

# Síndrome Antifosfolipídico: Uma Análise Retrospectiva

E. Germano\*, I. Patrício\*, M. Agundez\*, F. Silva\*, D. Silva\*, J. Fortuna\*, D. Portelinho\*, A. Figueiredo\*\*

## Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de 25 doentes, seguidos na consulta de Doenças Auto-Imunes de um Serviço de Medicina Interna com Síndrome Antifosfolipídico (SAAF), diagnosticados com base nos critérios de diagnóstico de SAAF do "American College of Rheumatology" (ACR), 2004. A maioria eram SAAF primários. Todos os doentes eram caucasianos, 13 do sexo masculino e 12 do sexo feminino. A idade média ao diagnóstico era 44.7 anos. O acidente vascular cerebral (AVC) foi a forma de apresentação em 48.0% e o tromboembolismo venoso em 36.0%. A propósito da avaliação destes casos os autores fazem uma revisão do tratamento das manifestações tromboembólicas do SAAF.

## Abstract

The authors present a retrospective study of 25 patients followed in an Internal Medicine Service consultation with Antiphospholipid Syndrome (APS), diagnosed based on criteria for APS of American College of Rheumatology (ACR), 2004. The majority were primary APS. All patients were caucasians, 13 male and 12 female. Mean age at onset of APS was 44.7 years. The presentation event was a stroke in 48.0% of patients and venous thromboembolism in 36.0%. The authors present a brief review of the treatment of thromboembolic manifestations of APS.

## INTRODUÇÃO

A síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos, descrita pela primeira vez por Hughes *et al* em 1983, é uma doença auto-imune caracterizada por fenómenos recorrentes de trombose arterial ou venosa, abortos de repetição e trombocitopenia, associados à evidência laboratorial de anticorpos antifosfolipídicos (AAF) <sup>(1,2)</sup>. Os AAF são um grupo heterogêneo de imunoglobulinas que incluem principalmente a anticardiolipina, o anticoagulante lúpico e a anti-β2-glicoproteína I.

Estão descritos outros quadros clínicos associados ao SAAF tais como *livedo reticularis*, anemia hemolítica, AAF associados a nefropatia ou valvulopatia (vegetações e/ou estenoses) <sup>(4)</sup>.

A SAAF catastrófica é uma manifestação rara e grave (com taxa de mortalidade de aproximadamente 50%) <sup>(4)</sup>, caracterizada por múltiplas oclusões vasculares envolvendo órgãos como os rins, pulmões e sistema nervoso central, que ocorrem num período inferior a uma semana <sup>(5)</sup>.

Quadro I - Critérios de diagnóstico do SAAF do "American College of Rheumatology" (ACR), 2004.

### Critérios Clínicos

#### Trombose vascular

- Pelo menos um episódio de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos; afectando qualquer tecido ou órgão.

#### Complicações gestacionais:

- Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal com 10 semanas ou mais semanas de gestação, ou;
- Um ou mais partos pré-termo de recém-nascidos morfologicamente normais com 34 ou menos semanas de gestação, devido a pré-eclampsia ou insuficiência placentária grave, ou;
- 3 ou mais abortos espontâneos consecutivos antes de 10 semanas de gestação, não associados a patologias hormonais ou anatómicas maternas.

### Critérios Laboratoriais

- Anticoagulante lúpico presente no plasma em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, detectado de acordo com as *Guidelines* da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase;
- Anticorpos anticardiolipina (isotipos IgG e/ou IgM) em título médio/alto (IgG ou IgM >40, ou > percentil 99), presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA;
- Anticorpo anti-β2-glicoproteína 1 (isotipos IgG e/ou IgM) título alto (> percentil 99), em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA.

É classificada em primária e secundária. Considera-se secundária quando associada a doenças auto-imunes (Lúpus eritematoso sistémico, Doença mista do tecido conjuntivo, Vasculites), Neoplasias (linfoma, leucemias), infecções (virais, bacterianas, parasitária) ou uso de drogas (fenitoína, quinidina, hidralazina, procainamida).

Os AAF são encontrados em aproximadamente 30-40% dos doentes com Lúpus eritematoso sis-

témico, mas destes apenas cerca de 10% têm SAAF <sup>(3)</sup>.

Habitualmente, o sexo feminino é o mais atingido podendo surgir em qualquer grupo etário.

Aproximadamente 70% dos eventos ocorre em território venoso e 30% em território arterial <sup>(2)</sup>.

De acordo com o "American College of Rheumatology" o diagnóstico de SAAF estabelece-se quando presente um critério clínico e um critério laboratorial (Quadro I).

\* Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), E.P.E.

