pacientes com LES isolado. Isso é conhecido como endocardite de Libman-Sacks e pode estar relacionado ao depósito de fibrina nas valvas. A valva mitral é mais comumente afetada. Até 20% dos pacientes com SAF apresentam anormalidades nas valvas, embora elas raramente causem problemas hemodinâmicos.[32] | variável; pode mostrar vegetações nas valvas |
| rastreamento para trombofilia <ul style="list-style-type: none"> Pode ser considerado em pacientes que apresentam o primeiro episódio de tromboembolismo venoso quando jovens ou que apresentam história familiar de tromboembolismo venoso, para excluir trombofilia hereditária. Inclui nível da proteína C, nível da proteína S livre, resistência à proteína C ativada, nível da antitrombina e reação em cadeia da polimerase para mutação no gene da protrombina (G-20210-A). | negativo |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--------------------------------|---|--|
| Síndrome de Sneddon | <ul style="list-style-type: none"> Descrita pela primeira vez em 1965, é a manifestação do livedo reticular com acidente vascular cerebral (AVC) e hipertensão na ausência de doença vascular do colágeno reconhecida ou infecção. | <ul style="list-style-type: none"> Anticorpos antifosfolípidos podem estar presentes, mas não são um critério de diagnóstico para a síndrome de Sneddon. |
| Trombofilia hereditária | <ul style="list-style-type: none"> Presente com trombose venosa (em particular, aparentemente eventos espontâneos) quando jovem; história familiar ou tromboembolismo venoso. | <ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos da proteína C, nível da proteína S livre e nível da antitrombina III; mutação no gene da protrombina (G-20210-A). |

Critérios de diagnóstico

Declaração de consenso internacional sobre a atualização dos critérios de classificação da síndrome antifosfolípídica (SAF) definitiva^[1]

O diagnóstico de SAF requer pelo menos 1 dos seguintes critérios clínicos e 1 dos seguintes critérios laboratoriais. Os critérios laboratoriais devem ser positivos em 2 ou mais ocasiões, com um intervalo de pelo menos 12 semanas.

Critérios clínicos

- Trombose vascular: 1 ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por critérios objetivos validados. Para confirmação histopatológica, a trombose deve se manifestar sem evidências significativas de inflamação na parede vascular. Ela pode ser subclassificada de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco adicionais para trombose.
- Morbidade gestacional: 1 ou mais mortes inexplicadas de fetos morfologicamente normais na 10ª semana de gestação ou depois, com morfologia fetal normal documentada por ultrassonografia ou por exame físico direto do feto; 1 ou mais nascimentos prematuros de neonatos morfologicamente normais antes da 34ª semana de gestação devido à eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave definidas de acordo com as definições padrão ou características reconhecidas de insuficiência placentária; 3 ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes da 10ª semana de gestação, com anormalidades maternas anatômicas ou hormonais e causas cromossômicas paternas e maternas excluídas.

Critérios laboratoriais

- Anticoagulante lúpico está presente no plasma em 2 ou mais ocasiões, com um intervalo de pelo menos 12 semanas.
- O anticorpo anticardiolipina de isotipo IgG ou IgM no soro ou plasma está presente em título médio ou alto (>40 unidades de fosfolipídeos IgG [GPL] ou unidades de fosfolipídeos IgM [MPL] ou >percentil 99) em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas, pelo ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA).
- O anticorpo anti-beta 2-glicoproteína I de isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma, (em título >percentil 90) em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido pelo ELISA.
- Deve-se enfatizar que cerca de um terço dos pacientes com SAF apresentam anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anti-beta 2-glicoproteína I. Muitos pacientes podem ser positivos somente para o anticoagulante lúpico ou para o anticorpo anticardiolipina isolado. Assim, é importante oferecer todos os ensaios na investigação do paciente.

Manifestações que não fazem parte dos critérios incluem trombocitopenia, anormalidades nas valvas cardíacas, livedo reticular, crises convulsivas, coreia e nefropatia.[33]

Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento da síndrome antifosfolípida (SAF) são tratar a trombose aguda, com prevenção da recorrência de trombose e redução da morbidade gestacional.[4] Os pacientes devem ser instruídos em relação aos sinais e sintomas de trombose, para que possam identificar possíveis eventos no início e buscar avaliação de emergência. Os pacientes também devem ser avaliados e tratados para outros fatores de risco de trombose (história pregressa de trombose, obesidade, tabagismo, diabetes, imobilização, hipertensão, hiperlipidemia e uso de estrogênio). Isso inclui abandono do hábito de fumar e manejo da hiperlipidemia, conforme apropriado. As mulheres devem ser orientadas em relação aos riscos associados à gravidez (ou seja, risco pessoal de tromboembolismo venoso durante a gestação e no período imediatamente pós-parto, assim como o risco de perda gestacional e morbidade gestacional).

Tratamento da trombose

Um episódio agudo de trombose deve ser tratado da mesma forma que trombose por qualquer outra causa.[4] Depois que o diagnóstico estiver confirmado, a maioria dos pacientes são inicialmente anticoagulados com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, seguida por anticoagulação oral com um antagonista da vitamina K, desde que não haja contraindicações à terapia com esses agentes.[4] Na gestação, as pacientes são mantidas com heparina durante toda a gestação. Elas podem passar para varfarina após o parto.

- Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação:[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo se a trombose for não provocada.[4] [35] No entanto, as diretrizes para pacientes com SAF com trombose provocada são menos claras, pois faltam evidências no que diz respeito à duração da anticoagulação em pacientes com SAF nesse contexto. O fator precipitante associado com o evento trombótico e os riscos de sangramento associados com a anticoagulação em longo prazo devem ser levados em consideração. Pacientes com história de evento tromboembólico venoso devem ser anticoagulados com um antagonista da vitamina K em uma INR-alvo de 2.5 (variação 2-3). Evidências sugerem que varfarina em alta intensidade não é melhor que varfarina em intensidade regular.[36] [37] 1[C]Evidence No entanto, pacientes com eventos tromboembólicos venosos recorrentes durante o tratamento foram excluídos desses estudos: esse grupo precisa de INR-alvo de 3 a 4.
- O tratamento de rotina de outros fatores de risco da trombose também é altamente recomendado, como abandono do hábito de fumar e tratamento de hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade, assim como a abordagem dos fatores de imobilidade e uso de estrogênio.
- O tratamento ideal para pacientes com eventos arteriais prévios continua controverso devido à falta de estudos prospectivos adequados nesse grupo. A terapia com alta intensidade de varfarina (variação de INR 3-4) foi recomendada para o tratamento desses pacientes.
- O manejo de eventos recorrentes em pacientes que já foram anticoagulados em uma INR terapêutica mais alta é particularmente difícil.

