

PATRÍCIA ALMEIDA

Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP.

PAOLO RUGGERO ERRANTE

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, EPM-UNIFESP, São Paulo, SP.

*Recebido em janeiro de 2016.
Aprovado em março de 2016.*

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDIO

RESUMO

Introdução: A Síndrome Antifosfolipídio (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção e presença de altos níveis plasmáticos de anticorpos antifosfolipídios, como anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína 1. A SAF está associada a uma grande variedade de manifestações clínicas como eventos trombóticos no sistema arterial e venoso; manifestações cutâneas; cardíacas; neurológicas e complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia, nascimento prematuro e abortos de repetição. **Método:** A revisão foi realizada através da utilização da base de dados bibliográficos de pesquisa LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** O controle e prevenção dos eventos trombóticos consiste no uso de fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. O tratamento para diminuir a morbidade obstétrica inclui o uso de baixas doses de aspirina e/ou heparina de baixo peso molecular. **Conclusão:** A SAF é uma doença com alta morbimortalidade, sendo fundamental o diagnóstico precoce, manejo terapêutico e profilaxia.

Palavras-Chave: síndrome antifosfolipídio; saf; trombose; livedo reticular; complicações obstétricas.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by production and presence of high plasma levels of antiphospholipid antibodies, such as lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein 1. SAF is associated with a wide variety of clinical manifestations such as thrombotic events in the arterial and venous system; cutaneous manifestations; cardiac complications; neurological and obstetric complications such as pre-eclampsia, premature birth and repeat abortions. **Method:** The review was performed using the bibliographic search database LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The control and prevention of thrombotic events consists in the use of anticoagulant and antiplatelet drugs. Treatment to reduce obstetric morbidity includes use of low doses of aspirin and/or low molecular weight heparin. **Conclusion:** APS is a disease with high morbidity and mortality, being essential the early diagnosis, therapeutic management and prophylaxis.

Keywords: antiphospholipid syndrome; saf; thrombosis; livedo reticularis; obstetric complications.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Antifosfolipídio (SAF) é uma doença autoimune sistêmica associada a produção de anticorpos antifosfolipídicos, caracterizada pelo surgimento de trombose arterial ou venosa, manifestações cutâneas, renais, pulmonares, cardíacas, neurológicas e abortos de repetição (SCHREIBER et al., 2018).

Existem três formas de SAF: 1) primária, que ocorre em condições primárias ou genéticas; 2) secundária a doenças autoimunes/reumáticas; 3) e a SAF catastrófica que envolve a falência de múltiplos órgãos (GEROSA, MERONI, ERKAN, 2016).

Os anticorpos antifosfolipídios são observados numa prevalência de 1% a 5% da população geral, onde a SAF possui prevalência de 40-50 casos/100.000 indivíduos e uma incidência de 5 casos/100.000 indivíduos. As mulheres apresentam um maior risco, uma vez que as formas primária e secundária são observadas em maior frequência em mulheres durante o período fértil e gestação (SCHREIBER et al., 2018).

A presença de anticorpos antifosfolipídios é descrita em 13% em pacientes que sofrem acidente vascular cerebral isquêmico, 11% dos casos de infarto do miocárdio, 9,5% dos pacientes que desenvolvem trombose venosa profunda e 6% dos casos de complicação durante a gestação (RODRIGUEZ-PINTO et al., 2016; CERVERA, 2017).

A incidência da SAF é maior em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), podendo chegar a 42% (GALLI et al., 2003), sendo mais comum no sexo feminino, em especial em indivíduos jovens e adultos de meia-idade (CERVERA, PIETTE, FORNT, 2002).

Casos mais frequentes de SAF estão presentes entre membros familiares (SESTAK, O'NEIL, 2007), existindo uma maior correlação em portadores dos antígenos leucocitários humanos (HLA) HLA-DRw53, -DR4, -DR7 e -DM (SEBASTIANI et al., 1996; SANCHEZ et al., 2004; SEBASTIANI et al., 2016).

Os anticorpos antifosfolipídios corresponde a uma família de autoanticorpos que inclui os anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1 (β 2GP1), anticorpo anticardiolipina e anticoagulante lúpico, que reconhecem combinações de fosfolipídios, proteínas plasmáticas ligadas a fosfolipídios ou ambos (NOVAES, 2003).

A presença de altos títulos de anticorpos antifosfolipídios no plasma de pacientes com suspeita de SAF é considerado um importante critério laboratorial diagnóstico (TORTOSA et al., 2017), que podem ser identificados através de testes imunoenzimáticos (ELISA) ou coagulação dependente de fosfolipídio (WHITAKER, 2017). Para se estabelecer o diagnóstico para SAF também é necessária a presença de eventos clínicos e complicações relacionados a trombooses e/ou complicações obstétricas (SCHREIBER et al., 2018).

ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDIOS

Em 1906 foi descoberto o primeiro anticorpo antifosfolipídio em um paciente com sífilis, que apresentou anticorpos que reagiram com antígenos de coração bovino. Posteriormente foi identificado como anticorpo anticardiolipina (WASSERMANN, NEISSER, BRUCK, 1906; PANGBORN, 1941).

