

Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica da:

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), também conhecida por síndrome de Hughes, é uma doença caracterizada por níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos (AFL) associados a trombozes ou perdas gestacionais recorrentes⁽¹⁾. Estes anticorpos podem ser induzidos por diversas patologias, entre elas as infecciosas e as auto-imunes nem sempre estão acompanhadas por sintomatologia típica. Anticorpos AFL podem ser encontrados em até 5% da população jovem saudável. Sua prevalência se eleva com a idade, sendo mais alta nos idosos portadores de doenças crônicas⁽⁴⁾.

A SAF pode ser classificada em primária ou secundária, de acordo com a ausência ou a presença de outras doenças auto-imunes. A SAF primária é mais comum em mulheres, numa proporção de 5:1. Nas crianças a SAF, geralmente, é secundária ao lúpus eritematoso sistêmico^(1,3).

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Para classificarmos um paciente como portador de SAF é necessário preencher ao menos um critério clínico e um laboratorial. Apesar da existência de outros sintomas, somente consideramos como critérios clínicos para o diagnóstico: trombose vascular e morbidade gestacional. A trombose vascular pode ser em território arterial, venoso ou de pequenos vasos em qualquer local. Este diagnóstico deverá ser confirmado por ultra-sonografia com doppler ou histopatologia, mostrando ausência de inflamação na parede vascular. Quadros de trombose venosa superficial não serão considerados.

Quanto à morbidade gestacional, devemos considerar o diagnóstico de SAF após uma ou mais perdas fetais com feto morfológicamente normal acima da décima semana de gestação, um ou mais partos prematuros devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária ou, ainda, nos casos de três ou mais abortos espontâneos consecutivos com menos de dez semanas de gestação.

Laboratorialmente consideramos o diagnóstico de SAF nos pacientes com positividade para anticorpo anti-

Laura de Brito Souto

Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - FMO (HSPE-FMO).

Ludmila Daolio

Médica. Aluna do Curso de Especialização (E2) do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.

Wiliam Habib Chahade

Diretor técnico do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.

cardiolipina (ACL) isotipos IgG ou IgM, anticoagulante lúpico ou anti- β 2 glicoproteína I (β 2GPI) IgM ou IgG. Os valores destes exames deverão ser confirmados após um intervalo mínimo de 12 semanas. São consideradas positivas as dosagens do anticorpo ACL IgG ou IgM em títulos médios ou altos, ou seja, acima de 40 GPL ou MPL, quando realizados por ELISA. A medida do anticoagulante lúpico deverá ser postergada caso o paciente esteja em uso de anticoagulação oral. A presença de anti- β 2GPI é bastante específica para o diagnóstico de SAF, sendo o único teste positivo em 3% a 10% dos pacientes. Miyakis et. al. (2006) sugerem que eventos separados da dosagem dos AFL por mais de cinco anos ou por menos de 12 semanas não deveriam ser classificados como critério para SAF⁽³⁾.

Outros anticorpos podem estar presentes nos portadores de SAF, embora não sejam considerados para seu diagnóstico. São eles: os isotipos IgA dos anticorpos anti- β 2GPI ou ACL, antiprotrombina, antifosfatidilacetilcolina, antifosfatidilserina e anticomplexo fosfatidilserina/protrombina. Os anticorpos ACL IgA se correlacionam com vasculite, úlceras cutâneas e trombocitopenia⁽³⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os eventos trombóticos podem ocorrer em vasos de qualquer calibre. No território venoso os vasos mais acometidos são os dos membros inferiores, algumas vezes acompanhados por êmbolos pulmonares. A recorrência

pode acontecer mesmo após anos do primeiro episódio, no mesmo local ou em locais distintos, tendendo a acometer o mesmo tipo de vaso.

As artérias intracerebrais são os locais mais frequentemente acometidos no território arterial, levando a eventos isquêmicos. Outros locais como retina, coronárias, mesentéricas e braquiais também podem ser sede de trombose e a apresentação clínica irá variar de acordo com o local envolvido.

Dos pacientes com SAF, 30% a 50% apresentam anormalidades nas válvulas cardíacas, sendo a mais comum o espessamento valvular. As válvulas mais acometidas são a mitral e a aórtica, podendo ser encontradas vegetações, estenoses ou regurgitamentos. O regurgitamento mitral ocorre em 25% e a insuficiência aórtica em 6% a 10% dos pacientes^(1,3).

