

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE: UMA CAUSA SUBDIAGNOSTICADA DE TROMBOSE RECORRENTE

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: AN UNDERDIAGNOSED CAUSE OF RECURRENT THROMBOSIS

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPICO: UNA CAUSA SUBDIAGNOSTICADA DE TROMBOSIS RECORRENTE

Emílio de Magalhães Garavini¹

Ana Clara Novais Viana²

Letícia de Souza de Azevedo³

Bruna Duarte Ribeiro Machado⁴

Danieli Bianchi Zanon Zuffo⁵

Miguel Plaisant Duarte Leandro⁶

Letícia Silveira Arut⁷

Ferez Oliveira Farage⁸

RESUMO: Esse artigo buscou analisar a síndrome antifosfolípide (SAF) como possível causa de trombose recorrente, abordando seus mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, fatores associados à recorrência, aspectos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “Trombose”, “Síndrome Antifosfolípide” e “Tratamento”, além de suas correspondências em inglês. Foram identificados 2.589 artigos, dos quais 25 foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e análise dos títulos, resumos e textos completos. Os resultados demonstraram associação entre a SAF e a ocorrência de eventos trombóticos recorrentes, com maior risco observado em pacientes com perfis sorológicos de alto risco, especialmente aqueles com anticoagulante lúpico e tripla positividade para anticorpos antifosfolípidos. A análise também evidenciou desafios relacionados ao diagnóstico e à interpretação dos exames laboratoriais, além da importância da anticoagulação individualizada na prevenção secundária. Conclui-se que a SAF deve ser considerada na investigação de pacientes com trombose recorrente e características clínicas sugestivas, sendo fundamental a integração entre avaliação clínica, investigação laboratorial e definição adequada da estratégia terapêutica.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide. Tratamento. Trombose.

¹Graduação em Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Médico.

²Graduada em Medicina. Universidade Vale do Rio Doce (Univale).

³Medicina Universidade de Marília (UNIMAR).

⁴Graduada em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁵Graduada em Medicina. Afya Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP).

⁶Medicina Universidade Vila Velha (UVV).

⁷Medicina. Universidade de Ribeirão Preto – Campus Guarujá (Unaerp).

⁸Medicina. FCMS-JF.

ABSTRACT: This article aimed to analyze antiphospholipid syndrome (APS) as a possible cause of recurrent thrombosis, addressing its pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, factors associated with recurrence, diagnostic aspects, and therapeutic strategies. This is an integrative literature review conducted using the PubMed/MEDLINE and Virtual Health Library (VHL) databases, employing the descriptors “Thrombosis,” “Antiphospholipid Syndrome,” and “Treatment,” as well as their corresponding terms in English. A total of 2,589 articles were identified, of which 25 were selected after applying the inclusion and exclusion criteria and analyzing their titles, abstracts, and full texts. The results demonstrated an association between APS and the occurrence of recurrent thrombotic events, with a higher risk observed in patients with high-risk serological profiles, particularly those with lupus anticoagulant and triple positivity for antiphospholipid antibodies. The analysis also highlighted challenges related to diagnosis and the interpretation of laboratory tests, as well as the importance of individualized anticoagulation for secondary prevention. It is concluded that APS should be considered when investigating patients with recurrent thrombosis and suggestive clinical characteristics, with integration of clinical assessment, laboratory investigation, and appropriate therapeutic strategy being essential.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome. Thrombosis. Treatment.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo analizar el síndrome antifosfolípido (SAF) como una posible causa de trombosis recurrente, abordando sus mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, factores asociados con la recurrencia, aspectos diagnósticos y estrategias terapéuticas. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando los descriptores “Trombosis”, “Síndrome Antifosfolípido” y “Tratamiento”, además de sus correspondientes términos en inglés. Se identificaron 2.589 artículos, de los cuales 25 fueron seleccionados después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y del análisis de títulos, resúmenes y textos completos. Los resultados demostraron una asociación entre el SAF y la aparición de eventos tromboticos recurrentes, con mayor riesgo observado en pacientes con perfiles serológicos de alto riesgo, especialmente aquellos con anticoagulante lúpico y triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos. El análisis también evidenció desafíos relacionados con el diagnóstico y la interpretación de las pruebas de laboratorio, además de la importancia de la anticoagulación individualizada en la prevención secundaria. Se concluye que el SAF debe considerarse en la investigación de pacientes con trombosis recurrente y características clínicas sugestivas, siendo fundamental la integración entre la evaluación clínica, la investigación de laboratorio y la definición adecuada de la estrategia terapéutica.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípido. Trombosis. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada principalmente pela ocorrência de eventos tromboticos venosos, arteriais ou de pequenos vasos e por manifestações obstétricas, em associação à presença persistente de anticorpos antifosfolípidos (aPL) (Garcia et al., 2018; Schreiber et al., 2018). Entre os principais marcadores laboratoriais relacionados à doença estão o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina

e os anticorpos contra a beta-2-glicoproteína I (anti- β_2 GPI). A SAF pode ocorrer de forma primária ou estar associada a outras doenças autoimunes, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico, constituindo uma importante causa de morbidade relacionada a fenômenos trombóticos.

As manifestações trombóticas representam uma das principais expressões clínicas da SAF e podem acometer diferentes territórios vasculares (Rao et al., 2017). A ocorrência de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e outras formas de trombose arterial está entre os eventos mais reconhecidos, enquanto manifestações em sítios vasculares incomuns também podem ocorrer. Além disso, a presença de determinados perfis de anticorpos antifosfolípides está relacionada a maior risco trombótico, particularmente quando há positividade para mais de um tipo de anticorpo ou persistência de títulos elevados. Dessa forma, a identificação do perfil de anticorpos constitui elemento importante para a estratificação do risco individual.

A relação entre os anticorpos antifosfolípides e a recorrência de eventos trombóticos representa um dos principais desafios clínicos da doença (Knight et al., 2022). Estudos demonstram que pacientes com anticorpos antifosfolípides e antecedente de evento tromboembólico apresentam risco de novos eventos, sendo esse risco influenciado pelo tipo e pelo perfil de positividade dos anticorpos. A presença de múltiplos anticorpos antifosfolípides, por exemplo, tem sido associada a maior risco de recorrência, reforçando a necessidade de avaliação individualizada dos pacientes com eventos trombóticos prévios.

Apesar de sua relevância, o reconhecimento da SAF pode representar um desafio na prática clínica, uma vez que manifestações trombóticas isoladamente não são específicas da doença e podem decorrer de diversas condições adquiridas ou hereditárias. A investigação deve considerar o contexto clínico, o território acometido, a presença de fatores de risco e a possibilidade de manifestações recorrentes ou em locais incomuns. Além disso, a interpretação dos exames laboratoriais exige atenção, pois os testes para anticorpos antifosfolípides apresentam particularidades metodológicas, e a pesquisa do anticoagulante lúpico pode sofrer interferência do uso de anticoagulantes (Devreese et al., 2024).

Os critérios de classificação mais recentes também refletem o avanço no entendimento da doença. Os critérios do American College of Rheumatology (ACR) e da European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), publicados em 2023, incorporaram diferentes domínios clínicos e laboratoriais, considerando tromboembolismo venoso, trombose arterial,

manifestações microvasculares, alterações obstétricas, comprometimento valvar cardíaco, alterações hematológicas e diferentes perfis de anticorpos antifosfolípides (Andrade et al., 2023; Depietri et al., 2023). Esses critérios foram desenvolvidos principalmente para classificação em estudos e apresentam elevada especificidade, não devendo ser utilizados de maneira indistinta como critérios diagnósticos individuais.

Nesse contexto, a ocorrência de trombose recorrente, especialmente quando não há explicação suficiente para a repetição dos eventos ou quando estes ocorrem em circunstâncias consideradas sugestivas, deve estimular a investigação de causas trombofílicas, entre elas a SAF. A identificação adequada da doença possui implicações diretas sobre a prevenção secundária, uma vez que pacientes com SAF e trombose apresentam indicação de estratégias específicas de anticoagulação e acompanhamento. As recomendações da EULAR indicam, por exemplo, tratamento prolongado com antagonistas da vitamina K para pacientes com SAF e primeiro episódio de trombose venosa não provocada, enquanto situações de recorrência apesar do tratamento adequado podem demandar ajustes terapêuticos (Hasbani et al., 2023).

