

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

Gilberto Santos Novaes*

Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença auto-imune não inflamatória caracterizada por uma ampla gama de sintomas e sinais em que predominam os eventos trombóticos vasculares. A síndrome define-se por trombozes arteriais ou venosas recorrentes com história de mortalidade ou morbidade gestacional associada à presença do anticorpo antifosfolípide (AAF).¹³

EPIDEMIOLOGIA

Anticorpo antifosfolípide, anticorpo anticardiolipina (ACL) e/ou anticorpo anticoagulante lúpico (AL) são encontrados em indivíduos jovens aparentemente saudáveis numa prevalência de 1% a 5%.³³ Em doadores voluntários de banco de sangue encontraram-se baixos títulos para ACL em 6% e altos títulos em 1% dos doadores.¹⁸ Entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), a prevalência de AAF é de 12% a 30% para ACL e de 15% a 34% para AL.^{26,28} Estudo de pacientes com LES associado ao AAF, em 20 anos de seguimento, verificou-se que 50% a 70% dos pacientes desenvolvem SAF.³³

ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

O primeiro AAF detectado foi um anticorpo fixador de complemento que reagia com extratos de coração bovino encontrado em pacientes portadores de sífilis e descrito por Wasserman, em 1906. O antígeno bovino foi posteriormente identificado como um fosfolípide mitocondrial, a cardiolipina, e deu origem ao teste de detecção de sífilis “Venereal Disease Research Laboratories” (VDRL).

Os AAF mais frequentemente detectados são o anticorpo anticoagulante lúpico, o auto-anticorpo anticardiolipina e o auto-anticorpo anti- β 2 glicoproteína I (A β 2GPI). O AL é detectado por meio de testes de coagulação *in vitro*, nos quais prolonga o tempo de coagulação. Deve ser demonstrado de acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (Subcomitê científico dos anticorpos

dependentes de fosfolípidos/anticoagulantes lúpicos)¹⁰ nas seguintes etapas: a) demonstração de coagulação prolongada dependente de fosfolípide em teste de *screening*, como tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de coagulação com Kaolin ou tempo de veneno de cobra de Russell; b) falha de correção do tempo de coagulação prolongado após adição de plasma normal pobre em plaquetas; c) correção ou encurtamento do tempo de coagulação prolongado após adição de excesso de fosfolípide; d) exclusão de outras coagulopatias, por exemplo, inibidores de fator VIII ou uso de heparina.

O ACL e o A β 2GPI são detectados utilizando-se ensaios imunoenzimáticos que verificam a reatividade imunológica ao fosfolípide ou fosfolípide ligado à proteína, como cardiolipina e 2 glicoproteína, respectivamente.²³ O ideal é que múltiplos testes para detecção de AAF sejam utilizados, já que o paciente pode ser negativo para um teste e positivo para outro.

PATOGENIA

Acredita-se que o AAF tenha ação patogênica direta por sua ligação ao endotélio vascular, particularmente, o anticorpo anti- β 2 glicoproteína I, mediando ativação de células endoteliais com expressão de moléculas de adesão, secreção de citocinas e prostaciclina. Portanto, com indução de um fenótipo pró-adesão e pró-inflamatório.²⁹ A alta afinidade do complexo imune anticorpo antifosfolípide/ β 2 glicoproteína I por fosfolípidos de membrana parece ser o ponto crítico na patogênese da SAF.³⁶ Outra possibilidade patogênica aventada é que o AAF leva a alterações das vias de coagulação sanguínea, tendo como alvos proteínas anticoagulantes como exemplificado pelo complexo proteína C - proteína S, proteína C ativada, protrombinase e anexina V, determinando importante distúrbio da hemostasia.⁴

Tem sido implicada na patogênese da SAF oxidantes do endotélio vascular como LDL

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 5, n. 1, p. 12-17, 2003

* Professor Titular da Disciplina de Reumatologia - CCMB/PUC - SP.

oxidada, a qual uma vez fagocitada por macrófagos, leva à ativação macrofágica e conseqüente lesão vascular e trombose.³ Auto-anticorpos anti-LDL oxidada e ACL ocorrem em associação e apresentam reação cruzada.²³

A ligação de AAF a células em apoptose depende de $\beta 2$ glicoproteína I.³⁴ Dessa forma, alguma perturbação da membrana celular e a presença de sítios expostos contendo fosfolípidos e $\beta 2$ glicoproteína I são necessários para que ocorra a interação AAF e endotélio.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A SAF pode ser dividida em duas formas de apresentação clínica: uma forma primária que ocorre em pacientes sem evidência clínica de outra doença auto-imune e uma forma secundária que ocorre em associação com doença auto-imune, particularmente o LES.