Manejo da gravidez

O manejo da gravidez em mulheres com SAF engloba a prevenção de complicações trombóticas maternas e a prevenção da morbidade gestacional. A gestação em mulheres com SAF deve ser manejada preferencialmente por equipes multidisciplinares experientes, incluindo um hematologista, reumatologista e obstetra. Vários ensaios clínicos randomizados e controlados compararam abordagens

de tratamento usando aspirina em baixas doses e/ou heparina em gestações com SAF em diversos grupos de pacientes.[38] [39] [40] Uma revisão sistemática concluiu que a heparina não fracionada e a aspirina podem melhorar os desfechos da gestação, mas que mais estudos comparando a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular eram necessários.[41] Há poucos estudos bem desenhados, portanto, é difícil elaborar diretrizes para o manejo dessas pacientes. O American Congress of Obstetricians and Gynaecologists e o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists sediado no Reino Unido publicaram as recomendações de profilaxia e tratamento durante a gestação.[42] [43]

- Mulheres com SAF e sem história trombótica (SAF obstétrica) devem receber aspirina profilática em baixas doses, isolada ou combinada com heparina, durante a gestação e no período pós-parto (6-8 semanas).[4] [42] [44] [45] [41] [43]
- Mulheres com SAF e história pregressa de trombose devem receber anticoagulação durante a gestação e no período pós-parto (6-8 semanas).[42] [43]
- Exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais precocemente em caso de restrição do crescimento fetal, devem ser realizados.[42] [43]

O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e descolamento de placenta).[42] [46] Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetrícia, reumatologia). A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisura protodiastólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[47] Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino. No período pós-parto, mulheres que receberam varfarina prévia podem reiniciar a varfarina e descontinuar a heparina após o parto. É seguro para o neonato ser amamentado enquanto a mãe está tomando heparina ou varfarina, embora a administração de vitamina K intramuscular para o neonato pareça ser uma conduta sensata. Uma relação entre a falha do implante e os anticorpos antifosfolipídeos (aFL) em mulheres com aFL submetidas a técnicas de tecnologia de reprodução assistida não foi comprovada.[48]

Manejo dos anticorpos antifosfolipídeos (aFL incidental)

Considera-se que pacientes que apresentem anticorpos antifosfolipídeos (anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anti-beta 2-glicoproteína I), mas não tenham complicações trombóticas ou obstétricas relacionadas (ou seja, que não atendem aos critérios de SAF), apresentam anticorpos aFL incidentais. Esses pacientes apresentam risco elevado de trombose, mas não é possível identificar que pacientes específicos estão sob risco.[49] Assim, deve-se prestar atenção ao manejo dos fatores de risco para doença cardiovascular e doença tromboembólica venosa em todos esses pacientes. As evidências são conflitantes em relação ao uso de aspirina em pacientes com aFL incidental. Alguns estudos retrospectivos sugerem um efeito protetor contra a trombose,[50] [51] embora um ensaio clínico controlado por placebo não tenha mostrado esse benefício.[52] 2[C]Evidence No entanto, uma metanálise concluiu que pacientes com aFL tratados com aspirina apresentaram um risco menor de trombose.[53] 3[B]Evidence Durante a gestação, mulheres com aFL incidental geralmente recebem somente aspirina seguida por trombopprofilaxia com heparina durante 6 semanas pós-parto.[42] [45]

Manejo da SAF catastrófica

A SAF catastrófica é uma manifestação rara da SAF. Os pacientes apresentam insuficiência de múltiplos órgãos decorrente de trombose disseminada.[15] [54] A trombose se manifesta mais comumente como

trombose microvascular que como trombose de grandes vasos. Está associada a alta mortalidade (até 50%). Os pacientes requerem tratamento agressivo com anticoagulação e consideração de terapia imunossupressora adjuvante. Isso pode incluir corticosteroides, imunoglobulinas e/ou plasmaférese.[15] Em casos refratários, alguns relatos de caso sugerem que rituximabe pode ser benéfico.[55]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo (resumo) | | |
|---|------|---|
| não gestante com trombose aguda | | |
| | 1a | heparina não fracionada ou de baixo peso molecular |
| | mais | varfarina após heparina não fracionada ou de baixo peso molecular |
| | mais | manejo dos fatores de risco |
| gestante | | |
| ■ com trombose aguda | 1a | heparina não fracionada ou de baixo peso molecular |
| | mais | monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar |
| | mais | varfarina pós-parto |
| | mais | manejo dos fatores de risco |
| ■ com síndrome antifosfolipídica (SAF) e evento trombótico prévio | 1a | aspirina associada à heparina não fracionada ou de baixo peso molecular |
| | mais | monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar |
| | mais | varfarina pós-parto |
| ■ com síndrome antifosfolipídica (SAF) obstétrica | 1a | aspirina ± heparina não fracionada ou de baixo peso molecular |
| | mais | monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar |
| | mais | trombopprofilaxia do tromboembolismo venoso pós-parto |
| ■ com anticorpos antifosfolipídeos (aFL) incidentais | 1a | aspirina |

| Agudo (resumo) | |
|---|---|
| | <p>mais monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar</p> <p>mais trombopprofilaxia do tromboembolismo venoso pós-parto</p> |
| síndrome antifosfolípídica (SAF) catastrófica (gestante ou não gestante) | |
| | <p>1a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular</p> <p>adjunto terapia imunossupressora (TI)</p> <p>adjunto monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar</p> |
| Em curso (resumo) | |
| anticorpos antifosfolípeos (aFL) incidentais | |
| | <p>1a manejo dos fatores de risco</p> |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

não gestante com trombose aguda

1a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Opções primárias

» **dalteparina**: 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia, máximo de 18,000 unidades/dia

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso, seguidas por infusão de 18 unidades/kg/hora

» Um episódio agudo de trombose deve ser tratado da mesma forma que trombose por qualquer outra causa.[4]

» Depois que o diagnóstico estiver confirmado, a maioria dos pacientes são inicialmente anticoagulados com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, seguida por anticoagulação oral com um antagonista da vitamina K.[4]

» Se a heparina não fracionada for o agente de tratamento escolhido, a atividade é monitorada usando medidas frequentes de TTPa, com ajuste de dose baseado nos protocolos locais.

mais varfarina após heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral inicialmente, ajustar a dose para INR-alvo de 2-3

» Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da

Agudo

anticoagulação;^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo se a trombose for não provocada.^[4] ^[35] No entanto, as diretrizes para pacientes com SAF com trombose provocada são menos claras, pois faltam evidências no que diz respeito à duração da anticoagulação nesse contexto. O fator precipitante associado com o evento trombótico e os riscos de sangramento associados com a anticoagulação em longo prazo devem ser levados em consideração.