Diante disso, torna-se relevante discutir a SAF como possível causa de trombose recorrente e os fatores que podem dificultar seu reconhecimento oportuno (Garcia et al., 2018; Knight et al., 2022). Assim, este artigo tem como objetivo analisar a síndrome antifosfolípide como causa de trombose recorrente, abordando seus principais mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, aspectos diagnósticos, fatores associados à recorrência trombótica e estratégias terapêuticas, com ênfase nos desafios relacionados à identificação da doença na prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir, analisar criticamente e sintetizar evidências científicas provenientes de diferentes estudos, possibilitando uma compreensão abrangente de determinado problema de pesquisa. Essa abordagem foi utilizada com o propósito de reunir conhecimentos relacionados à síndrome antifosfolípide (SAF), especialmente quanto à sua associação com eventos trombóticos recorrentes, aos principais fatores relacionados ao risco de recorrência, aos aspectos diagnósticos e às estratégias terapêuticas empregadas no manejo dos pacientes.

A condução desta revisão foi organizada em etapas metodológicas, compreendendo: (1) definição do tema e formulação da pergunta norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de

inclusão e exclusão; (3) definição dos descritores e das estratégias de busca; (4) levantamento e seleção dos estudos nas bases de dados; (5) leitura e análise dos artigos selecionados; e (6) organização, síntese e interpretação dos resultados encontrados.

A pergunta norteadora foi elaborada a partir do objetivo de analisar a síndrome antifosfolípide como uma possível causa subdiagnosticada de trombose recorrente, considerando seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Dessa forma, foi estabelecida a seguinte questão de pesquisa:

Quais são as evidências científicas sobre a relação entre a síndrome antifosfolípide e a ocorrência de trombose recorrente, considerando os principais aspectos relacionados ao diagnóstico, aos fatores de risco e ao tratamento?

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionadas por apresentarem ampla disponibilidade de publicações científicas relacionadas às áreas da medicina, hematologia, reumatologia e ciências da saúde. Ao final da estratégia de busca, foram identificados 2.589 artigos nas duas bases de dados consultadas.

Para a realização da busca bibliográfica foram utilizados os descritores “Trombose”, “Síndrome Antifosfolípide” e “Tratamento”, considerando também suas correspondências em inglês para ampliar a recuperação de estudos publicados na literatura internacional. Os descritores foram combinados por meio de operadores booleanos, de acordo com as características de cada base de dados, buscando identificar publicações relacionadas à síndrome antifosfolípide, à ocorrência de eventos trombóticos e às abordagens terapêuticas empregadas nesses pacientes.

Foram considerados como critérios de inclusão artigos científicos que apresentassem relação direta com a síndrome antifosfolípide, trombose e/ou tratamento da doença; estudos publicados em periódicos científicos indexados; artigos disponíveis para análise do conteúdo; e publicações que apresentassem informações relevantes para os objetivos estabelecidos nesta revisão. Foram priorizados estudos que abordassem manifestações trombóticas da SAF, recorrência de eventos trombóticos, perfil dos anticorpos antifosfolípidos, aspectos relacionados ao diagnóstico, critérios de classificação e estratégias de tratamento e prevenção secundária.

Foram adotados como critérios de exclusão artigos duplicados entre as bases de dados, estudos que não apresentassem relação direta com o tema proposto, publicações cujo conteúdo

não contemplasse os objetivos da pesquisa, trabalhos sem disponibilidade do texto necessário para análise e estudos que abordassem exclusivamente outras condições clínicas sem contribuição relevante para a compreensão da síndrome antifosfolípide e sua relação com eventos trombóticos.

O processo de seleção dos estudos ocorreu de forma sistemática. Inicialmente, foram identificados os artigos nas bases de dados selecionadas a partir dos descritores estabelecidos, totalizando 2.589 publicações. Em seguida, foi realizada a análise dos títulos e resumos, com o objetivo de identificar os estudos potencialmente relacionados à temática e verificar sua adequação aos critérios de inclusão previamente definidos. Nessa etapa, foram excluídos os artigos que não apresentavam relação direta com a síndrome antifosfolípide, trombose ou tratamento, além das publicações duplicadas.

Posteriormente, os artigos considerados potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra, permitindo avaliar sua pertinência em relação à pergunta norteadora e aos objetivos da pesquisa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a análise do conteúdo dos estudos, 25 artigos foram selecionados para compor a amostra final desta revisão integrativa.