\*\* Directora do Serviço de Medicina Interna do CHC

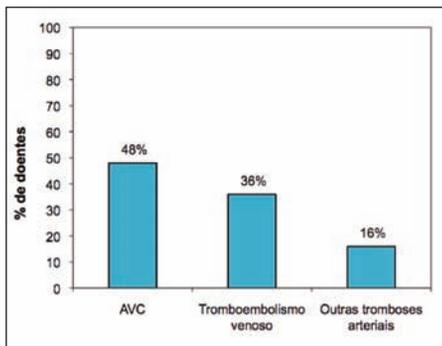


Figura 1 - Forma de apresentação.

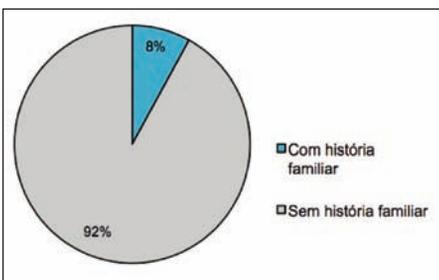


Figura 2 - História familiar de SAAF.

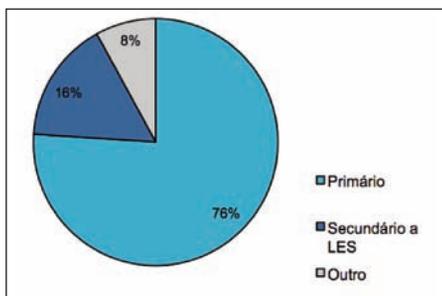


Figura 3 - Classificação do SAAF.

**OBJECTIVOS**

Caracterização da população portadora de SAAF acompanhada em consulta, terapêutica instituída e evolução clínica.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Estudo retrospectivo, por revisão de processos clínicos dos doentes com diagnóstico de SAAF, seguidos na consulta externa de Medicina Interna/Doenças auto-imunes do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra, entre Janeiro de 2005 e Abril de 2010. A população estudada foi avaliada tendo em conta as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, forma de apresentação, associação a doenças auto-

imunes e outras, parâmetros analíticos, evolução clínica e tratamento.

**RESULTADOS**

Dos 25 doentes identificados, 13 (52%) eram do sexo masculino e 12 (48%) do sexo feminino, todos caucasianos. A idade média na altura do diagnóstico foi de  $44.7 \pm 15.3$ . (idade mínima de 15 e máxima de 71 anos). A forma de apresentação foi o AVC em 48.0% dos doentes e

o tromboembolismo venoso em 36.0% (Figura 1). Nesta série de doentes, 8% tinham história familiar de SAAF (Figura 2).

Quanto à classificação 76% eram SAAF primários e 16% eram SAAF secundários (lúpus eritematoso sistémico) (Figura 3).

O estudo imunológico dos doentes revelou:

- Anticorpos anti-β2 glicoproteína IgM positivos em 44% dos doentes e IgG positivos em 40%;
- Anticorpos anticardiolipina IgM positivos em 16% e IgG positivos em 36%;
- Anticoagulante lúpico (realizado em 56% dos doentes) era positivo em 57,1% dos casos (Figura 4).

O estudo da coagulação mostrou aumento do tempo parcial de tromboplastina (APTT) em 25% e aumento do tempo protrombina (TP) em 5%. A trombocitopenia estava presente em 8% dos casos, ao diagnóstico (Figura 5).

Foi identificada, por ecocardiograma transtorácico, regurgitação mitral ligeira a moderada em 72,7% (Figura 6).

À data da realização deste estudo 76% dos doentes estavam a fazer anticoagulação oral, 12% anticoagulação e antiagregação, 4% antiagregação plaquetar e 4% dupla antiagregação. No decurso do seguimento destes casos registaram-se even-

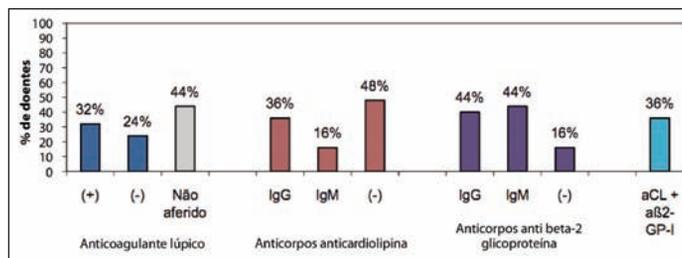


Figura 4 - Anticorpos.