» Pacientes com história de evento tromboembólico venoso devem ser anticoagulados com um antagonista da vitamina K em uma INR-alvo de 2.5 (variação 2-3). Evidências sugerem que varfarina em alta intensidade não é melhor que varfarina em intensidade regular.^[36] ^[37] ^{1[C]}^{Evidence} No entanto, pacientes com eventos tromboembólicos venosos recorrentes durante o tratamento foram excluídos desses estudos: esse grupo precisa de INR-alvo de 3 a 4.

» O tratamento ideal para pacientes com eventos arteriais prévios continua controverso devido à falta de estudos prospectivos adequados nesse grupo. A terapia com alta intensidade de varfarina (variação de INR 3-4) foi recomendada para o tratamento desses pacientes.

» O manejo de eventos recorrentes em pacientes que já foram anticoagulados em uma INR terapêutica mais alta é particularmente difícil.

mais

manejo dos fatores de risco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo de rotina de outros fatores de risco da trombose é altamente recomendado, como abandono do hábito de fumar e tratamento de hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade, assim como a abordagem dos fatores de imobilidade e uso de estrogênio.

gestante

■ com trombose aguda

1a

heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Opções primárias

Agudo

» **dalteparina**: 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia, máximo de 18,000 unidades/dia

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso, seguidas por infusão de 18 unidades/kg/hora

» Um episódio agudo de trombose deve ser tratado da mesma forma que trombose por qualquer outra causa.[4] Depois que o diagnóstico estiver confirmado, a maioria das pacientes são inicialmente anticoaguladas com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular e mantidas em heparina durante toda a gestação. Elas podem passar para varfarina após o parto.

» Se a heparina não fracionada for o agente de tratamento escolhido, a atividade é monitorada usando medidas frequentes de TTPa, com ajuste de dose baseado nos protocolos locais.

mais

monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais cedo em caso de restrição do crescimento fetal, são recomendados para todas as pacientes com SAF.[42] [43]

» A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisura protodistólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[47] Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino.

» O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição

Agudo

mais

do crescimento intrauterino, descolamento da placenta).[42] [46] Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetria, reumatologia).

varfarina pós-parto

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral inicialmente, ajustar a dose para INR-alvo de 2-3

» Pacientes grávidas são tratadas com heparina durante a gestação e podem passar para varfarina após o parto. Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação;[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo se a trombose for não provocada.[4] [35] No entanto, as diretrizes para pacientes com SAF com trombose provocada são menos claras, pois faltam evidências no que diz respeito à duração da anticoagulação nesse contexto. O fator precipitante associado com o evento trombótico e os riscos de sangramento associados com a anticoagulação em longo prazo devem ser levados em consideração.

» Pacientes devem ser anticoaguladas com um antagonista da vitamina K em uma INR-alvo de 2.5 (variação 2-3) pós-parto. Dois ensaios clínicos randomizados compararam diretamente a terapia com varfarina em intensidade regular e alta intensidade em pacientes principalmente com tromboembolismo venoso e observaram que a terapia de alta intensidade não foi melhor que a dos antagonistas da vitamina K com dose terapêutica regular, e pode estar associada a aumento da ocorrência de sangramento.[36] [37] No entanto, pacientes com eventos tromboembólicos venosos recorrentes durante o tratamento foram excluídos desses estudos: esse grupo precisa de INR-alvo de 3 a 4.

mais

manejo dos fatores de risco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo de rotina de outros fatores de risco da trombose é altamente recomendado, como abandono do hábito de fumar e tratamento de hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade, assim como a abordagem dos fatores de imobilidade e uso de estrogênio.

Agudo

■ com síndrome antifosfolipídica (SAF) e evento trombótico prévio

1a

aspirina associada à heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Opções primárias

» **heparina**: 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia

-ou-

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **dalteparina**: 5000 unidades por via subcutânea uma vez ao dia

--E--

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» Mulheres com SAF e história pregressa de trombose devem receber anticoagulação com heparina e aspirina durante a gestação e no período pós-parto (6-8 semanas).[4] [42] [43]

» Alguns médicos defendem o aumento da dose de enoxaparina às 16 semanas de gestação.

mais

monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais cedo em caso de restrição do crescimento fetal, são recomendados para todas as pacientes com SAF.[42] [43]

» A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisura protodiastólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[47] Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino.

» O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, descolamento da placenta).[42] [46] Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetria, reumatologia).

mais

varfarina pós-parto

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral inicialmente, ajustar a dose para INR-alvo de 2-3

» Pacientes grávidas são tratadas com heparina durante a gestação e podem passar para varfarina após o parto. Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação;^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo se a trombose for não provocada.^{[4] [35]} No entanto, as diretrizes para pacientes com SAF com trombose provocada são menos claras, pois faltam evidências no que diz respeito à duração da anticoagulação nesse contexto. O fator precipitante associado com o evento trombótico e os riscos de sangramento associados com a anticoagulação em longo prazo devem ser levados em consideração.

» Pacientes devem ser anticoagulados com um antagonista da vitamina K em uma INR-alvo de 2.5 (variação 2-3) pós-parto. Dois ensaios clínicos randomizados compararam diretamente a terapia com varfarina em intensidade regular e alta intensidade em pacientes principalmente com tromboembolismo venoso e observaram que a terapia de alta intensidade não foi melhor que a dos antagonistas da vitamina K com dose terapêutica regular, e pode estar associada a aumento da ocorrência de sangramento.^{[36] [37]} No entanto, pacientes com eventos tromboembólicos venosos recorrentes durante o tratamento foram excluídos desses estudos: esse grupo precisa de INR-alvo de 3 a 4.