As complicações neurológicas mais freqüentes da SAF são os acidentes isquêmicos transitórios e os acidentes vasculares cerebrais. Estes são a manifestação inicial da SAF em 7% e 13% dos pacientes, respectivamente⁽⁷⁾. Nestes casos sugere-se a realização de um ecocardiograma, já que êmbolos provenientes de vegetações localizadas nas válvulas cardíacas podem ser os responsáveis pela isquemia. Múltiplos infartos cerebrais podem levar a crises convulsivas ou a um quadro demencial. Os anticorpos AFL se correlacionam com incapacidade física e disfunção cognitiva no idoso e a presença do anticoagulante lúpico é um fator de risco para demência^(1,3).

A interação entre os anticorpos AFL e o tecido cerebral e a deposição de imunocomplexos no cérebro e nos vasos da medula pode resultar em mielopatia transversa, coréia, síndrome de Guillain-Barré, psicose e enxaqueca. Estas manifestações não parecem relacionadas à trombose⁽³⁾.

O envolvimento cutâneo é a primeira manifestação da SAF em 41% dos pacientes, sendo a lesão mais freqüente o livedo reticular⁽⁴⁾. Este se apresenta de forma persistente, como uma lesão reticular ou mosqueada de coloração violácea, vermelha ou azulada. É irreversível com o reaquecimento e costuma envolver o tronco, braços ou pernas. Esta manifestação não é específica de SAF já que está presente em diversas outras patologias como doenças do tecido conjuntivo, sepse, vasculites, embolia por colesterol, hiperoxalúria e síndrome de Sneddon. O livedo é mais comum no sexo feminino e na associação de SAF com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Existe correlação da sua presença com tromboes arteriais^(1,3).

Outras manifestações cutâneas incluem: ulcerações,

lesões pseudovasculíticas, gangrena digital, flebite superficial, lesões atróficas malignas papulosas-símile, hemorragia ungueal em "lasca" e anetoderma, uma área circunscrita de perda de tecido elástico da derme. Dos pacientes com manifestações cutâneas 40% sofrerão eventos trombóticos sistêmicos⁽⁴⁾.

O rim também pode estar acometido. Podemos encontrar isquemia renal crônica e uma microangiopatia trombótica, envolvendo arteríolas e capilares glomerulares^(1,3).

A trombocitopenia, considerada quanto a contagem plaquetária, encontra-se abaixo de 100.000/ μ l em duas ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo, está presente em um terço dos pacientes, raramente cursando com hemorragia. Embora seja comum, é sempre necessário excluir condições que possam levar a este achado, como LES, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome HELLP e trombocitopenia induzida pela heparina. Dos pacientes, 10% a 20% têm teste de Coombs positivo, porém a presença de anemia hemolítica é incomum. A associação de anemia hemolítica com trombocitopenia é chamada de síndrome de Evans^(1,3).

Perdas gestacionais, parto prematuro e sofrimento fetal por infartos placentários são complicações obstétricas comuns nas mulheres com SAF. Embora as complicações possam ocorrer em qualquer momento, são mais comuns no terceiro trimestre da gestação. Perdas gestacionais ocorrem em 85% das pacientes com anticoagulante lúpico positivo e em mais de 50% das mulheres com ACL IgG em títulos médios e história prévia de pelo menos uma morte fetal. Títulos baixos de ACL IgG e as subclasses IgM e IgA não costumam associar-se a complicações gestacionais^(1,3).

A SAF catastrófica é definida pela ocorrência de trombose em múltiplos órgãos ocorrendo de forma concomitante ou em um curto período de tempo, associada a testes positivos para AL ou anticorpo ACL. Menos de 1% dos pacientes com SAF desenvolve esta grave complicação, que apresenta mortalidade de 50%⁽²⁾. Embora incomum, esta pode ser a primeira manifestação da SAF.