Os anticorpos antifosfolipídios constituem uma família heterogênea de anticorpos da classe IgM e/ou IgG, que possuem grande afinidade e capacidade de reconhecimento das várias combinações de fosfolipídios ligados ou não a proteínas. Os anticorpos antifosfolipídios clinicamente associados à SAF são os anticorpos anticardiolipina; anticorpos anti- β 2GP1; e o anticoagulante lúpico (TORTOSA et al., 2017).

A maioria destes autoanticorpos não se encontram ligados diretamente aos fosfolipídios de superfície na membrana celular, mas à proteína plasmática que formam complexos com os fosfolipídios de membrana. O anticorpo anticardiolipina pode estar associada a uma IgM relacionado a trombose venosa ou uma IgG associada a abortos em

repetição e trombose arterial. Essa diversidade de anticorpos e a sua especificidade podem explicar o amplo espectro de sintomas da SAF (SCHREIBER et al., 2018).

Na SAF a ligação dos autoanticorpos com a β 2GPI forma um complexo na membrana celular associado a formação de constituintes trombogênicos (NOVAES et al., 2003). A β 2GPI é um cofator fosfolipídico com características anticoagulantes e apresenta papel importante na preservação da superfície endotelial vascular. Em pacientes com SAF os efeitos inibitórios da β 2GPI na via de coagulação são desreguladas pelos anticorpos antifosfolipídios (BORGES et al., 2011).

FISIOPATOGENIA E ASPECTOS CLÍNICOS

A SAF é uma doença autoimune causada pela formação de autoanticorpos antifosfolipídicos (SCHREIBER et al., 2018). O mimetismo molecular com agentes infecciosos (vírus, bactérias) são os principais desencadeantes da formação de anticorpos fosfolipídios, como os anticorpos anti- β 2GPI, que reconhecem antígenos do *Streptococcus pyogenes* e um epitopo críptico do domínio 1 da glicoproteína β 2GPI (DE LAAT, 2011). Contudo, a presença de uma predisposição genética e a presença de fatores desencadeantes secundários tornam estes anticorpos patogênicos, uma vez que estes anticorpos estão persistentemente presentes, mas os eventos trombóticos são ocasionais (SCHREIBER et al., 2018).

Estudos envolvendo diferentes membros familiares apontam uma predisposição genética associada ao HLA, como HLA-DR4, HLA-DRw53 (EXNER et al., 1980; MATTHEY et al., 1989; JOLIDON et al., 1991), e em menor proporção com o interferon regulatory factor 5 (IRF5) e signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) (SEBASTIANI et al., 2016).

Os fatores desencadeantes secundários incluem fatores ambientais (infecções), inflamatórios (doenças autoimunes/reumáticas), alterações hormonais (aumento dos níveis de estrógeno) e imobilidade prolongada (PENGO et al., 2011).

Pacientes com SAF possuem uma maior predisposição ao desenvolvimento de acidentes tromboembólicos, uma vez que os anticorpos antifosfolipídios interferem com vias metabólicas distintas, que envolvem diferentes tipos celulares como plaquetas, neutrófilos, monócitos/macrófagos e células endoteliais (SIDDIQUE et al., 2017). A ativação destes tipos celulares envolve a ligação dos anticorpos anti- β 2GPI ao Toll-like receptor 2 (TLR2), Toll-like receptor 4 (TLR4), Toll-like receptor 8 (TLR8), Anexina 2 e proteína 8 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP8), induzindo um fenótipo celular pró-trombótico (Figura 1A) (DE GROOT, URBANUS, 2012; DE GROOT, URBANUS, 2014), exacerbado pela ativação do Sistema Complemento, intimamente conectado a ativação da Cascata de Coagulação do sangue (Figura 1B) (PIERANGELI et al., 2005).