Os artigos selecionados foram analisados de maneira qualitativa e descritiva, considerando principalmente informações relacionadas às manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide, aos eventos trombóticos recorrentes, ao perfil dos anticorpos antifosfolípides, aos fatores associados ao risco de recorrência, aos métodos e critérios diagnósticos e às estratégias terapêuticas utilizadas. Posteriormente, os achados foram organizados e sintetizados de acordo com os principais aspectos relacionados ao objetivo do estudo, permitindo a construção dos resultados e da discussão apresentados neste artigo.

RESULTADOS

A literatura analisada demonstra que a síndrome antifosfolípide (SAF) apresenta como uma de suas principais manifestações clínicas a ocorrência de eventos trombóticos arteriais, venosos ou de pequenos vasos (Rahman et al., 2020). Os eventos podem ocorrer em diferentes territórios vasculares, sendo descritos com maior frequência episódios de tromboembolismo venoso e trombose arterial, incluindo manifestações cerebrovasculares. A presença persistente de anticorpos antifosfolípides constitui o principal achado laboratorial associado à síndrome,

sendo avaliados principalmente o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina e os anticorpos contra a beta-2-glicoproteína I (anti- β_2 GPI).

Em relação ao perfil laboratorial, os estudos identificaram diferenças no risco trombótico de acordo com o padrão de positividade dos anticorpos antifosfolípides (Oku et al., 2016; Lóczi et al., 2020). A positividade para os três principais grupos de anticorpos, denominada tripla positividade, foi descrita como um perfil de maior risco para eventos trombóticos e recorrência. As recomendações da European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) classificam como perfil de alto risco a presença persistente de anticoagulante lúpico, a dupla ou tripla positividade ou títulos persistentemente elevados de anticorpos antifosfolípides.

A recorrência de eventos trombóticos foi identificada em diferentes estudos envolvendo pacientes com SAF. Em uma coorte histórica de pacientes com SAF, a ocorrência de novos eventos trombóticos foi observada em parcela expressiva dos indivíduos durante o acompanhamento, com tendência de repetição do território vascular inicialmente acometido (Cervera et al., 2017). Dados mais recentes também demonstram que o risco de recorrência varia conforme o perfil sorológico. Em estudo retrospectivo envolvendo 128 pacientes com síndrome antifosfolípide trombótica e positividade isolada para um único anticorpo antifosfolípide, foram registrados 16 novos episódios trombóticos, correspondendo a 12,5% da população estudada e a uma taxa de 3,08 eventos por 100 pacientes-ano (Cheng et al., 2021).

Entre os fatores relacionados à recorrência trombótica, a tripla positividade dos anticorpos antifosfolípides apresentou associação consistente com maior risco em diferentes estudos (Rodríguez-Pintó et al., 2020). Em pacientes com SAF primária acompanhados em estudo retrospectivo de longo prazo, a tripla positividade esteve associada a maior taxa de recorrência trombótica e menor sobrevida livre de recorrência após o primeiro evento trombótico. A positividade para anticoagulante lúpico também apresentou associação com maior frequência de trombose arterial na população avaliada.

Os estudos analisados também demonstraram que a recorrência pode ocorrer mesmo durante o tratamento antitrombótico. Em uma investigação retrospectiva de pacientes com SAF e antecedente de trombose arterial, foram identificados novos eventos trombóticos durante o acompanhamento entre indivíduos submetidos a tratamento antiplaquetário, anticoagulante ou à combinação das duas estratégias (Yun et al., 2023). A frequência de

recorrência foi de 37,2% no grupo tratado com antiplaquetários, 23,7% no grupo tratado com anticoagulantes e 6,9% entre aqueles que receberam tratamento combinado.

Quanto à investigação diagnóstica, os estudos e critérios atualmente utilizados consideram como principais marcadores o anticoagulante lúpico, os anticorpos anticardiolipina e os anticorpos anti- β_2 GPI (Andrade et al., 2023; Devreese et al., 2024). Os critérios revisados de Sapporo exigem a associação de manifestação clínica compatível e positividade laboratorial persistente, com pelo menos dois testes positivos realizados com intervalo mínimo de 12 semanas. Os critérios de classificação ACR/EULAR publicados em 2023 mantiveram a importância da persistência dos anticorpos e incorporaram uma abordagem ponderada de diferentes manifestações clínicas e laboratoriais.