■ com síndrome antifosfolípídica (SAF) obstétrica

1a

aspirina ± heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **heparina**: 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia

-ou-

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

-ou-

Agudo

» **dalteparina**: 5000 unidades por via subcutânea uma vez ao dia

» Mulheres com SAF e sem história trombótica devem receber aspirina profilática em baixas doses, isolada ou combinada com heparina, durante a gestação e no período pós-parto (6-8 semanas).[\[4\]](#) [\[42\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[41\]](#) [\[43\]](#)

» Alguns médicos defendem o aumento da dose de enoxaparina às 16 semanas de gestação.

mais

monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais cedo em caso de restrição do crescimento fetal, são recomendados para todas as pacientes com SAF.[\[42\]](#) [\[43\]](#)

» A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisura protodiastólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[\[47\]](#) Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino.

» O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, descolamento da placenta).[\[42\]](#) [\[46\]](#) Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetria, reumatologia).

mais

tromboprofilaxia do tromboembolismo venoso pós-parto

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **heparina**: 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia

OU

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

Agudo

OU

■ com anticorpos antifosfolípidos (aFL) incidentais

1a

» **dalteparina**: 5000 unidades por via subcutânea uma vez ao dia

» A tromboprolifaxia do tromboembolismo venoso com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular deve ser administrada durante 6 semanas pós-parto.[42] As pacientes podem continuar com aspirina como tromboprolifaxia primária, mas efeitos protetores contra trombose não foram demonstrados.

aspirina**Opções primárias**

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» Mulheres com anticorpos da SAF (ou seja, que não satisfazem aos critérios de SAF) isolados geralmente recebem aspirina isolada durante a gestação, assim como tromboprolifaxia durante 6 semanas pós-parto.[42] [45]

» Deve-se prestar atenção ao manejo dos fatores de risco para doença cardiovascular e doença tromboembólica venosa em todas essas pacientes. As pacientes devem ser avaliadas quanto ao risco de trombose tanto no período pré-natal quanto no pós-parto de acordo com o protocolo local e a tromboprolifaxia deve ser prescrita conforme apropriado. As pacientes podem continuar com aspirina como tromboprolifaxia primária, mas efeitos protetores contra trombose não foram demonstrados.

mais

monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais cedo em caso de restrição do crescimento fetal, são recomendados para todas as pacientes com SAF.[42] [43]

» A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisão protodistólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[47] Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino.

Agudo

» O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, descolamento da placenta).^{[42] [46]} Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetria, reumatologia).

mais

trombopprofilaxia do tromboembolismo venoso pós-parto

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **heparina**: 5000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia

OU

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **dalteparina**: 5000 unidades por via subcutânea uma vez ao dia

» A trombopprofilaxia do tromboembolismo venoso com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular deve ser administrada durante 6 semanas pós-parto.^{[42] [45]} As pacientes podem continuar com aspirina como trombopprofilaxia primária, mas efeitos protetores contra trombose não foram demonstrados.

síndrome antifosfolípídica (SAF) catastrófica (gestante ou não gestante)

1a

heparina não fracionada ou de baixo peso molecular

Opções primárias

» **dalteparina**: 100 unidades/kg por via subcutânea duas vezes ao dia, máximo de 18,000 unidades/dia

OU

» **enoxaparina**: 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia; ou 1.5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

Agudo

» **heparina**: 80 unidades/kg em bolus intravenoso, seguidas por infusão de 18 unidades/kg/hora

» A SAF catastrófica é uma manifestação rara da SAF. Os pacientes apresentam insuficiência de múltiplos órgãos decorrente de trombose disseminada.[15] [54] A trombose se manifesta mais comumente como trombose microvascular que como trombose de grandes vasos. Está associada a alta mortalidade (até 50%).

» A anticoagulação com heparina é recomendada até a condição do paciente se estabilizar.[15]

» Se a heparina não fracionada for o agente de tratamento escolhido, a atividade é monitorada usando medidas frequentes de TTPa, com ajuste de dose baseado nos protocolos locais.

adjunto terapia imunossupressora (TI)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Opções secundárias

» **plasmaférese**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local

-e/ou-

» **imunoglobulina humana normal**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Opções terciárias

» **rituximabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Imunossupressão adjuvante deve ser considerada. Pacientes podem requerer tratamento agressivo, e o tratamento é adaptado de acordo com a extensão do comprometimento da doença. É necessária a consulta com um especialista.

» Os agentes incluem corticosteroides ou imunoglobulinas e/ou plasmaférese.[15]

Agudo

adjunto

» Se os pacientes não responderem aos corticosteroides, imunoglobulinas e/ou plasmaférese devem ser consideradas.[15]

» Em casos refratários, alguns relatos de caso sugerem que rituximabe pode ser benéfico.[55]

monitorização fetal + acompanhamento especializado multidisciplinar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Na gestação, exames pré-natais frequentes, ultrassonografias em série e exames pré-natais após a semana 32 da gestação, ou mais cedo em caso de restrição do crescimento fetal, são recomendados em todas as pacientes com SAF.[42] [43]

» A monitorização fetal deve incluir uma ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas em 20 a 24 semanas para observar a evidência de incisura protodistólica bilateral, que comprovadamente prediz a disfunção placentária em mulheres com SAF.[47] Em caso de anormalidade, ultrassonografias em série devem ser realizadas para monitorar a restrição do crescimento intrauterino.

» O monitoramento cuidadoso durante a gestação é importante porque mulheres com SAF apresentam risco de desfechos adversos da gestação (pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, descolamento da placenta).[42] [46] Essas complicações requerem acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetria, reumatologia).

Em curso

anticorpos antifosfolídeos (aFL) incidentais

1a

manejo dos fatores de risco

» Para pacientes com anticorpos antifosfolídeos positivos (anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anti-beta 2-glicoproteína I), mas sem complicações trombóticas ou obstétricas relacionadas (ou seja, que não atendem aos critérios de SAF), considera-se que apresentam aFLs incidentais.

» Esses pacientes apresentam risco elevado de trombose, mas não é possível identificar que pacientes específicos estão sob risco.[49]

Em curso

» Assim, deve-se prestar atenção ao manejo dos fatores de risco para doença cardiovascular e doença tromboembólica venosa em todos esses pacientes. O tratamento de rotina de outros fatores de risco da trombose também é altamente recomendado, como abandono do hábito de fumar e tratamento de hiperlipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade, assim como a abordagem dos fatores de imobilidade e uso de estrogênio.