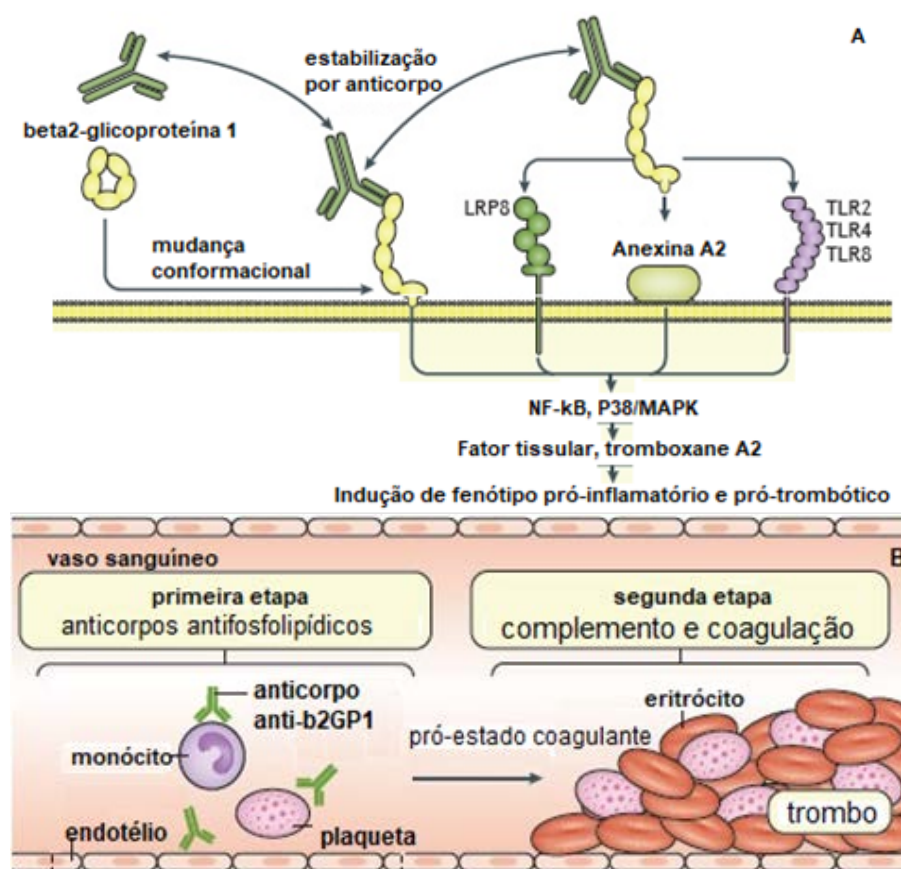
O endotélio vascular controla o tônus vascular, função plaquetária e fibrinólise. Em condições normais inibe o processo de coagulação e mantém a fluidez sanguínea através da produção de fatores anticoagulantes naturais. Os anticorpos antifosfolipídios podem ligar-se com os fosfolipídios de membranas nas plaquetas promovendo aumento da adesão e agregação plaquetária resultando em trombose (PIERCE, GIULIANO, POBER, 2017).

Os anticorpos antifosfolipídios podem interagir com a glicoproteína β 2GPI facilitando a ligação dessa proteína com os fosfolipídios na membrana celular endotelial ou receptores associados aos fosfolipídios, promovendo aumento da expressão de moléculas pró-trombóticas, moléculas de adesão e agregação plaquetária, levando a trombose (SCHREIBER et al., 2018).

A trombose é um dos critérios clínicos de manifestação da SAF que pode afetar artéria(s) ou veia(s) de qualquer órgão (SANTAMARIA et al., 2005). A tromboembolia, particularmente em veias profundas das pernas é a manifestação mais frequente na SAF,

com prevalência de 39%, seguido de acidente vascular cerebral isquêmico (20%) e infarto cardíaco isquêmico (11%) (CERVERA et al., 2002).

Figura 1 - Anticorpos antifosfolipídios e trombose.



A. A glicoproteína β 2GP1 sofre mudança conformacional seguido de estabilização estrutural pelos anticorpos antifosfolipídios e indução local de um fenótipo pró-trombótico através dos receptores LRP8, Anexina A2 e TLR2/TLR4/TLR8, mediado pelas vias de sinalização NF- κ B e P38/MAPK.

B. A formação de trombos está associada a presença de anticorpos antifosfolipídios que causam lesão vascular, ativação de monócitos e plaquetas, seguido de ativação das proteínas do Sistema Complemento e cascata de Coagulação.

Fonte: SCHREIBER et al., 2018.

A SAF apresenta maior prevalência nas mulheres em idade fértil, podendo levar a perda fetal principalmente no primeiro trimestre de gestação. A perda fetal no primeiro trimestre da gestação está relacionada a um efeito inibitório direto sobre a proliferação das células do trofoblasto (DI SIMONE et al., 2000). Já as manifestações tardias como pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e parto prematuro, são consequências da disfunção placentária (SCHREIBER et al., 2018).

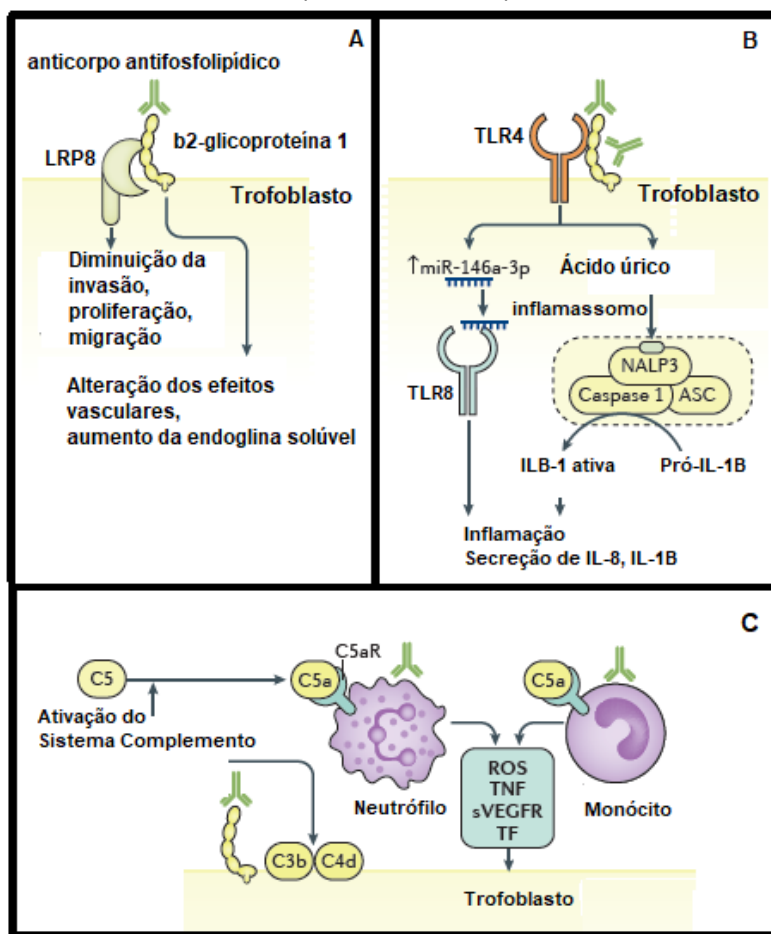
Os anticorpos antifosfolipídios reduzem a proliferação e invasão dos trofoblastos, inflamação placentária materno-fetal, e incapacidade dos trofoblastos promoverem a remodelação das artérias espiraladas, levando a formação de um fluxo sanguíneo materno reduzido para a placenta; envio inadequado de nutrientes para o feto; e fluxo sanguíneo com alta velocidade e pressão capazes de danificar a placenta (BURTON et al., 2009).