Os critérios ACR/EULAR de 2023 estabeleceram domínios clínicos relacionados a tromboembolismo venoso macrovascular, trombose arterial macrovascular, doença microvascular, manifestações obstétricas, alterações valvares cardíacas e alterações hematológicas, além de dois domínios laboratoriais relacionados ao anticoagulante lúpico e aos anticorpos anticardiolipina e anti- β_2 GPI. Na validação dos novos critérios, a especificidade foi de 99%, enquanto a sensibilidade foi de aproximadamente 83% a 84% nas duas coortes de validação (Simone et al., 2023; Paredes-Ruiz et al., 2024). Os autores ressaltaram que esses critérios foram desenvolvidos para classificação de pacientes em estudos e ensaios clínicos e não devem ser utilizados de forma isolada como critérios diagnósticos individuais.

Em relação ao tratamento, os estudos e recomendações analisados indicaram os antagonistas da vitamina K como uma das principais estratégias de anticoagulação para pacientes com SAF trombótica (Arachchillage et al., 2017). As recomendações da EULAR indicam tratamento prolongado com antagonista da vitamina K, com razão normalizada internacional (INR) entre 2 e 3, para pacientes com SAF e primeiro episódio de trombose venosa não provocada. Nos casos de trombose arterial, a intensidade da anticoagulação deve considerar o equilíbrio entre risco trombótico e risco hemorrágico.

Os anticoagulantes orais diretos apresentaram resultados menos favoráveis em determinados grupos de pacientes com SAF. No estudo TRAPS, realizado em pacientes de alto risco com tripla positividade, o ensaio foi interrompido precocemente devido ao excesso de eventos no grupo tratado com rivaroxabana (Iuliano et al., 2019). Durante o acompanhamento posterior, eventos ocorreram em 33,3% dos pacientes que permaneceram em anticoagulantes

orais diretos e em 5,7% daqueles tratados com varfarina. A análise dos eventos trombóticos também apresentou maior ocorrência no grupo tratado com anticoagulantes orais diretos.

Nas situações de recorrência trombótica apesar de anticoagulação adequada, as recomendações EULAR incluem a avaliação da adesão ao tratamento e de outros fatores de risco, podendo ser consideradas estratégias como associação de baixa dose de ácido acetilsalicílico, aumento do alvo de INR para 3-4 ou mudança para heparina de baixo peso molecular (Chaturvedi et al., 2017; Hasbani et al., 2023). Essas medidas são apresentadas como possibilidades para casos selecionados de recorrência, considerando individualmente o risco de novos eventos e o risco de sangramento.

De maneira geral, os estudos analisados evidenciaram a presença de associação entre SAF, perfil de anticorpos antifosfolípides e ocorrência de eventos trombóticos recorrentes (Oku et al., 2016; Rodriguez-Pintó et al., 2020). A literatura também identificou diferenças na recorrência de acordo com o padrão de positividade dos anticorpos e apresentou maior frequência de eventos em determinados grupos de maior risco, especialmente entre pacientes com tripla positividade. Os achados relacionados ao diagnóstico demonstraram a necessidade de integração entre manifestações clínicas e investigação laboratorial, enquanto os estudos terapêuticos evidenciaram diferenças entre as estratégias anticoagulantes utilizadas em pacientes com diferentes perfis de risco.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados evidenciam a relevância da síndrome antifosfolípide (SAF) no contexto das doenças trombofílicas e, particularmente, na avaliação de pacientes que apresentam eventos trombóticos recorrentes (Knight et al., 2022). A associação entre a presença persistente de anticorpos antifosfolípides e manifestações trombóticas constitui o principal eixo clínico da doença. Nesse sentido, o reconhecimento da SAF exige a integração entre manifestações clínicas compatíveis e investigação laboratorial adequada, uma vez que a ocorrência de trombose, isoladamente, não é suficiente para estabelecer a presença da síndrome.

A recorrência trombótica observada nos estudos analisados reforça a necessidade de considerar a SAF diante de novos eventos trombóticos, sobretudo quando estes ocorrem sem uma causa precipitante evidente ou em pacientes que já apresentam histórico de trombose (Rodriguez-Pintó et al., 2020). A literatura demonstra, entretanto, que o risco não é uniforme entre os indivíduos com anticorpos antifosfolípides. A presença de múltiplos anticorpos,

especialmente a denominada tripla positividade, está relacionada a um perfil de maior risco trombótico. Esse aspecto demonstra que a simples identificação de um anticorpo positivo não deve ser interpretada de maneira isolada, sendo necessário considerar o perfil sorológico e as características clínicas do paciente.