Em 1998, durante o 8º Simpósio Internacional sobre SAF realizado em Sapporo, Japão, critérios preliminares para classificação e diagnóstico da SAF foram discutidos, elaborados e estão descritos na tabela 1.

Síndrome do anticorpo antifosfolípide definida será considerada se, no mínimo, um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais estiverem presentes.

Critérios Clínicos

1. Trombose vascular

Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão. Trombose deve ser confirmada por imagem, Doppler ou histopatologia com exceção da trombose venosa superficial. Para confirmação histopatológica, trombose deve estar presente sem significante inflamação na parede do vaso.

2. Morbidade gestacional

- (a) Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto morfologicamente normal ao redor da décima semana de gestação, com morfologia fetal normal documentada pelo ultra-som ou pelo exame direto do feto
ou
- (b) Um ou mais nascimentos prematuros de um neonato morfologicamente normal ao redor da 34ª semana de gestação por motivo de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia ou insuficiência placentária grave
ou
- (c) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados, anteriores à décima semana de gestação com a exclusão de anormalidades hormonais ou anatômicas maternas e causa cromossômica materna ou paterna.

Critérios Laboratoriais

- 1. Anticorpo anticardiolipina da classe IgG ou IgM no soro, presente em título médio ou alto, em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de seis semanas entre as determinações e detectadas por ensaio imunoenzimático padronizado para anticorpo anticardiolipina $\beta 2$ glicoproteína I-dependente.
- 2. Anticoagulante lúpico presente no plasma em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de seis semanas entre as determinações e detectadas de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (Subcomitê científico em anticoagulante lúpico e anticorpos dependentes de fosfolípidos).

Tabela 1. Critérios preliminares para classificação de Síndrome Antifosfolípide definida (WILSON, W.A. et al., 1999).³⁹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SAF se expressa por um amplo espectro de manifestações clínicas. Todo órgão e vaso de qualquer tamanho - pequeno, médio ou grande calibre - pode ser acometido nesta afecção.

PELE

Várias manifestações cutâneas foram descritas na SAF e incluem, entre outras, *livedo reticularis* associado com ACL em 80% dos pacientes¹⁹, úlcera e gangrena cutânea, vasculite necrotizante cutânea, nódulo subcutâneo, vasculite digital, vasculite livedoide e manchas eritematosas.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

AVC é a manifestação do SNC mais comum em pacientes com SAF. O ACL tem sido encontrado em até 6,8% de todos os pacientes com AVC.³⁰ Em pacientes com menos de 50 anos esse porcentual chega a 46%.¹¹ A síndrome de Sneddon caracteriza-se por *livedo reticularis*, hipertensão arterial e trombose cerebral associados ao AAF em pacientes jovens.¹³

Uma rara trombose cerebral associada à SAF é a trombose de seio venoso sagital. Cefaléia, enxaqueca, coréia, convulsões, disfunções cognitivas e demência como manifestações da SAF são ainda controversas, porém, a presença dessas manifestações em pacientes jovens com ACL positivo deve levar em consideração a possibilidade do diagnóstico de SAF.

A SAF é um diagnóstico diferencial importante da esclerose múltipla e deve ser pesquisado AAF em todos os pacientes com suspeita dessa doença. Perda súbita visual ou auditiva foram descritas como manifestações da SAF.^{12,31}

CARDIOVASCULAR

Manifestações cardíacas compreendem valvopatia, coronariopatia, cardiomiopatia e trombo intracardíaco. Em relação à doença valvar, a associação entre valvopatia e presença de ACL é controversa. A associação da valvopatia e ACL tem sido descrita em até 48% dos pacientes com LES e ACL positivo comparado a 21% dos

pacientes sem ACL.²²

Estudo por nós realizado² e outros estudos^{9,21,24} não têm confirmado essa associação entre ACL e valvopatia. A prevalência de ACL em pacientes com infarto de miocárdio é de 5% e 15%.¹ Pacientes com IAM e idade inferior a 45 anos, principalmente aqueles com história prévia de trombose venosa, arterial, morbidade ou mortalidade gestacional - como abortamentos ou morte fetal - devem ter, obrigatoriamente, investigada a possibilidade de SAF. A presença de anticorpo anti-LDL oxidada é considerada um marcador de aterosclerose.⁴⁰ O ACL tem sido associado ao anti-LDL oxidada e, certamente, a presença desses anticorpos aumentam o risco de IAM.³⁵

A frequência de eventos trombóticos arteriais e/ou venosos em pacientes com anticorpos antifosfolípides é de, aproximadamente, 30%.²⁶

Anticorpo antifosfolípide não deve ser interpretado como único fator predisponente à trombose nesses pacientes. Assim, fatores de risco tradicionais para trombose como terapia de reposição hormonal, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemias, procedimentos cirúrgicos, tabagismo, homocisteinemia e outros devem também ser considerados.