A glicoproteína β 2GP1 é expressa constitutivamente na superfície das células trofoblásticas placentárias e endoteliais decíduas materna (CHAMLEY et al., 1997), e os anticorpos anti- β 2GP1 se ligam as células trofoblásticas através do sítio de ligação de fosfolipídios no domínio 5 da β 2GP1, interrompendo a migração dos trofoblastos e aumento da secreção de endoglin solúvel antiangiogênica trofoblástica, interrompendo

a interação trofoblasto-endotélio (Figura 2A) (MULLA et al., 2010; CARROL et al., 2011), processo mediado por LRP8, que suprime a síntese de interleucina-6 (IL-6) e atividade do signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) (MULLA et al., 2010).

Outras causas de disfunção placentária, perda fetal, restrição do crescimento e pré-eclâmpsia estão associadas a inflamação causada pelo recrutamento e ativação de neutrófilos e monócitos (GIRARDI et al., 2003), síntese de citocinas e quimiocinas via TLR4 (BERMAN et al., 2005; MULLA et al., 2009), produção de microRNA com ativação do TLR8 (GYSLER et al., 2016) (Figura 2B) e liberação do receptor solúvel do fator de crescimento vascular (sVEGFR) que possui atividade antiangiogênica (GELBER et al., 2015), e ativação do Sistema Complemento (Figura 2C) (GIRARD et al., 2006).

Figura 2 - Efeito dos anticorpos antifosfolípidios sobre os trofoblastos.



A. Anticorpos antifosfolípidios se ligam a β 2GPI expresso na superfície dos trofoblastos promovendo um efeito antiangiogênico e redução da proliferação e migração celular através do receptor LRP8.

B. β 2GPI e anticorpos antifosfolípidios se ligam ao Toll like receptor 4 (TLR4) presente na superfície dos trofoblastos, levando ao aumento da expressão do miR-146a-3p e ácido úrico. O aumento da expressão de microRNA (miR-146a-3p) ativa o Toll like receptor 8 (TLR8), e o ácido úrico ativa o inflamassomo, com aumento da produção de citocinas, quimiocinas e desenvolvimento da resposta inflamatória.

C. A ativação do Sistema Complemento leva a formação do fragmento solúvel C5a, que se liga ao receptor C5aR presente na superfície de neutrófilos e monócitos, que produzem espécies reativas do oxigênio (ROS), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), receptor solúvel do fator de crescimento vascular (sVEGFR) e fator tissular (TF) que atuam sobre os trofoblastos.

Fonte: SCHREIBER et al., 2018.

A SAF está associada a Síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas, trombocitopenia e pré-eclâmpsia), descolamento da placenta, hipertensão

arterial durante a gestação e parto prematuro (SCHREIBER et al., 2018), e pode causar úlceras cutâneas, vasculite livedóide e livedo reticular (Figura 3A).

Na vasculite livedóide, o livedo reticular se associa a úlceras cutâneas que resultam em cicatrizes atróficas e esbranquiçadas. As lesões demonstram a presença de trombos em pequenos vasos da derme e hipoderme, sem sinais de vasculite (TOUBI et al., 2005).

Figura 3 - Manifestações cutâneas associadas a SAF.



A. Livedo reticular (Fonte=<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm055304>).

B. Úlceras cutâneas (Fonte=<http://www.accelerated-ideas.com/dicasdesaude/sindrome-antifosfolipide-aps.aspx>).

C. Síndrome pós-flebite crônica e úlcera distal cicatricial (Fonte=DEL CARPIO-ORANTES et al., 2017).

D. Necrose em ponta de nariz.

Fonte: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/534/637>).