» As evidências são conflitantes em relação ao uso de aspirina em pacientes com aFL incidental. Alguns estudos retrospectivos sugerem um efeito protetor contra a trombose,[50] [51] embora um ensaio clínico controlado por placebo não tenha mostrado esse benefício.[52] 2[C]Evidence Uma metanálise concluiu que pacientes com aFL que foram tratados com aspirina apresentaram um risco menor de trombose.[53] 3[B]Evidence

Novidades

Novos anticoagulantes orais

Muitos novos agentes anticoagulantes orais estão surgindo, como os inibidores diretos da trombina e os inibidores anti-Xa orais (rivaroxabana, dabigatrana, entre outros), mas atualmente não está claro qual será seu futuro papel no manejo e prevenção da trombose na SAF. Uma revisão sistemática revelou que não havia evidências suficientes a favor ou contra a rivaroxabana em comparação com a varfarina para prevenir coágulos sanguíneos ou acidente vascular cerebral em pessoas com SAF.^[56] Outros estudos para avaliar a eficácia da rivaroxabana em comparação com a varfarina para prevenção secundária de trombose em pacientes com SAF estão em andamento.^{[57] [58]}

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina tem sido associada à diminuição do risco de eventos trombóticos em pacientes com LES.^{[15] [49] [59]} Demonstrou-se que a hidroxicloroquina reverte a ligação dos complexos do anticorpo antifosfolípideo-beta 2-glicoproteína I às camadas fosfolípídicas - um mecanismo patogênico potencial importante no desenvolvimento de trombose em SAF.^[60]

Estatinas

As estatinas podem reduzir o risco de tromboembolismo venoso, mas são necessários estudos adicionais.^{[15] [61]}

Recomendações

Monitoramento

Não há diretrizes específicas para o monitoramento em longo prazo de pacientes com síndrome antifosfolípida (SAF). Pacientes que estão sendo tratados com anticoagulação em longo prazo devem ser monitorados regularmente, dependendo da forma de anticoagulação usada. Muitos pacientes tomando antagonistas da vitamina K visitam uma clínica anticoagulante para monitoramento da razão normalizada internacional (INR). A frequência das consultas depende do controle do anticoagulante. Não há indicação para monitoramento anticoagulante intensivo no quadro de SAF. Alguns pacientes usam dispositivos de automonitoramento. Os pacientes podem ser acompanhados em intervalos regulares para monitorar a redução de risco, o uso da anticoagulação e manter a vigilância quanto ao desenvolvimento de outra doença autoimune, assim como para informar pacientes sobre novos desenvolvimentos no diagnóstico ou tratamento.

Instruções ao paciente

A SAF aumenta o risco de pacientes desenvolverem coágulos sanguíneos em artérias e veias, que podem causar incapacidade grave e até morte. Os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de trombose venosa e arterial, para que possam buscar auxílio médico precocemente se houver eventos recorrentes. Com esse risco elevado, é importante minimizar qualquer outro fator de risco para desenvolvimento de coágulos sanguíneos. Sendo assim, os pacientes devem:

- Manter um estilo de vida saudável
- Fazer exercícios regularmente
- Perder peso se houver sobrepeso
- Abandonar o hábito de fumar
- Fazer uma dieta com baixo teor de gorduras e colesterol
- Manter a glicemia sob controle adequado
- Evitar medicamentos (como estrogênio) que possam aumentar o risco de coágulos sanguíneos
- Usar trombotoprofilaxia em momentos de alto risco, como um procedimento cirúrgico
- Prestar atenção aos sinais e sintomas de coágulos sanguíneos, que podem incluir edemas, dor nos membros, dispneia, dor torácica, confusão ou fraqueza
- Ser instruído a buscar atendimento médico urgente.

Recursos online úteis incluem: [\[APS Foundation of America, Inc\]](#) [\[APS Support UK\]](#)

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| perda gestacional | curto prazo | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de complicações na gestação, incluindo perda gestacional. O tratamento requer acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetrícia, reumatologia). | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| pré-eclâmpsia | curto prazo | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de complicações na gestação, incluindo pré-eclâmpsia. O tratamento requer acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetrícia, reumatologia). | | |
| restrição do crescimento intrauterino | curto prazo | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de complicações na gestação, incluindo restrição do crescimento intrauterino. O tratamento requer acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetrícia, reumatologia). | | |
| descolamento de placenta | curto prazo | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de complicações na gestação, incluindo descolamento da placenta. O tratamento requer acompanhamento especializado multidisciplinar (hematologia, obstetrícia, reumatologia). | | |
| trombose venosa profunda (TVP) recorrente | variável | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação; ^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo. ^{[35] [62] [63]} | | |
| embolia pulmonar recorrente | variável | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação; ^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo. ^{[35] [62] [63]} | | |
| acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico | variável | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação; ^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo. | | |
| ataque isquêmico transitório (AIT) | variável | alta |
| Pacientes com SAF apresentam alto risco de trombose recorrente após suspensão da anticoagulação; ^[34] portanto, a recomendação geral é continuar a anticoagulação em longo prazo. | | |

Prognóstico

O risco da primeira trombose ou de trombose recorrente em pacientes com anticorpos antifosfolípidos é altamente variável; alguns apresentam um alto risco de trombose recorrente, enquanto outros parecem apresentar um risco muito baixo, apesar da exposição ao risco protrombótico, como gestação ou após cirurgia de grande porte. O melhor preditor do risco na gravidez futura é a história obstétrica pregressa: ou seja, pacientes com história de síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)

no segundo trimestre apresentam um alto risco de recorrência sem tratamento. Estudos populacionais mostraram que a presença de anticoagulante lúpico e/ou altos títulos de anticorpos anticardiolipina e/ou positividade para anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina, em contraste com a positividade para somente 1 ensaio, apresentam risco maior. No entanto, não é possível estimar o risco futuro de trombose com base nesses estudos populacionais. Os autores recomendam que todos os pacientes reduzam os fatores de risco convencionais mantendo um índice de massa corporal (IMC) saudável, sem tabagismo, mantendo a normotensão, exercitando-se regularmente e evitando o uso de contraceptivos orais combinados e terapia de reposição hormonal. Em pacientes com trombooses prévias, a anticoagulação indefinida com um antagonista da vitamina K parece ser a melhor opção para reduzir o risco futuro de trombose. Para pacientes que não usam anticoagulação regular, a tromboprofilaxia deve ser usada em momentos de alto risco, como um procedimento cirúrgico. Esses pacientes precisam de acompanhamento regular não apenas para reduzir o risco trombótico, mas também para vigilância do desenvolvimento de outra doença autoimune.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Internacional