Tromboses venosas atingem as veias das pernas, mas também veia cava inferior, hepática, renal, axilares e oculares.

Tromboses arteriais acometem artérias periféricas, mas também intracranianas, coronárias, mesentéricas e retinianas.

RENAL

As manifestações renais incluem trombose de capilares glomerulares, microangiopatia trombótica, necrose da cortical renal, trombose ou estenose de artéria renal e trombose de veia renal.

Hipertensão arterial renovascular com estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona está presente em mais de 70% dos pacientes com SAF e acometimento renal.⁷

PULMONAR

Embolia pulmonar é a manifestação pulmonar mais comum na SAF e ocorre em, aproximadamente, 30% dos pacientes.⁶ A recorrência

da embolia pulmonar pode levar à hipertensão pulmonar tromboembólica.

HEMATOLÓGICA

A mais freqüente manifestação clínica hematológica da SAF é a trombocitopenia. Está presente em 25% dos pacientes variando entre 50 e 100 mil plaquetas/mm.^{3 14} Acredita-se ser a plaquetopenia de corrente e de auto-anticorpos antiplaquetas dirigidos contra glicoproteínas da membrana plaquetária.²⁰ A plaquetopenia da SAF pode estar associada à anemia hemolítica Coombs direto positivo constituindo a síndrome de Evans.

OBSTÉTRICA

A gravidez é um estado de hipercoagulação. Mulheres jovens com SAF, em conseqüência, apresentam um aumentado risco de trombose se medidas profiláticas e de anticoagulação não forem instituídas.

A SAF está associada com morbidade gestacional precoce e tardia e com perda fetal. Perdas fetais ocorrem por abortamento, morte intra-uterina, natimorto ou morte neonatal. Morbidade gestacional resulta de insuficiência placentária aguda ou crônica.

A falência gestacional precoce decorre de falha de desenvolvimento do trofoblasto e incapacidade de estabelecer uma circulação fetoplacentária efetiva.

Complicações gestacionais tardias decorrem de lesão da vasculatura útero-placentária.³⁷

Estudo histopatológico de placentas obtidas de pacientes com SAF mostraram infarto e trombose de vasos útero-placentários.¹⁵

A maior parte dos eventos trombóticos em pacientes com SAF ocorrem relacionados à gestação ou pelo uso de contraceptivos orais. Uma das manifestações obstétricas mais consistentes são as perdas fetais recorrentes tipicamente no primeiro trimestre da gestação.²⁷

A probabilidade de perda fetal em pacientes com SAF é de 50% a 75%.³² O risco de perda fetal está diretamente relacionado com o título de auto-anticorpos anticardiolipina, particularmente, IgG.²⁵

Em gestações que não são interrompidas por abortamento, há uma alta incidência de retardo de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta ou parto prematuro. A associação com

pré-eclâmpsia não é conclusiva.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE CATASTRÓFICA (SAC)

Trata-se de uma apresentação catastrófica da SAF com envolvimento de múltiplos órgãos mimetizando a púrpura trombocitopênica trombótica e coagulação intravascular disseminada.³⁸ São fatores desencadeantes infecções, procedimentos cirúrgicos, gravidez e drogas. Entre eles, merecem destaque os contraceptivos orais.

Apesar de tratamento agressivo, a taxa de mortalidade é de 50%.⁸ O tratamento indicado nessa “tempestade trombótica” é anticoagulação intravenosa com heparina, imunoglobulina em altas doses IV e plasmaferese.

Infecção após plasmaferese é comum nesses pacientes. Tem sido aventada a possibilidade de uso de agentes fibrinolíticos, estreptoquinase ou uroquinase nessa forma da SAF. O óbito segue-se à insuficiência cárdio-respiratória.

TRATAMENTO E PROFILAXIA

As decisões terapêuticas na SAF devem ser tomadas em relação às seguintes áreas: profilaxia, prevenção de posteriores tromboses, tratamento da microangiopatia trombótica aguda e conduta na gestante com AAF.

PROFILAXIA

Aspirina tem mostrado ser protetora de trombose em pacientes com SAF e perda fetal prévia.¹⁷ Antimaláricos como difosfato de cloroquina parecem ser protetores de trombose em pacientes com LES e SAF. Fatores de risco para trombose devem ser controlados.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE EVENTO TROMBÓTICO

Tratamento de trombose arterial ou venosa aguda deve ser com anticoagulação utilizando heparina 5.000 UI, duas vezes ao dia SC ou heparina de baixo peso molecular 5.000 UI ao dia SC e AAS 100 mg/dia VO.