Outras manifestações cutâneas na SAF são tromboflebite (Figura 3B, 3C, 3D), comum em pacientes com SAF primária, hemorragia em estilhaço (pequenas lesões nos dedos indicativo de eventos trombóticos) e lesões que lembram vasculites (purpuras, equimoses, nódulos dolorosos) (SPECKER, 2015).

Na SAF o acidente vascular cerebral isquêmico é a manifestação neurológica mais grave, seguido de disfunção cognitiva por trombose de pequenos vasos sanguíneos cerebrais, dor de cabeça, enxaqueca e epilepsia. A epilepsia está fortemente associada a presença de ataques isquêmicos transitórios, LES, valvulopatia e presença de livedo reticular (GRAF, 2017).

O acometimento do sistema cardiovascular leva ao surgimento de valvulopatia, infarto do miocárdio, trombose cardíaca e cardiomiopatia com disfunção diastólica. As valvulopatias são observadas em 30 a 50% dos casos de SAF, com espessamento e regurgitação valvar, vegetações e estenose valvar, e trombose coronariana associada ou não a aterosclerose (DENAS et al., 2015).

Nos rins pode ocorrer trombose de capilares glomerulares, necrose da camada cortical renal, trombose ou estenose de artéria renal e trombose da veia renal. As manifestações clínicas do comprometimento renal são hematúria, proteinúria, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal. A nefropatia pode ser isolada ou concomitante ao LES e nefrite lúpica (BIENAIME et al., 2017).

Nos pulmões, a tromboembolia pulmonar é a principal consequência, seguido de hipertensão pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda e hemorragia intra-alveolar (STOJANOVICH, DJOKOVIC, KONTIC, 2015).

Trinta por cento dos pacientes com SAF podem apresentar trombocitopenia associada a trombose arterial ou venosa, e outras manifestações clínicas como morbidade obstétrica, infarto do miocárdio e vegetações valvares (KRAUSE et al., 2005).

A SAF possui uma variante rara, a Síndrome Antifosfolípido Catastrófica, que acomete 1% dos pacientes, e que apresenta desenvolvimento trombótico rápido (1 semana), oclusão vascular de múltiplos órgãos ou tecidos/sistemas simultaneamente, acompanhado de púrpura trombocitopênica trombótica e falência de múltiplos órgãos. Aproximadamente 60% dos pacientes que desenvolvem a SAF catastrófica apresentam SAF primária, e 40% apresentam SAF associada a alguma doença autoimune/reumática (SIGNORELLI, BALBI, LEVY, 2017). Os órgãos, tecidos/sistemas mais acometidos na SAF catastrófica em termos percentuais são rins (73%), pulmão (60%), cérebro (56%), coração (50%) e pele (47%), normalmente acompanhados de trombocitopenia (67%) (ESPINOSA, RODRIGUEZ-PINTO, CERVERA, 2017).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para SAF depende das manifestações clínicas, levando em consideração mais de um evento trombotico (confirmado por Doppler ou histopatologia que exclua vasculites) em pacientes que não possuem fatores de risco e complicações obstétricas; uma ou mais mortes com feto morfolologicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional confirmada por ultrassom ou exame do feto; um ou mais nascimentos prematuros de feto morfolologicamente normal com 34 semanas ou menos por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária; três ou mais abortos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional sem alterações hormonais ou anatômicas maternas, ou causas cromossômicas paterna e materna (SCHREIBER et al., 2018).

A SAF é confirmada se houver no mínimo um dos critérios clínico e um laboratorial (Tabela 1). O ensaio imunoenzimático ELISA é o teste mais utilizado para a detecção de anticorpos antifosfolípidos e anticorpos anti- β 2GPI. Para a detecção de anticorpos anticoagulante lúpico são utilizados testes baseados na coagulação sanguínea (PENGO et al., 2009; WHITAKER, 2017).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para SAF.

Critérios clínicos
Trombose vascular
Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa, ou de pequenos vasos em qualquer parte do corpo
Morbidade gestacional
Uma ou mais morte inexplicável de feto morfolologicamente normal após a 10 ^a semana de gestação;
Um ou mais partos prematuros de um neonato morfolologicamente normal antes da 34 ^a semana de gestação por pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, ou insuficiência placentária;
Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicáveis antes da 10 ^a semana de gestação, excluídas anormalidades anatômicas, hormonais e cromossômicas paternas.
Critérios laboratoriais
Anticorpo anticoagulante lúpico
Presente no plasma, em 2 ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas
Anticorpo cardiolípidina
Presença de anticorpo IgG ou IgM no plasma em títulos moderados ou elevados, acima de 40 U, ou acima do 99 ^a percentil, em 2 ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas, avaliado por ELISA

Anticorpo anti- β 2GP1

Presença de anticorpos IgG ou IgM no plasma (títulos superiores ao 99^a percentil) em 2 ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas, avaliado por ELISA.