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

Publicado por: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2015

Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

América do Norte

VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2012

ACOG practice bulletin: antiphospholipid syndrome

Publicado por: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [APS Foundation of America, Inc](#) (*external link*)
2. [APS Support UK](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Prevenção de trombose recorrente em pacientes com tromboembolismo venoso prévio: há evidências de baixa qualidade de 2 ensaios clínicos randomizados que compararam a terapia com varfarina em intensidade regular e em alta intensidade em pacientes principalmente com tromboembolismo venoso e observaram que a terapia de alta intensidade não foi melhor que a dos antagonistas da vitamina K com dose terapêutica regular e pode estar associada a sangramento elevado.[36] [37]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Prevenção de trombose em pacientes com anticorpos antifosfolídeos (aFL) incidentais: há evidências de baixa qualidade de um ensaio clínico amplo, duplo cego, controlado por placebo que avaliou a aspirina em comparação ao placebo e não mostrou diferença nas taxas de trombose entre os 2 grupos.[52]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

3. Prevenção de trombose em pacientes com anticorpos antifosfolídeos (aFL) incidentais: há evidências de qualidade moderada de uma metanálise e 2 estudos retrospectivos de que a aspirina pode ter um efeito protetor contra a trombose nesse grupo de pacientes.[50] [51] [53]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Rand JH, Wu XX, Lapinski R, et al. Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2783-90. [Resumo](#)
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct;7(10):1737-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Committee on Practice Bulletins - Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 132: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1514-21. [Resumo](#)

Referências

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med*. 1990 Jun;20(3):231-6. [Resumo](#)
3. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000 Sep;15(2):145-51. [Resumo](#)
4. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1050-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. 2004 Dec;6(6):451-7. [Resumo](#)
6. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):2001-5. [Resumo](#)
7. Loizou S, Byron MA, Englert HJ, et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1988 Jul;68(255):525-31. [Resumo](#)
8. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, et al. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005;14(8):607-12. [Resumo](#)
9. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330-9. [Resumo](#)

10. Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest*. 2010 May;40(5):451-64. [Resumo](#)
11. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44. [Resumo](#)
12. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, et al. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1540-5. [Resumo](#)
13. Del Papa N, Raschi E, Catelli L, et al. Endothelial cells as a target for antiphospholipid antibodies: role of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1997 Sep;38(3):212-7. [Resumo](#)
14. Malia RG, Kitchen S, Greaves M, et al. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 1990 Sep;76(1):101-7. [Resumo](#)
15. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009 Mar;5(3):160-70. [Resumo](#)
16. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Gonzalez EB. New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Mol Med*. 2007 Nov 13;9(30):1-15. [Resumo](#)
17. Salmon JE, Girardi G, Theodore E. Woodward Award: antiphospholipid syndrome revisited: a disorder initiated by inflammation. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2007;118:99-114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(11):1644-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):385.e1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Rand JH, Wu XX, Lapinski R, et al. Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2783-90. [Resumo](#)
21. Rand JH, Wu XX. Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):383-9. [Resumo](#)
22. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1490-4. [Resumo](#)
23. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-1027.

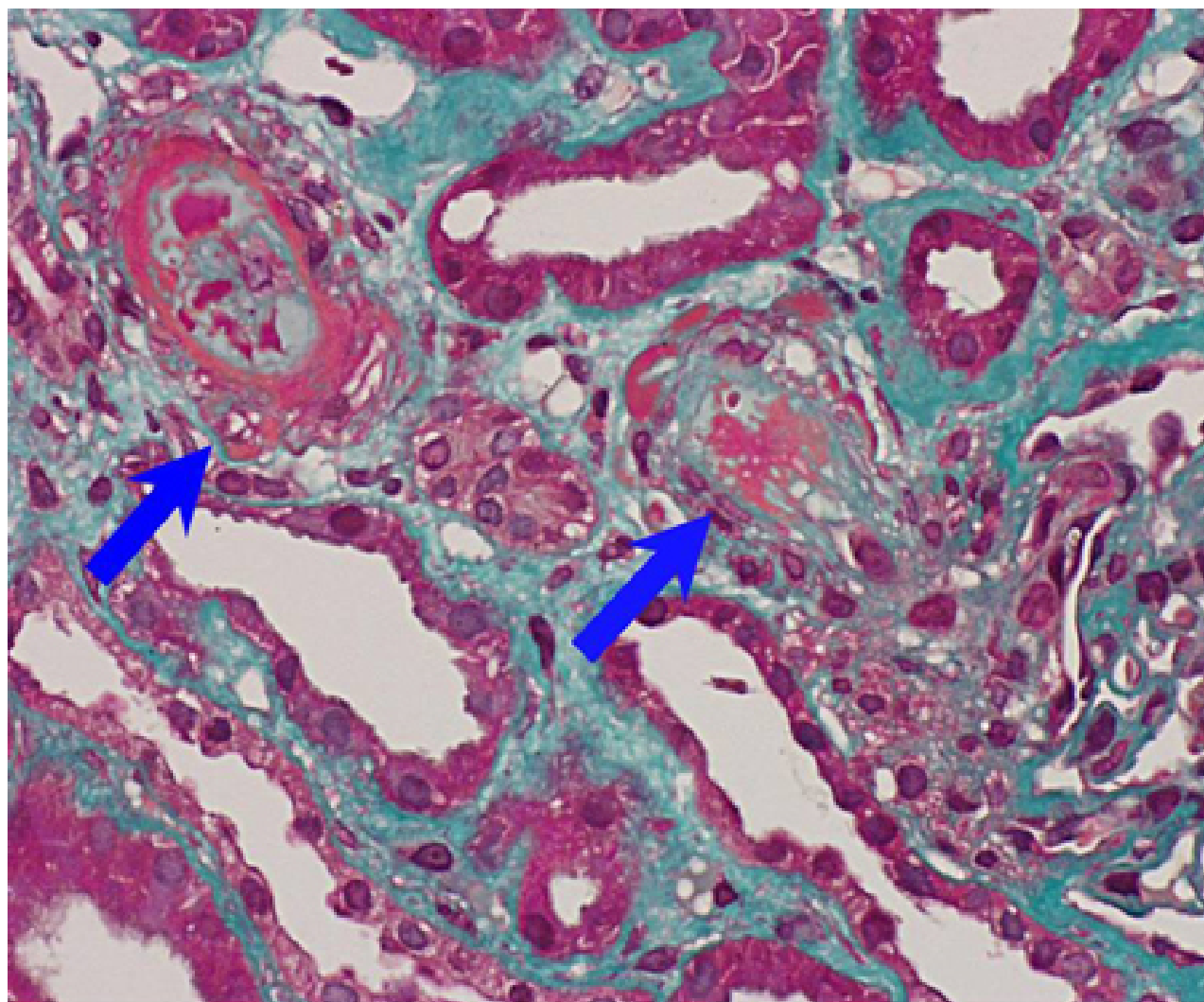
24. Ferreira E, Bettencourt PM, Moura LM. Valvular lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: an old disease but a persistent challenge. *Rev Port Cardiol.* 2012 Apr;31(4):295-9. [Resumo](#)
25. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36:131-140.
26. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010 Apr;40(4):350-9. [Resumo](#)
27. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Alon E, et al. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Oct;40(2):97-108. [Resumo](#)
28. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009 Nov;28(4):465-76. [Resumo](#)
29. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Oct;74(4):1185-90. [Resumo](#)
30. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1737-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, et al. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: recommendations from the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid-Dependent Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2014 May;12(5):792-5. [Resumo](#)
32. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010 Oct 30;376(9751):1498-509. [Resumo](#)
33. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):401-14. [Resumo](#)
34. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993 Sep;52(9):689-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy: Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998 Apr;104(4):332-8. [Resumo](#)
36. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18;349(12):1133-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the

- antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005 May;3(5):848-53. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
38. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstet Gynecol. 1992 Oct;80(4):614-20. [Resumo](#)
39. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1996 Mar-Apr;14(2):131-6. [Resumo](#)
40. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. Obstet Gynecol. 1990 Apr;75(4):630-4. [Resumo](#)
41. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18; (2):CD002859. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 132: antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1514-21. [Resumo](#)
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. April 2015. [internet publication]. [Texto completo](#)
44. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2):281-8. [Resumo](#)
45. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010 Jun;115(6):1256-62. [Resumo](#)
46. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. Blood. 2014 Jan 16;123(3):404-13. [Resumo](#)
47. Hunt BJ, Missfelder-Lobos H, Parra-Cordero M, et al. Pregnancy outcome and fibrinolytic, endothelial and coagulation markers in women undergoing uterine artery Doppler screening at 23 weeks. J Thromb Haemost. 2009 Jun;7(6):955-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2011 Sep 8;118(10):2670-8. [Resumo](#)
49. Erkan D, Lockshin MD; APS ACTION members. APS ACTION - AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Lupus. 2012 Jun;21(7):695-8. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

50. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*. 2008 Jan;17(1):11-5. [Resumo](#)
51. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):924-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2382-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014 Mar;13(3):281-91. [Resumo](#)
54. Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):305-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):355-7. [Resumo](#)
56. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10:CD012169.
57. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24:1087-1094.
58. Pengo V, Banzato A, Bison E, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016;25:301-306.
59. Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 1987 Dec;30(12):1435-6. [Resumo](#)
60. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1687-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1851-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):993-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

63. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999 Mar 25;340(12):901-7. [Resumo](#)
-

Imagens



IMAGES

Figura 1: Coloração tricrômica da biópsia renal mostrando características consistentes com microangiopatia trombótica