Profilaxia da recorrência em tromboses venosas e arteriais com warfarin na dose inicial de

de 5 mg/dia VO e ajustar a dose para tratamento de anticoagulação de intensidade intermediária com INR (International Normalized Ratio) de 2,0 a 2,9 ou de alta intensidade com ajuste do INR acima de 3,0.²³ Descontinuação da anticoagulação oral parece associada com aumentado risco de trombose e morte nos primeiros seis meses após a descontinuação. Dessa forma, no momento está indicada anticoagulação oral prolongada ou mesmo por toda a vida em pacientes com síndrome antifosfolípide.²³

CONDUTA NA GESTANTE COM SAF

Atualmente, a Heparina é a droga de escolha, iniciando-se o tratamento após demonstração ultrassonográfica de feto vivo. A dose utilizada de Heparina (normal ou de baixo peso molecular) é 5.000 UI, duas vezes ao dia SC, associada com AAS 100 mg/dia VO, durante gestação e puerpério.⁵

Nas gestantes com história prévia de tromboembolismo, a dose de Heparina deve ser aumentada para 15.000 a 20.000 UI/dia.²³ Nas gestantes sem SAF e que não tiveram trombose e só têm ACL positivo, usar AAS 100 mg/dia VO na gestação e puerpério. Prednisona associada à aspirina resulta em aumento de prematuridade sem significativa redução na perda fetal.¹⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adler Y, Kinkelstein Y, Zandermann-Goddard G et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus* 1995;4:309-13.
2. Alves LJ, Hydalgo L, Rolim LF et al. Avaliação clínica e laboratorial da cardiopatia no Lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:79-83.
3. Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying membrane stress syndrome hypothesis. *Lupus* 1994;3:371-7.
4. Anglés-Cano E, Guillin MC. Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:573-86.
5. Aquino MA, Barros VIPVL, Kahhale S, Lucena AC, Zugaib M. Síndrome antifosfolípide e gestação: tratamento com heparina e aspirina em doses baixas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999;21:215-21.
6. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995;22:62-6.
7. Asherson RA, Noble GE, Hughes GRV. Hypertension, renal artery stenosis and the "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:1413-5.
8. Asherson RA, Piette JC. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: Acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies. A review of 31 patients. *Lupus* 1996;5:414-7.
9. Badaruiche JS. Estudo de alterações cardiovasculares através da ecocardiografia bidimensional em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Dissertação de Mestrado). Campinas: Universidade de Campinas, 2003: 140p.
10. Brandt JT, Triplett DA, Alving B et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
11. Brey RL, Hart RG, Sherman D et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-6.
12. Castanon C, Amigo MC, Banales JL et al. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995;102:256-62.
13. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid) Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:507-24.
14. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E. et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:194-6.
15. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829-34.
16. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.
17. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7.
18. Godoy JMP, Lúpino PL, Souza DRS et al. Prevalência de anticorpos anticardiolipina em doadores voluntários de banco de sangue. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1998;20:65-8.
19. Gibson GE, SU WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid antibodies and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-82.
20. Godeau B, Piette JC, Fromont P et al. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997;98:873-9.
21. Gonçalves CR. Estudo ecocardiográfico transtorácico e transesofágico em portadores de Lúpus eritematoso sistêmico (Tese de Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1995: 75p.
22. Kamashta MA, Cervera R, Asherson R. et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-4.
23. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
24. Li EK, Crozier IG, Milne, MJ, Nicholis MG, Cohen MG. Lack of association between anticardiolipin antibodies and heart valve disease in chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;336:504-6.

25. Linch A, Marlar R, Murphy J et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994;120:470-5.
26. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies, anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in nn-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-9.
27. MacLean M, Cumming G, McCall F et al. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:103-6.
28. Merkel PA, Chang YC, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical association of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996;101:576-83.
29. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G. Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:587-602.
30. Montalban J, Codina A, Ordi J et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:750-3.
31. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1998;25:589-92.
32. Perez MC, Wilson WA, Brown HL et al. Anti-cardiolipin antibodies in unselected pregnant women in relationship to fetal outcome. *J Perinatol* 1991;11:33-6.
33. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
34. Price BE, Rauch J, Shia MA et al. Antiphospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a 2 glycoprotein I- dependent manner. *J Immunol* 1996;157:2201-8.
35. Puurunen M, Manttari M, Manninen V. et al. Antibodies to oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994;154:2605-6.
36. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002;90:29-37.
37. Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta M.A. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:643-59.
38. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000;65:154-9.
39. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report on an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
40. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.