Fonte: PENGO et al., 2009; WHITAKER, 2017

Os anticorpos antifosfolipídicos podem ser do tipo IgG/IgM e com menor frequência IgA (GALLI, 2004). Os anticorpos anticardiolipina e anti- β 2GP1 são considerados os mais relevantes no diagnóstico de SAF por metodologia ELISA. Os resultados são expressos quantitativamente, com reação fracamente positiva (IgG entre 5 e 15 GPL; IgM abaixo de 6 MPL); moderadamente positivo (IgG entre 15 e 80 GPL; IgM entre 6 e 50 MPL); e fortemente positivo (IgG acima de 80 GPL; IgM acima de 50 MPL). Como os níveis de anticorpos podem se apresentar oscilantes, é ideal que estes sejam repetidos 12 semanas depois de um resultado positivo (PENGO et al., 2009; WHITAKER, 2017).

Os anticorpos anticoagulante lúpico são mais específicos para o risco de trombose e SAF, porém os anticorpos anticardiolipina apresentam maior sensibilidade. A especificidade dos anticorpos anticardiolipina aumenta com a elevação do título sérico, sendo maior para IgG que para IgM. O ideal para a confirmação da SFA é a presença de anticorpos anticardiolipina (IgG ou IgM em títulos moderados >40 U, ou altos >80 U) em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas por metodologia ELISA.

Os anticorpos IgG anti- β 2GP1 também estão associados ao risco de desenvolvimento de trombose e outras manifestações da SAF (WHITAKER, 2017), porém apresentam baixa sensibilidade e alta especificidade, devendo ser detectados em conjunto com anticorpos anticardiolipina (PENGO et al., 2009). Para o diagnóstico da SAF os anticorpos anti- β 2GP1 (IgM ou IgG) devem estar presentes no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas, avaliados por metodologia ELISA (WHITAKER, 2017).

Os anticorpos anticoagulante lúpico reconhecem β 2GP1 e a protrombina, sendo detectados por testes que avaliam a coagulação sanguínea dependente de fosfolipídios em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas (PENGO et al., 2009; WHITAKER, 2017).

Os testes de coagulação sanguínea mais utilizados no diagnóstico da SAF são o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa); tempo de coagulação do caolim (TCK); e o tempo de veneno da víbora de Russel (Drvt), sendo o último o teste preferencial para a detecção de anticorpos anticoagulante lúpico. A concordância entre a presença de anticorpos anticoagulante lúpico e anticardiolipina varia de 50 a 75% (HOUGHTON, MOLL, 2017).

A biópsia de pele e estudo histopatológico são importantes para o diagnóstico diferencial de vasculites e trombose inflamatória de pequenos vasos de pele (SHETH, PARKE, 2016).

O diagnóstico diferencial da SAF inclui distúrbios tromboembólicos, infecções, vasculites e tempo de tromboplastina parcial ativada aumentado, livedo reticular e úlceras cutâneas. Outras enfermidades e fatores predisponentes associados aos distúrbios tromboembólicos incluem defeitos genéticos e adquiridos para fatores de coagulação e plaquetas; hiperviscosidade sanguínea; defeitos nas paredes dos vasos sanguíneos; utilização de contraceptivos orais e terapia com estrógeno; gestação; diabetes; hipertensão arterial; tabagismo; hiperlipidemia e neoplasias (GEROSA, MERONI, ERKAN, 2016; SCHREIBER et al., 2018).

As infecções que podem levar ao aumento dos níveis plasmáticos de anticorpos antifosfolipídios são a sífilis, doença de Lyme, Mycoplasma spp., malária, vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), vírus da hepatite C (HCV), adenovírus, vírus da rubéola, caxumba e varicela (ROGGENBUCK et al., 2016; ABDEL-WAHAB et al., 2017; SCIASCIA et al., 2017).

As vasculites podem estar associadas ao LES; púrpura trombocitopênica trombótica (causa anemia hemolítica microangiopática, febre, alterações neurológicas e renais, e teste de coagulação normal); e coagulação intravascular disseminada (causa microtrombose, esgotamento dos fatores de coagulação, formação de produtos de degradação da fibrina e PTTa prolongado) (ASHERSON, 2005; MARTINEZ-MERA et al., 2017).

O PTTa prolongado pode ser observado nos defeitos genéticos e adquiridos da cascata de coagulação que envolvem os fatores VIII, IX, XI e XII, e presença de anticorpos anti-fator VIII (GEZER, 2003).

O livedo reticular corresponde a uma alteração na coloração da pele comum em pacientes com SAF, mas pode ser observado em indivíduos com cútis marmorata, ou associada a doenças que envolvem o colágeno (LES, dermatomiosite), infecções (sífilis, tuberculose), obstrução intravascular (embolia, tromboembolia, crioglobulinemia), arteriosclerose, linfoma e utilização de determinados fármacos (amantadina, quinina) (TOUBI et al., 2005).

As úlceras cutâneas na SAF devem ser diferenciadas de úlceras vasculares; neuropáticas (diabetes, hanseníase, tabes dorsalis, ciringomielia); metabólicas (gota, doença de Gaucher); hematológicas (anemia falciforme, esferocitose, talassemia, leucemia); autoimunes (LES); trauma; exposição a altas e baixas temperaturas; radiodermite; facticis; neoplasias (carcinomas, sarcomas, linfomas); infecções (vírus, bactérias, fungos e protozoários), paniculite e pioderma gangrenoso (WEISNTEIN, PIETTE, 2008).