Os achados relacionados à tripla positividade merecem destaque porque contribuem para a compreensão da heterogeneidade clínica da SAF (Oku et al., 2016; Cheng et al., 2021). Pacientes com anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β_2 GPI persistentemente positivos apresentam um perfil considerado de alto risco nas recomendações internacionais. Dessa maneira, a identificação desse padrão pode contribuir para uma avaliação mais cuidadosa do risco de novos eventos e para a definição da estratégia de prevenção secundária. Entretanto, a ausência de tripla positividade não exclui a possibilidade de SAF ou de recorrência trombótica, conforme demonstrado pelos estudos que identificaram novos eventos também entre indivíduos com positividade isolada para anticorpos antifosfolípides.

Outro aspecto relevante diz respeito aos desafios envolvidos no diagnóstico (Andrade et al., 2023; Depietri et al., 2023). A SAF pode apresentar manifestações semelhantes às observadas em outras condições trombofílicas, tornando necessária uma avaliação clínica direcionada. A investigação laboratorial deve incluir anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anti- β_2 GPI, com confirmação da persistência da positividade quando indicada. Os critérios ACR/EULAR de 2023 representam um avanço na classificação da doença ao incorporar diferentes manifestações clínicas e perfis laboratoriais, porém os próprios autores ressaltam que esses critérios foram desenvolvidos para classificação e pesquisa, não devendo ser utilizados isoladamente como critérios diagnósticos individuais.

A distinção entre critérios de classificação e diagnóstico possui implicação prática importante para pacientes com trombose recorrente (Simone et al., 2023). A utilização rígida dos critérios de classificação pode não contemplar toda a complexidade da apresentação clínica individual, enquanto a avaliação médica deve considerar a história do paciente, características dos eventos trombóticos, fatores de risco associados e resultados laboratoriais. Portanto, diante de manifestações clínicas sugestivas, a investigação para SAF deve ser conduzida de maneira criteriosa, evitando tanto a investigação indiscriminada quanto a ausência de investigação em pacientes que apresentam características compatíveis com a doença.

A interpretação dos exames laboratoriais também constitui um desafio (Devreese et al., 2024). O anticoagulante lúpico, em particular, pode apresentar dificuldades analíticas e sofrer

interferência de medicamentos anticoagulantes. Essa questão pode comprometer a interpretação dos resultados e, consequentemente, interferir no processo de identificação dos pacientes com SAF. Assim, a avaliação laboratorial deve considerar as condições em que os exames foram realizados e a possibilidade de interferências relacionadas ao tratamento anticoagulante.

Os achados referentes ao tratamento demonstram que a prevenção de novos eventos trombóticos constitui um dos principais objetivos terapêuticos na SAF (Arachchilage et al., 2017; Hasbani et al., 2023). Para pacientes com SAF e primeiro episódio de trombose venosa não provocada, as recomendações EULAR indicam tratamento prolongado com antagonista da vitamina K, geralmente mantendo INR entre 2 e 3. Essa recomendação está relacionada ao caráter recorrente da doença e à necessidade de reduzir a ocorrência de novos eventos após o primeiro episódio trombótico.

A ocorrência de trombose durante o tratamento representa situação de maior complexidade (Chaturvedi et al., 2017). Nesses casos, antes de modificar a terapêutica, devem ser avaliados aspectos como adesão ao tratamento, controle adequado da anticoagulação e presença de outros fatores de risco. Quando a recorrência ocorre apesar de tratamento adequado, as recomendações incluem possibilidades como associação de baixa dose de ácido acetilsalicílico, aumento do alvo terapêutico do INR ou utilização de heparina de baixo peso molecular em situações selecionadas. Essas estratégias devem ser individualizadas, uma vez que o aumento da intensidade da anticoagulação também pode elevar o risco hemorrágico.

Os resultados referentes aos anticoagulantes orais diretos também apresentam implicações importantes (Iuliano et al., 2019; Huang et al., 2021). O estudo TRAPS demonstrou maior ocorrência de eventos trombóticos em pacientes de alto risco com tripla positividade tratados com rivaroxabana em comparação com aqueles tratados com varfarina. Esses resultados contribuíram para a recomendação de evitar o uso de rivaroxabana em pacientes com SAF de alto risco e tripla positividade. Dessa forma, a escolha do anticoagulante deve considerar não apenas a necessidade de anticoagulação, mas também o perfil clínico e sorológico do paciente.