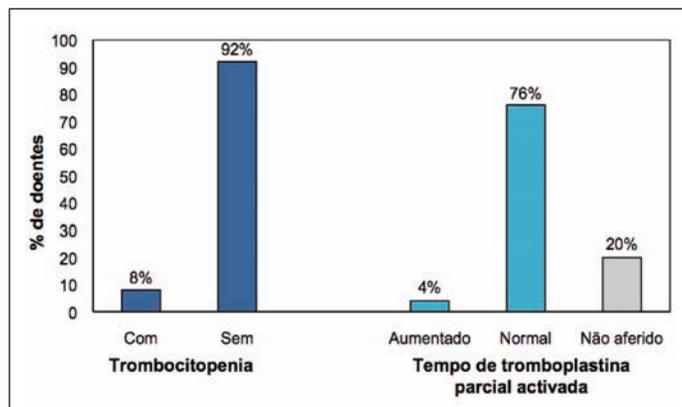


Figura 5 - Estudo da coagulação.

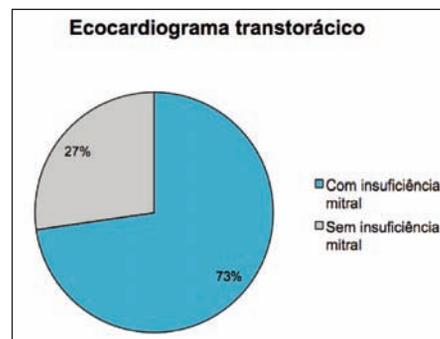


Figura 6 - Alterações ecocardiográficas.

tos trombóticos (Figuras 7 e 8) em quatro doentes (3 com SAAF primária e 1 com SAAF secundária a LES). Todos faziam anticoagulação com varfarina, associada à aspirina num dos casos.

**DISCUSSÃO**

A SAAF é a trombofilia adquirida mais comum, e contribui para um aumento na frequência de acidentes vasculares cerebrais e ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, especialmente em indivíduos jovens, bem como de abortos de repetição. A sua frequência na população em geral é desconhecida.

O tratamento consiste na administração de fármacos anticoagulantes, como a heparina, a var-

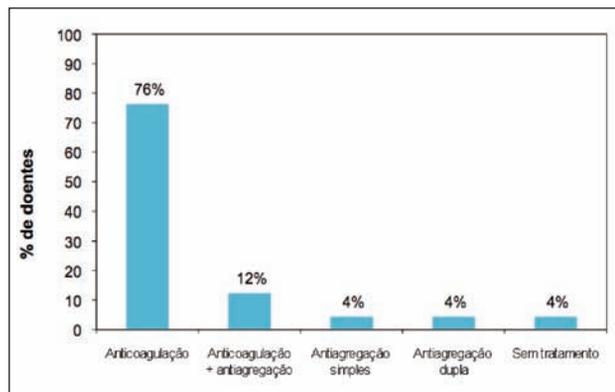


Figura 7 - Tratamento.

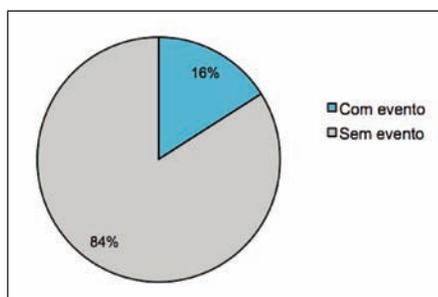


Figura 8 - Recorrência de eventos trombóticos.

farina e os agentes antiagregantes (aspirina e clopidogrel), com o propósito de prevenir eventos trombóticos.

Existem poucos estudos que avaliem a abordagem terapêutica em indivíduos com AAF persistentemente positivos e sem manifestações trombóticas, podendo estes ser alvo de tratamento como prevenção primária. Deve ser realizada uma estratificação individual do risco cardiovascular e, posterior decisão de acordo com a idade, factores de risco, doenças auto-imunes associadas e o perfil dos AAF<sup>(4,6)</sup>.

Os anticorpos anticardiolipina IgG estão relacionados com trombozes venosas recorrentes e os anticardiolipina IgM com abortos de repetição e com trombozes arteriais recorrentes. O anticoagulante lúpico (associado ao LES) está relacionado às trombozes arteriais recorrentes<sup>(7)</sup>.

Para a prevenção secundária a recomendação actual é o uso da anticoagulação oral (varfarina) por tempo indeterminado, após uma ponderação dos riscos e benefícios inerentes a esta terapêutica<sup>(4,8)</sup>.

O controlo da dose da varfarina a administrar deve fazer-se com regularidade, com determinação do Rácio Internacional Normalizado (INR). O valor

de INR a atingir nestes doentes foi alvo de várias investigações. Estudos prospectivos, controlados e randomizados mostraram que tanto a anticoagulação moderada (INR 2,0-3,0) quanto a mais intensiva (INR 3,0-4,0) foram similarmemente eficazes para prevenção de novos eventos tromboembólicos em pacientes com SAAF após a primeira trombose<sup>(9,10)</sup>. Nestes estudos,

os pacientes com eventos arteriais constituíram menos de metade da população avaliada, pelo que alguns especialistas recomendam anticoagulação mais intensiva para doentes com SAAF e trombose arterial<sup>(11)</sup>.