Em um pouco mais da metade dos casos é possível determinar o fator desencadeante, porém 45% dos pacientes permanecem sem etiologia definida mesmo após investigação. A principal causa identificável é a presença de infecção. Traumas e procedimentos cirúrgicos de qualquer porte são identificados em 14% das SAF catastróficas e se advoga uma excessiva produção de citocinas como mecanismo precipitante. Outros fatores iden-

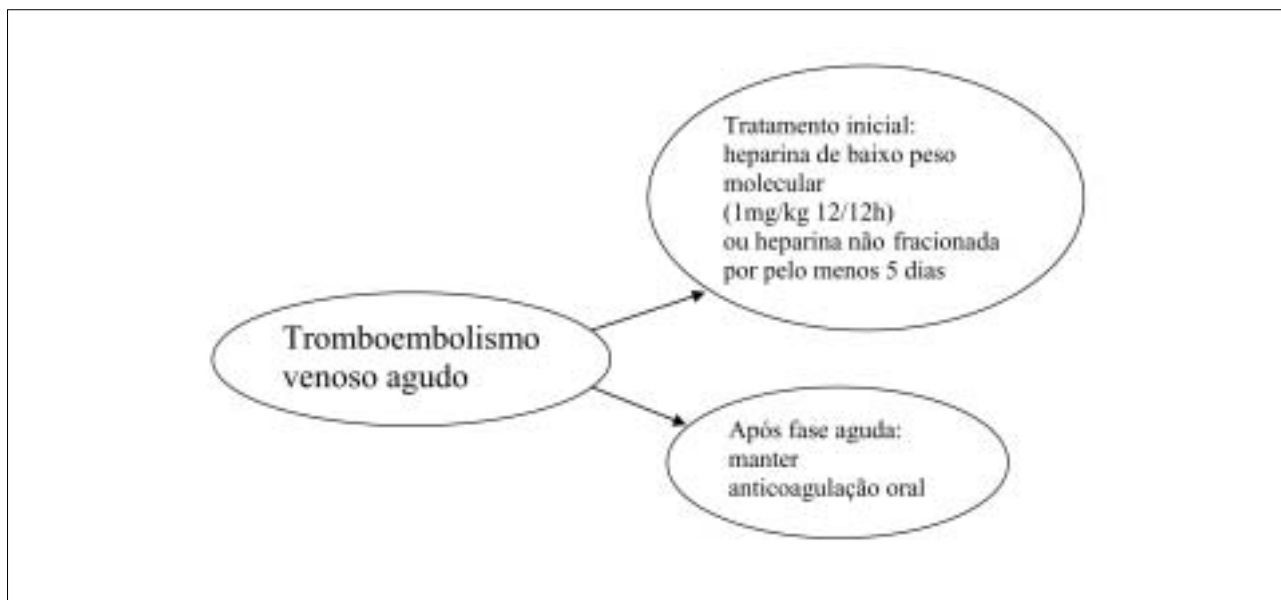


Figura 1 - Tratamento do tromboembolismo agudo.

tificados são: problemas com a anticoagulação, presença de neoplasias, atividade lúpica e complicações obstétricas.

Os principais órgãos envolvidos são: cérebro, coração, pulmões, intestinos e rins. A microangiopatia trombótica leva a disfunção orgânica e os sintomas apresentados pelo pacientes irão variar de acordo com os locais afetados, a extensão da trombose e a intensidade da resposta inflamatória sistêmica decorrente da liberação de citocinas⁽²⁾. Complicações trombóticas intra-abdominais são comuns, havendo comprometimento renal em até 79% dos casos. Considera-se o acometimento renal quando há aumento de no mínimo 50% nos níveis séricos de creatinina, hipertensão grave (níveis pressóricos acima de 180/100) ou proteinúria. A dispnéia aponta a possibilidade de envolvimento pulmonar, principalmente por síndrome da angústia respiratória do adulto ou embolia pulmonar. Manifestações cutâneas ocorrem em 66% dos pacientes. A encefalopatia pode ser explicada pela doença oclusiva de pequenos vasos cerebrais.

Fatores de risco relacionados a tromboembolismos, como repouso prolongado no leito, dislipidemias, síndrome nefrótica, diabetes e obesidade, não parecem ter relação com a síndrome de Asherson, assim como a presença de coagulopatias hereditárias não aumenta sua incidência⁽²⁾. Os principais diagnósticos diferenciais da SAF catastrófica são: PTT, CIVD, trombocitopenia induzida pela heparina, síndrome hemolítico-urêmica e síndrome HELLP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diante de um paciente com tromboembolismos inexplicáveis, devemos considerar no diagnóstico diferencial diversas doenças que cursam com esta sintomatologia.

Nos pacientes que apresentam tromboembolismos venosos inexplicados devem ser investigados: fator V de Leiden, deficiência de proteínas C e S, deficiência de antitrombina III, período próximo ao parto, síndrome nefrótica, uso de anticoncepcionais orais, malignidade, síndrome de Behçet, hemoglobinúria paroxística noturna e trombose induzida por heparina. Já naqueles que apresentam tromboembolismos arteriais de repetição se deve pensar em aterosclerose, vasculites, deficiência de proteína C e S e deficiência de antitrombina III.