Do acervo pessoal de ensino do Professor Hunt; usado com permissão

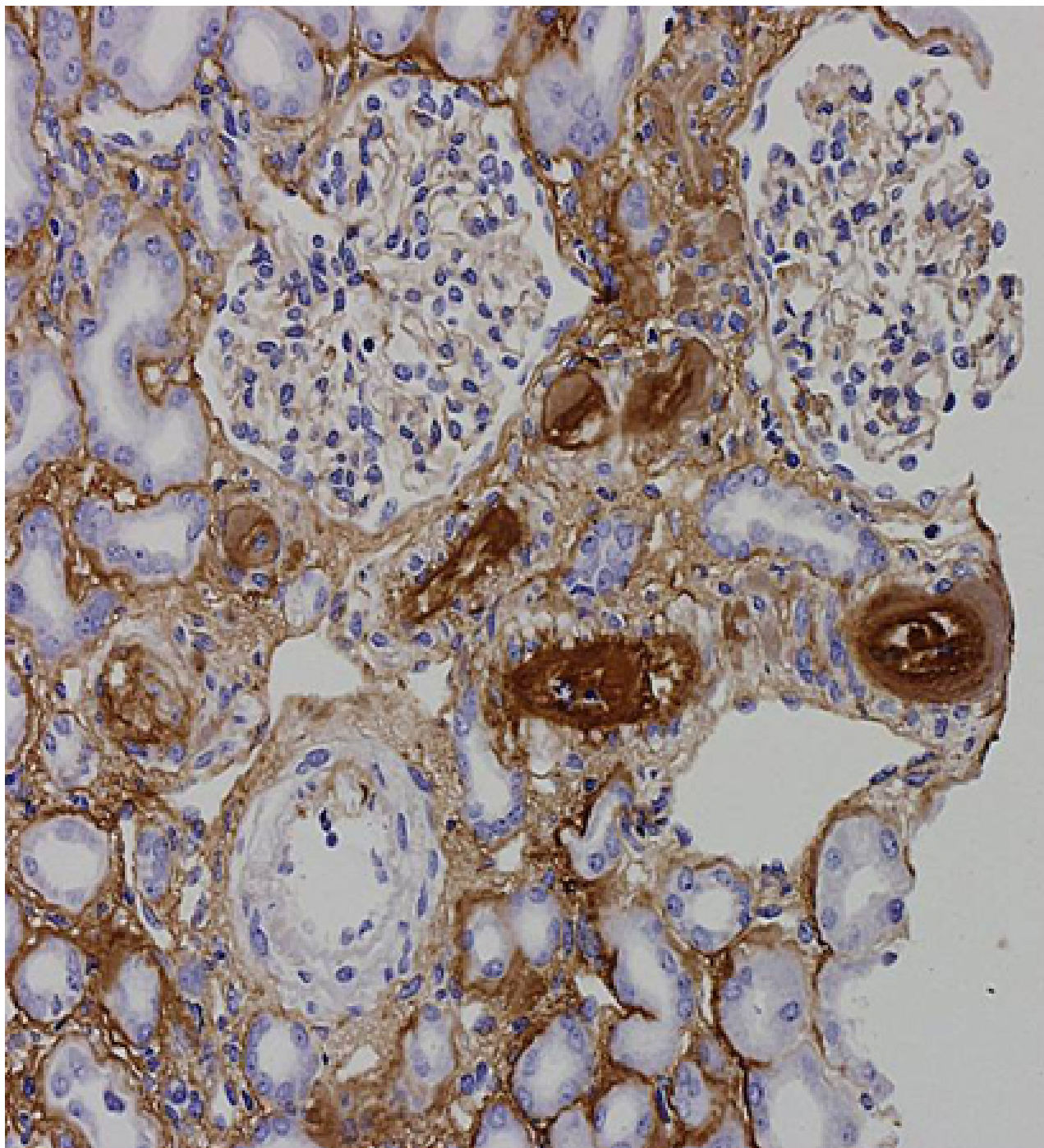


Figura 2: Imunocoloração da fibrina da biópsia renal mostrando características consistentes com microangiopatia trombótica

Do acervo pessoal de ensino do Professor Hunt; usado com permissão

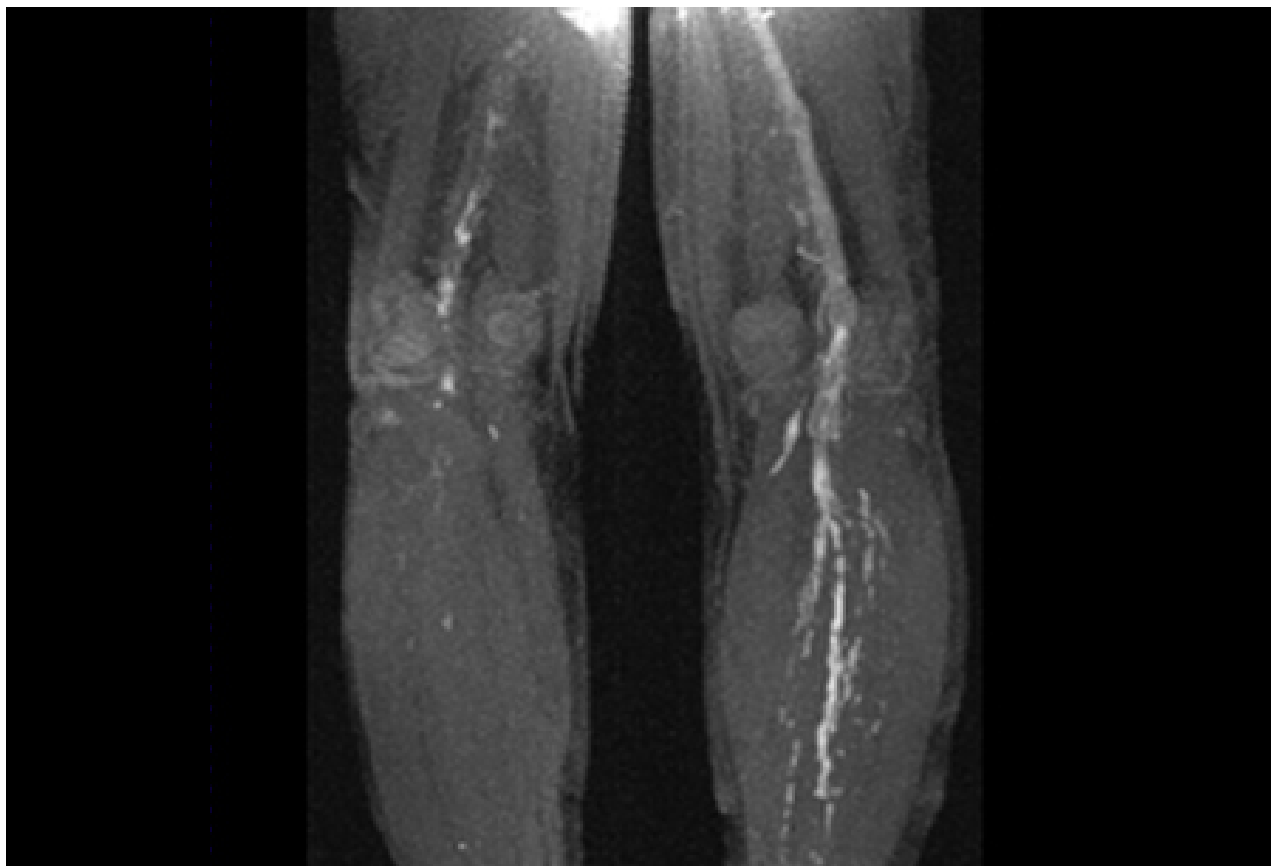


Figura 3: Imagem por ressonância magnética direta do trombo em uma trombose venosa profunda (TVP) bilateral proximal

Do acervo pessoal de ensino do Professor Hunt; usado com permissão



Figura 4: Livedo reticular

Do acervo pessoal de ensino do Professor Hunt; usado com permissão



Figura 5: Livedo reticular

Do acervo pessoal de ensino do Professor Hunt; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Karen A. Breen, MB, MRCPI

Consultant Haematologist

Guys and St. Thomas' Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: KAB has received honoraria/speakers' fees from Bayer and Boehringer Ingelheim, and a grant from Sanofi Aventis.

Beverley J. Hunt, MD, FRCP, FRCPath

Professor of Thrombosis and Haemostasis

King's College, Guys and St. Thomas' Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: BJH is a principal investigator in a trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome which had a grant from Arthritis & Rheumatism Council and free drug from Bayer. BJH is Medical Director of Thrombosis UK.

// Colegas revisores:

Kuntal Chakravarty, FRCP (London), FRCP (Glasgow), FRCP (Ireland), FACP (USA), FACR (USA)

Consultant Rheumatologist

BHRT University Hospital, Queen's Hospital, Romford, UK

DIVULGAÇÕES: KC declares that he has no competing interests.

Alan Lichtin, MD

Staff Hematologist

Cleveland Clinic Taussig Cancer Center, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: AL declares that he has no competing interests.