A associação entre SAF e trombose recorrente, portanto, possui implicações que ultrapassam a identificação de uma condição trombofílica (Cervera et al., 2017; Knight et al., 2022). O reconhecimento adequado da doença permite direcionar a investigação laboratorial, estabelecer uma estratégia de prevenção secundária e identificar pacientes com maior risco de

novos eventos. Nesse sentido, a possibilidade de a SAF permanecer não reconhecida em determinados pacientes com trombose recorrente constitui uma questão relevante, principalmente quando o episódio trombótico é inicialmente atribuído exclusivamente a fatores de risco mais comuns. Entretanto, os estudos analisados não permitem estabelecer uma frequência universal de subdiagnóstico, sendo mais adequado considerar o atraso ou a ausência de investigação como uma possibilidade clínica que merece atenção.

Outro aspecto importante é que o risco trombótico não depende exclusivamente da presença dos anticorpos antifosfolípides (Windisch et al., 2023; Del-Pino et al., 2024). A avaliação deve incorporar características individuais e fatores de risco cardiovasculares e trombóticos adicionais. As recomendações internacionais destacam a importância do controle desses fatores e da estratificação individual do risco. Assim, a abordagem do paciente com SAF deve ser multidimensional, considerando tanto a atividade relacionada à doença quanto as condições que podem potencializar o risco de eventos vasculares.

Entre as limitações da literatura analisada, destaca-se a heterogeneidade dos estudos quanto às características das populações avaliadas, perfis de anticorpos, manifestações clínicas, estratégias terapêuticas e períodos de acompanhamento (Rahman et al., 2020). Além disso, parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos observacionais, o que limita a comparação direta entre diferentes estratégias de tratamento. A própria heterogeneidade da SAF dificulta a generalização dos resultados para todos os pacientes, especialmente quando se consideram diferenças entre indivíduos com manifestações venosas, arteriais, obstétricas ou microvasculares.

Diante desses aspectos, novos estudos podem contribuir para a identificação mais precisa dos fatores associados à recorrência trombótica, especialmente em pacientes com perfis sorológicos distintos (Manning et al., 2024; Yang et al., 2025). Também são necessários estudos que permitam compreender melhor quais pacientes se beneficiam de diferentes estratégias de anticoagulação e como aprimorar a investigação diagnóstica em indivíduos com eventos trombóticos recorrentes. A padronização da avaliação laboratorial e a melhor definição dos grupos de maior risco podem favorecer uma abordagem mais individualizada da SAF.

Em conjunto, os achados discutidos sustentam a importância de incluir a síndrome antifosfolípide entre as possibilidades diagnósticas diante de determinados casos de trombose recorrente (Garcia et al., 2018; Schreiber et al., 2018). A identificação do perfil de anticorpos, a adequada interpretação dos exames laboratoriais e a escolha criteriosa da terapia antitrombótica

constituem elementos fundamentais para o manejo desses pacientes. Embora a literatura não permita quantificar de forma uniforme a magnitude do subdiagnóstico da SAF, os desafios diagnósticos e a elevada relevância clínica da recorrência trombótica justificam maior atenção à investigação da doença em contextos clínicos compatíveis.

CONCLUSÃO

A síndrome antifosfolípide constitui uma importante condição trombofílica associada à ocorrência de eventos trombóticos venosos, arteriais e de pequenos vasos, podendo apresentar recorrência ao longo do acompanhamento clínico. A análise da literatura demonstrou que o risco de novos eventos não é uniforme entre os pacientes, sendo influenciado por características clínicas e pelo perfil dos anticorpos antifosfolípides, com destaque para a presença de anticoagulante lúpico e para a dupla ou tripla positividade.

Os achados também evidenciaram que o reconhecimento da SAF em pacientes com trombose recorrente depende da associação entre avaliação clínica e investigação laboratorial adequada. A identificação dos anticorpos antifosfolípides deve ser interpretada de acordo com o contexto clínico e considerando a necessidade de confirmação da persistência da positividade. Dessa forma, diante de episódios trombóticos recorrentes ou de apresentações clínicas sugestivas, a SAF deve integrar as possibilidades diagnósticas consideradas na investigação de causas trombofílicas.