TRATAMENTO

O tratamento da SAF é feito com anticoagulação oral prolongada, visando na maioria dos casos manutenção do RNI entre 2,0 e 3,0. Isto reduz em 75% a chance de novos eventos trombóticos, mantendo um baixo risco de sangramento⁽¹⁾. Doses maiores desta medicação, além de aumentarem o risco de sangramento, não trazem benefício terapêutico. Naqueles que suspendem a medicação por algum motivo, a maior incidência de trombose ocorre durante os primeiros seis meses após a retirada do fármaco anticoagulante.

Ao iniciarmos o tratamento da SAF, é indispensável

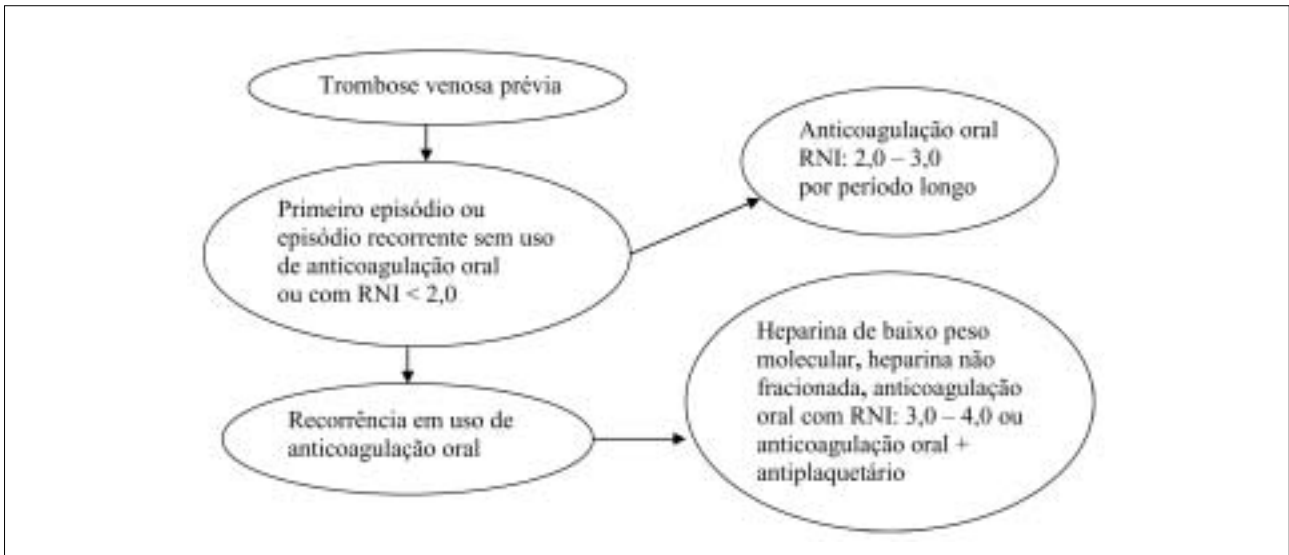


Figura 2 - Tratamento do paciente com trombose venosa prévia.