TRATAMENTO DA SAF

O tratamento da SAF deve ser individualizado e depende do órgão(s) acometido(s) e sua gravidade. O tratamento é baseado no uso de anticoagulantes, onde inúmeros fatores devem ser considerados, como níveis plasmáticos de anticorpos antifosfolipídicos, tipo e precocidade do evento trombótico e idade do paciente. Os medicamentos administrados são a warfarina, heparina fracionada, heparina de baixo peso molecular e aspirina (SCHREIBER et al., 2018).

O uso de anticoagulantes não deve ser descontinuado sob o risco de repetição da trombose e abortos espontâneos, exceto em procedimento cirúrgico, onde os medicamentos devem ser suspensos e reiniciados conforme a decisão médica (CERVERA, 2017).

Inúmeras substâncias podem alterar a ação dos anticoagulantes orais, reduzindo sua ação e elevando o risco de surgimento de evento trombótico, ou aumentando sua atividade e o risco de sangramento, como o ácido acetilsalicílico e alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). O celecoxibe (AINES inibidor seletivo da enzima cox-2) e a dipirona interferem em menor proporção que o paracetamol com anticoagulantes orais e podem ser utilizados com segurança, porém exigem acompanhamento médico (JACKSON et al., 2017).

Alguns alimentos ricos em vitamina K podem alterar a farmacodinâmica da warfarina, sendo recomendado o baixo consumo desses alimentos para evitar a coagulação fora do limite terapêutico (KLACK, DE CARVALHO, 2013).

Em gestantes o cuidado deve ser redobrado para mãe e o feto. A terapêutica utilizada nesses casos é a heparina de baixo peso molecular e a aspirina em baixas doses durante toda gestação (LU, LIU, JIANG, 2018).

CONCLUSÃO

Por se tratar de uma condição clínica que envolve o surgimento de trombose e graves complicações gestacionais é fundamental o diagnóstico baseado nos achados clínicos e laboratoriais para definição da SAF.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-WAHAB N, et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. v.0, p.1-12, 2017.
- ASHERSON, RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's syndrome) in 2004: A review. *Autoimmune Rev*. v.4, p.48-54, 2005.
- BERMAN J, GIRARDI G, SALMON JE. TNF- α is a critical effector and a target for the therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J Immunol*. v.174, p.485-490, 2005.
- BIENAIME F, et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int*. v.91, n.1, p.34-44, 2017.
- BORGES KBR, et al., Auto anticorpos anti- β 2-glicoproteína s Síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. v.96, n.4, p.272-276, 2011.
- BURTON GJ, et al. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. v.30, p.473-482, 2009.
- CARROL TY, et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparina. *Am J Reprod Immunol*. v.66, p.286-296, 2011.
- CERVERA R, PIETTE JC, FORNT J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum*. v.46, p.1019-1027, 2002.
- CERVERA R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. v.151, Suppl. 1, p.S43-S47, 2017.
- CHAMLEY LW, ALLEN JL, JOHNSON PM. Synthesis of β 2-glicoprotein 1 by the human placenta. *Placenta*. v.18, p.403-410, 1997.
- DE GROOT PG, URBANUS RT. Cellular signaling by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. v.12, p.773-775, 2014.
- DE GROOT PG, URBANUS RT. The significance of autoantibodies against β 2-glicoprotein I. *Blood*. v.120, p.266-274, 2012.
- DE LAAT B, et al., Immune responses against domain I of β 2-glicoprotein I are driven by conformational changes domain I of β 2-glicoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope. *Arthritis Rheum*. v.63, p.3960-3968, 2011.
- DEL CARPIO-ORANTES L, et al., Catastrophic antiphospholipidic syndrome. Case report and literature review. *Gac Med Mex*. v.153, n.4, p.531-536, 2017.
- DENAS G, et al. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. v.14, n.3, p.214-222, 2015.
- DI SIMONE N, et al., Antiphospholipid antibodies effect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered β 2-glicoprotein I. *Arthritis Rheum*. v.43, p. 140-150, 2000.
- ESPINOSA G, RODRIGUEZ-PINTÓ I, CERVERA R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med*. v.59, n.3, p.254-268, 2017.
- EXNER T, et al., Familial Association of the lupus anticoagulant. *Br J Haematol*. v.45, p.89-96, 1980.