Em relação ao tratamento, os resultados reforçaram a importância da anticoagulação adequada e individualizada para a prevenção secundária de novos eventos. Os achados disponíveis também demonstram que determinados pacientes, especialmente aqueles com perfis sorológicos de maior risco, apresentam maior vulnerabilidade à recorrência e podem exigir estratégias terapêuticas específicas. Nesse contexto, a escolha do anticoagulante deve considerar as características clínicas e laboratoriais do paciente, bem como o equilíbrio entre risco trombótico e hemorrágico.

Conclui-se, portanto, que a identificação oportuna da síndrome antifosfolípide possui relevância para o manejo de pacientes com trombose recorrente. Embora a literatura analisada não permita determinar uma frequência universal de subdiagnóstico, os desafios relacionados ao reconhecimento clínico e à interpretação dos exames laboratoriais demonstram a necessidade de atenção à SAF em pacientes com características compatíveis. A investigação adequada e a definição individualizada da estratégia de prevenção secundária podem contribuir

para reduzir a ocorrência de novos eventos trombóticos e melhorar o acompanhamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Danieli *et al.* Assessing disease activity and damage in antiphospholipid syndrome. **Clinical Immunology**, [S.L.], v. 255, n. 7, p. 1-76, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2023.109727>.

ARACHCHILLAGE, Deepa R.J. *et al.* Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 178, n. 2, p. 181-195, 24 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14632>.

CERVERA, Ricard *et al.* Antiphospholipid syndrome. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 151, n. 5, p. 43-47, mar. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(17\)30066-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(17)30066-x).

CHATURVEDI, Shruti *et al.* Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 406-417, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.07.006>.

CHENG, Chunyan *et al.* Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): clinical approach and treatment. a systematic review. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 1-34, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100788>.

DEL-PINO, Rodrigo Aguirre *et al.* Risk Factors for Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 50, n. 06, p. 817-828, 16 jan. 2024. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1776910>.

DEPIETRI, Luca *et al.* Antiphospholipid Syndrome: state of the art of clinical management. **Cardiovascular Drugs And Therapy**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 385-404, 12 ago. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-023-07496-3>.

DEVREESE, Katrien M.J. *et al.* Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: current perspectives and challenges in laboratory testing for antiphospholipid antibodies. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 51, n. 06, p. 676-686, 7 out. 2024. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0044-1791699>.

GARCIA, David *et al.* Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 378, n. 21, p. 2010-2021, 24 maio 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1705454>.

HASBANI, Georges El *et al.* Hematological manifestations of antiphospholipid syndrome: going beyond thrombosis. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 101-120, mar. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2022.101015>.

HUANG, Shengshi *et al.* VWF, Platelets and the Antiphospholipid Syndrome. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 4200-4247, 18 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084200>.

IULIANO, Annamaria *et al.* Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. **Autoimmunity Reviews**, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 1-32, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102352>.

KNIGHT, Jason S. *et al.* Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 347-362, 4 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.

LÓCZI, Linda *et al.* Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. **Kardiologia Polska**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 6-14, 24 jan. 2020. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. <http://dx.doi.org/10.33963/kp.15090>.

MANNING, James E. *et al.* Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 2156-2170, ago. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtha.2024.03.027>.

OKU, Kenji *et al.* Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. **Autoimmunity Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 1001-1004, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.020>.

PAREDES-RUIZ, Diana *et al.* Thrombotic antiphospholipid syndrome: from guidelines to clinical management. **Medicina Clínica**, [S.L.], v. 163, n. 4, p. 22-30, ago. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2024.02.010>.

RAHMAN, Anisur *et al.* Management of antiphospholipid syndrome. **Clinical Rheumatology**, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 2111-2114, 26 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05183-4>.

RAO, Amulya A. Nageswara *et al.* A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome and thrombosis outcomes. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 205-210, abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000576>.

RODRIGUEZ-PINTÓ, Ignasi *et al.* Precision medicine and the antiphospholipid syndrome: what is the future?. **Clinical Rheumatology**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 1015-1017, 15 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-04987-8>.

SCHREIBER, Karen *et al.* Antiphospholipid syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-45, 11 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.103>.

SIMONE, Emanuele de *et al.* Antiphospholipid Syndrome and Kidney Involvement. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 666-677, 2023. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000529229>.

WINDISCH, Stephen *et al.* Antiphospholipid Syndrome: thrombotic and vascular complications. **Cardiology In Review**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 139-144, 21 ago. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/crd.0000000000000590>.

YANG, Leiyi *et al.* Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1-29, 13 mar. 2025. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1527554>.

YUN, Zelin *et al.* An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 1-45, 19 maio 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145145>.