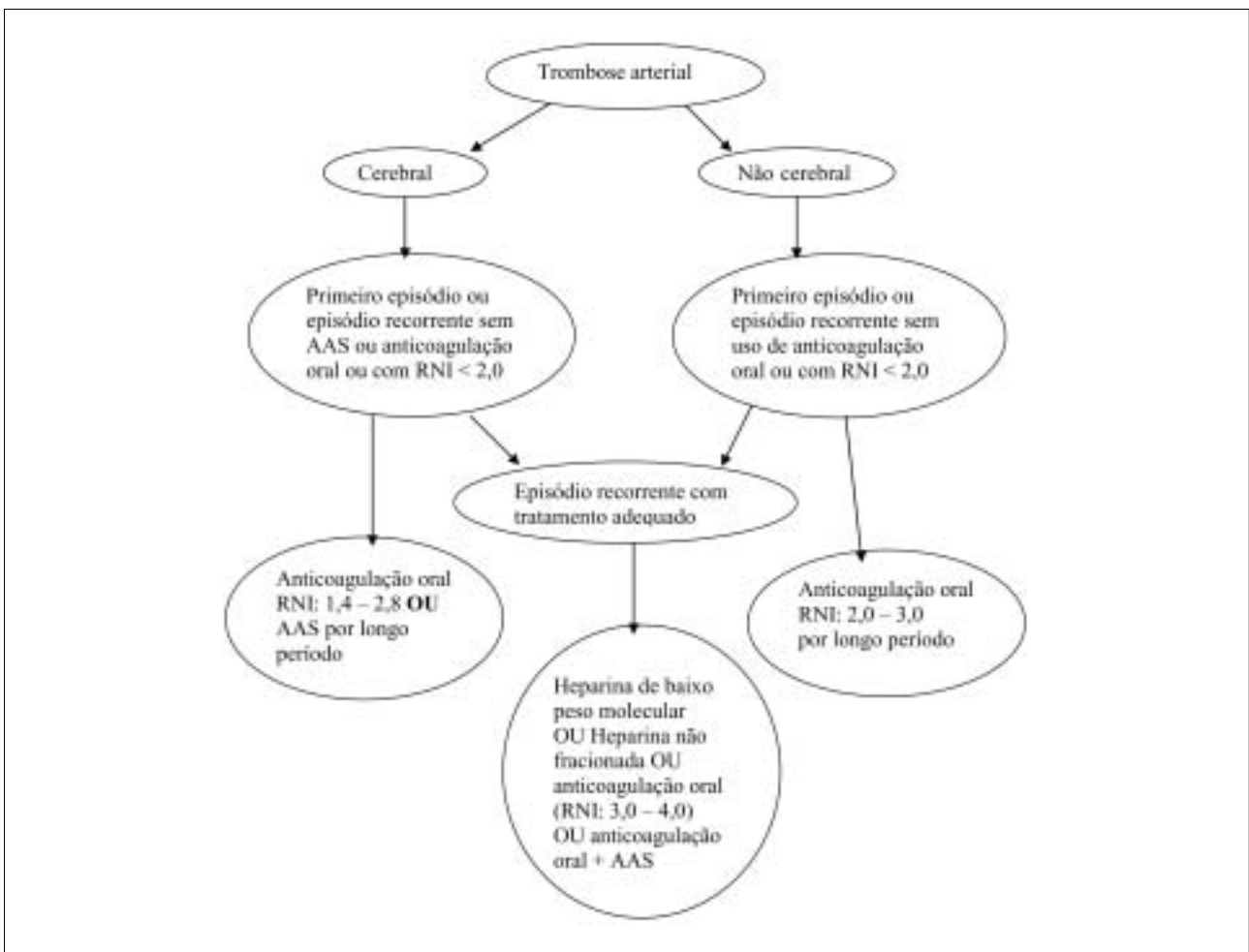


Figura 3 - Tratamento da trombose arterial

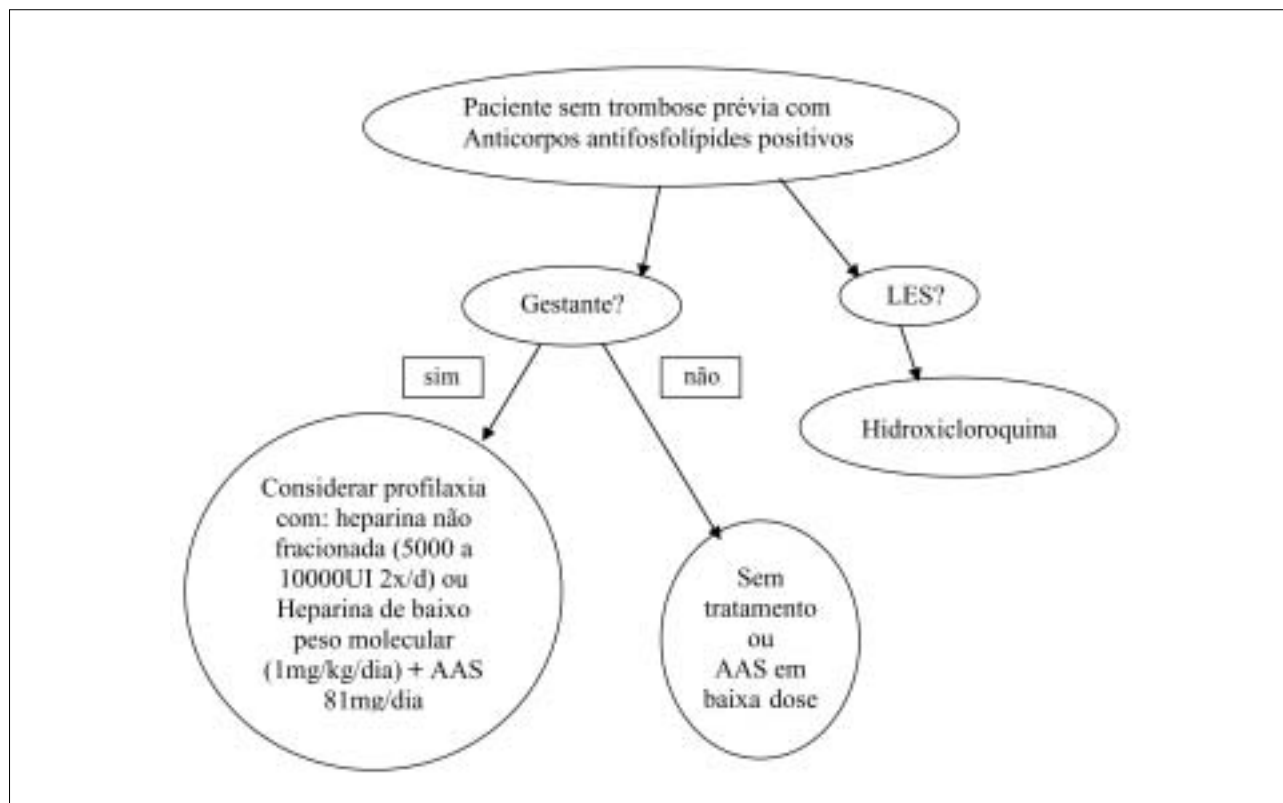


Figura 4 - Tratamento do paciente sem trombose prévia.

orientar e motivar o paciente quanto ao tratamento concomitante das comorbidades, como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes. Recomenda-se suspender o tabagismo e o uso de qualquer anticoncepcional que contenha estrogênio. Durante situações de alto risco para trombose, como longas viagens de avião ou cirurgias, orienta-se profilaxia com heparina subcutânea.

A trombose venosa aguda é a manifestação inicial mais comum da SAF e seu tratamento é realizado com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada por pelo menos cinco dias, acompanhada por anticoagulação oral que será mantida por período longo. Mesmo com doses adequadas existe recorrência de 3% a 24% ao ano^(7,10).

Diante do paciente com história de pelo menos um evento trombótico em território venoso, a anticoagulação oral, visando um RNI entre 2,0 e 3,0, estará indicada após o primeiro episódio ou após um episódio recorrente no qual a anticoagulação não tenha atingido níveis adequados. Caso a recorrência tenha acontecido em uso de anticoagulação adequada, um tratamento mais intensivo pode ser realizado com heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, anticoagulação oral

para manter RNI entre 3,0 e 4,0 ou anticoagulação associada com antiplaquetário.