- GALLI M, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. v.101, p.1827-1832, 2003.
- GALLI M. Antiphospholipid syndrome: Association between laboratory tests and clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb*. v.33, p.249-255, 2004.
- GELBER SE, et al., Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngenic model of placental insufficiency. *J Immunol*. v.195, p.1129-1138, 2015.
- GEROSA M, MERONI PL, ERKAN D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. v.28, n.1, p.51-59, 2016.
- GEZER S. Antiphospholipid Syndrome. *Dis Mon*. v.49, p.696-741, 2003.
- GIRARD G, et al., Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. v.203, p.2165-2175, 2006.
- GIRARD G, et al., Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. v.112, p.1644-1654, 2003.
- GRAF J. Central nervous system manifestation of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. v.43, n.4, p.547-560, 2017.
- GYSLER SM, et al., Antiphospholipid antibody-induced miR-146a-3p drives trophoblast interleukin-8 secretion through activation of Toll-like receptor 8. *Mol Hum Reprod*. v.22, n.7, p.465-474, 2016.
- HOUGHTON DE, MOLL S. Antiphospholipid antibodies. *Vas Med*. v.22, n.6, p.545-550, 2017.
- JACKSON WG, et al., Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv*. v.1, n.25, p.2320-2324, 2017.
- JOLIDON RM, et al., Different clinical presentations of a lúpus anticoagulante in the same Family. *Kli Wochenschr*. v.69, p.340-344, 1991.
- KLACK K, DE CARVALHO JF. Dietetic issues in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. v.33, n.3, p.823-824, 2013.
- KRAUSE I, et al., The Association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*. v.210, p.749-754, 2005.
- LU C, LIU Y, JIANG HL. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. v.10, p.1-13, 2018.
- MARTINEZ-MERA C, et al., Vasculopathies, cutaneous necrosis and emergency in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*. v.152, n.6, p.615-637, 2017.
- MATTHEY F, et al., Familial occurrence of the antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol*. v.42, p.495-497, 1989.
- MULLA MJ, et al., Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblasts via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. v.62, p.96-111, 2009.
- MULLA MJ, et al., Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol*. v.63, p.339-348, 2010.
- NOVAES SG. Síndrome antifosfolipídico. *Rev Fac Cienc Med*. v.5, n.1, p.12-17, 2003.

- PANGBORN MC. A new serologically active phospholipid from beef haert. Proc Soc Exp Biol Med. v.48, p.484-486, 1941.
- PENGO V, et al., Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. v.118, p.4714-4718, 2011.
- PENGO V, et al., Update of the guidelines for lúpus anticoagulante detection. Subcommittee on lúpus anticoagulante/antiphospholopid antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. v.7, p.1737-1740, 2009.
- PIERANGELI SS, VEJA-OSTERTAG M, LIU X, GIRARDI G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. Ann NY Acad Sci. v.1051, p.413-420, 2005.
- PIERCE RW, GIULIANO JS JR, POBER JS. Endotelial cell function and dysfunction in critically III children. Pediatrics. v.140, n.1, p.e20170355, 2017.
- RODRIGUEZ-PINTO I, et al., Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. Autoimmun Rev. v.15, p.1120-1124, 2016.
- ROGGENBUCK D, et al., Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. Arthritis Res Ther. v.18, n.1, p.111, 2016.
- SANCHEZ ML, et al., Association of HLA-DM polymorphism with the production of antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis. v.63, n.12, p.1645-1648, 2004.
- SANTAMARIA RJ, et al., Síndrome antifosfolipídio. An Bras Dermatol. v.80, n.3, p.225-239, 2005.
- SCHREIBER K, et al., Antiphospholipid syndrome. Nat Rev Dis Primers. v.4, n.17103, p.3-19, 2018.
- SCIASCIA S, et al., Antiphospholipid antibodies: crossroads between autoimmunity and infections? Intern Emerg Med. v.12, n.4, p.557-558, 2017.
- SEBASTIANI GD, et al., Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome an update. Autoimmun Rev. v.15, p.433-439, 2016.
- SEBASTIANI GD, et al., The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipina antibodies, and lupus anticoagulante. Semin Arthritis Rheum. v.25, p.414-420, 1996.
- SESTAK A, O'NEIL KM. Familial lupus and antiphospholipid syndrome. Lupus. v.16, n.8, p.556-563, 2007.
- SHETH K, PARKE A. Cutaneous vasculitis in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. Conn Med. v.80, n.2, p.75-79, 2016.
- SIDDIQUE S, et al., Vascular manifestations in antiphospholipid syndrome (APS): is APS a thrombophilia or a vasculopathy? Curr Rheumatol Rep. v.19, n.10, p.64, 2017.
- SIGNORELLI F, BALBI GGM, LEVY RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a case with unusual findings revealed in autopsy and a brief literature update. Eur J Rheumatol. v.4, n.4, p.281-283, 2017.
- SPECKER C. Antiphospholipid syndrome. Z Rheumatol. v.74, n.3, p.191-198, 2015.
- STOJANOVICH L, DJOKOVIC A, KONTIC M. Antiphospholipid-mediated thrombosis: interplay between type of antibodies and localization of lung, and cardiovascular incidences in primary antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. v.33, n.4, p.531-536, 2015.

TORTOSA C, et al., Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti β 2 glycoprotein-I antibodies. PLoS One. v.12, n.7, p.e0178889, 2017.

TOUBI E, et al., Livedo reticularis is a marker for predictive multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. v.23, n.4, p.499-504, 2005.

WASSERMANN A, NEISSER A, BRUCK C. Eine serodiagnostische reaktion bey syphilis. Deutsche Med Wochenschr. v.32, p.745-749, 1906.

WEISNTEIN S, PIETTE W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. v.22, n.1, p.67-77, 2008.

WHITAKER KL. Antiphospholipid antibody syndrome: the difficulties of diagnosis. JAAPA. v.30, n.12, p.10-14, 2017.