Após o primeiro episódio trombótico em território cerebral ou na recorrência do mesmo sem ácido acetilsalicílico (AAS) ou anticoagulação oral com RNI menor que 2,0, sugere-se manter anticoagulação oral, visando RNI entre 1,4 e 2,8 ou AAS. O estudo APASS (2004) concluiu com base em seus dados que se pode iniciar este tratamento para paciente com um episódio prévio de acidente vascular cerebral com um único teste positivo para anticorpos AFL⁽⁸⁾. Se a trombose arterial ocorrer nestas mesmas situações, porém em território não cerebral, preconiza-se anticoagulação oral por longo período, mantendo RNI entre 2,0 e 3,0. Caso haja recorrência apesar da terapia adequada é necessário modificar o plano terapêutico, utilizando anticoagulação oral intensiva, heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou anticoagulação oral associada com antiplaquetário.

Existem controvérsias quanto à necessidade de tratamento profilático para os pacientes antifosfolípides positivos que nunca tenham apresentado trombose. A utilização de AAS em baixas doses não parece proteger contra trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

A hidroxicloroquina pode ser protetora nos pacientes lúpicos com antifosfolípidos positivos por um possível efeito antitrombótico. Nas gestantes sem história prévia de morbidade gestacional alguns autores preconizam o uso de AAS em baixas doses. Se houver perdas gestacionais prévias, pode-se considerar profilaxia com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular em associação com AAS. A profilaxia durante a gestação deve ser iniciada após documentação da viabilidade intra-uterina, persistindo até o final do terceiro trimestre⁽⁶⁾.

A profilaxia da SAF catastrófica é necessária em todos os pacientes com SAF, já que é impossível prever sua ocorrência. As infecções devem ser tratadas de forma imediata. Heparina subcutânea é indicada nas primeiras seis semanas de puerpério. Existe indicação de anticoagulação parenteral para todos os procedimentos cirúrgicos, mesmo os de pequeno porte⁽²⁾. Persiste controvérsia sobre a utilização de anticoagulação parenteral durante a atividade lúpica devido à baixa incidência de SAF catastrófica nestes pacientes.

Após o diagnóstico de SAF catastrófica o tratamento agressivo do fator desencadeante é de suma importância para a melhora do quadro. O tratamento específico de primeira linha envolve a utilização de heparina endovenosa por sete a dez dias, seguida por anticoagulação oral, visando manter RNI maior que 3,0. Corticosteróides por no mínimo três dias e continuados, de acordo com a resposta do paciente, são indicados para reduzir a liberação de citocinas devido à necrose tecidual.

A plasmaférese remove anticorpos antifosfolípidos e citocinas, promovendo um melhor prognóstico para o paciente. A utilização de ciclofosfamida pode ser útil na prevenção do rebote de antifosfolípidos que pode ocorrer após a plasmaférese. Gama globulina endovenosa pode ser utilizada na trombocitopenia grave, promovendo a redução da síntese de citocinas e aumentando o catabolismo das citocinas circulantes. Outras medicações, como a prostaciclina e agentes fibrinolíticos, foram usadas de forma anedotal para SAF catastrófica com resposta favorável^(2,7).

Durante o acompanhamento destes pacientes se

deve dar especial atenção ao controle periódico do RNI, já que está sujeito a grande variabilidade. A principal causa de variação é o uso concomitante de outras medicações. Outras causas são: presença de anticorpos antifosfolípidos com atividade antiprotrombina e diferenças laboratoriais. Nestes casos o uso de heparina de baixo peso molecular pode facilitar o controle da anticoagulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harris EN, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. In: Hochberg, M et al. Rheumatology. 3rd ed, New York, Mosby, 2003. p.1445-53.
- Borba EF, Bonfá E, Asherson RA. Desvendando a Síndrome Antifosfolípide Catastrófica (Síndrome de Asherson). Rev Bras Reumatol, 45 (6): 374-81, 2005.
- Miyakis S et al. International consensus statement on the update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 4:295 -306, 2006..
- Kriseman, YL. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. J Am Acad Dermatol, 57:112-5, 2007.
- Asherson RA; Cervera R; de Groot PG; Erkan D; Boffa MC; Piette JC; Khamashta MA; Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus, 12(7):530-4, 2003.
- Tincani A; Branch W; Levy RA; Piette JC; Carp H; Rai RS; Khamashta M; Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. Lupus, 12(7):524-9, 2003.
- Tenedios F; Erkan D; Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome, Lupus, 14(9):691-6, 2005.
- Levine SR; Brey RL; Tilley BC; Thompson JL; Sacco RL; Sciacca RR; Murphy A; Lu Y; Costigan TM; Rhine C; Levin B; Triplett DA; Mohr JP. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA, 291(5):576-84, 2004.
- Cervera R; Piette JC; Font J; Khamashta MA; Shoenfeld Y; Camps MT; Jacobsen S; Lakos G; Tincani A; Kontopoulou-Griva I; Galeazzi M; Meroni PL; Derksen RH; de Groot PG; Gromnica-Ihle E; Baleva M; Mosca M; Bombardieri S; Houssiau F; Gris JC; Quéré I; Hachulla E; Vasconcelos C; Roch B; Fernández-Nebro A; Boffa MC; Hughes GR; Ingelmo M. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum, 46(4):1019-27, 2002.
- Finazzi G; Marchioli R; Brancaccio V; Schinco P; Wisloff F; Musial J; Baudo F; Berrettini M; Testa S; D'Angelo A; Tognoni G; Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost, 3(5):848-53, 2005.
- Crowther MA; Ginsberg JS; Julian J; Denburg J; Hirsh J; Douketis J; Laskin C; Fortin P; Anderson D; Kearon C; Clarke A; Geerts W; Forgie M; Green D; Costantini L; Yacura W; Wilson S; Gent M; Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med, 349(12):1133-8, 2003.