Os doentes com SAAF têm um elevado risco de recorrência de eventos trombóticos se ocorrer interrupção da terapêutica anticoagulante<sup>(4)</sup>.

A abordagem preconizada para os doentes com SAAF e eventos trombóticos recorrentes visa uma anticoagulação mais intensiva (INR 3-4), passando pela identificação e redução dos factores de risco e ajuste da dose da varfarina. São apontadas como possíveis medidas adicionais a associação de aspirina em dose baixa (100mg/dia), o uso da hidroxicroloquina e estatinas. Pode ser usada em alternativa a heparina de baixo peso molecular, associada ou não a aspirina, hidroxicroloquina ou estatinas<sup>(4)</sup>.

Nos casos de SAAF catastrófica uma elevada taxa de sobrevivência tem sido alcançada com o uso da combinação de anticoagulação intensiva, corticosteróides e imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese<sup>(4,12)</sup>. Nas situações de deterioração clínica são usados agentes imunossuppressores como a ciclofosfamida ou o rituximab<sup>(13)</sup>. O rituximab tem sido usado com sucesso no tratamento da SAAF catastrófica associada a trombocitopenia ou anemia hemolítica auto-imune<sup>(14)</sup>, no entanto, ainda não foi possível estabelecer os reais efeitos antitrombóticos do rituximab<sup>(4)</sup> dado que os doentes receberam previamente tratamento com anticoagulantes, em associação a diversos agentes imunossuppressores<sup>(4)</sup>.

O tratamento do SAAF durante a gravidez, inclui o uso de aspirina, heparina, prednisolona e imu-

noglobulinas<sup>(15,16)</sup>. Habitualmente utiliza-se heparina de baixo peso molecular e aspirina em baixa dose com bons resultados<sup>(4)</sup>.

A estratégia alternativa em situações críticas passa pelo uso de imunoglobulinas, ainda que a eficácia desta terapêutica não tenha sido comprovada em estudos controlados<sup>(4,17)</sup>.

## CONCLUSÕES

Da análise dos dados obtidos na realização deste estudo constatou-se que os eventos tromboembólicos arteriais cerebrais foram a forma de apresentação mais comum, considerando os autores ser consequência da maioria dos doentes provirem do Serviço de Neurologia.

Não se observou predominância no sexo feminino, o que poderá ser explicado pelo facto de haver um reduzido número de SAAF secundário a LES.

Verificou-se neste estudo uma percentagem significativa de eventos trombóticos recorrentes em doentes a fazer terapêutica anticoagulante. Não foi possível correlacionar estes eventos com registos que identificassem precário controlo da anticoagulação ou agravamento doutros factores de risco.

Da avaliação cardiovascular, salienta-se que foi identificado envolvimento da válvula mitral, dado concordante com a literatura consultada.

Suspeitar de SAAF sobretudo em doentes jovens que sofrem de um ou mais eventos tromboembólicos é mandatório. O diagnóstico atempado e a instituição precoce de terapêutica anticoagulante é crucial para evitar o desenvolvimento de novos eventos e redução da morbilidade e mortalidade associada. ■

### Correspondência:

Maria Eugénia Germano  
Centro Hospitalar de Coimbra, Hospital Geral  
Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo  
3041-853 Coimbra  
Tlm.: 967129789  
E-mail: eugenia.carreira1@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA

1. Walker, ID, Greaves, M, Preston, FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haema-*

- tol. 2001; 114: 512.
2. Jodi B. Segal M.D. Michael B, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a practice Guideline, *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146 (3): 211-222.
  3. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006; 64(1-2):57-9. [Medline].
  4. Erkan, Doruk, Lockshin D Michael. New Approaches for managing antiphospholipid syndrome. Review. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2009; vol 5, Nº 3.
  5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004- a review. *Autoimmun Rev*. 2005; 4: 48-54.
  6. Goldstein LB, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Circulation*. 2006; 113: 873-923.
  7. Luozada Jr. P, et al. Síndrome do anticorpo antifosfolípido. *Imunologia Clínica*. 1998; 31: 305-315, abr./jun.
  8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med*. 2002;162:1164-1169.
  9. Crowther MA, et al. Comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1133-1138.
  10. Finazzi G, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 848-853.
  11. George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52:115-25.
  12. Vora SK, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med*. 2006; 21: 144-159.
  13. Bayraktar UD, et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol*. 2007; 34: 346.
  14. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2006; 6: 98-103.
  15. Silveira PRM. Trombose Venosa Profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. *J Vasc Br*. 2002; 1 (1): 65-70.
  16. Riszatti EG, Franco RF. Tratamento do tromboembolismo venoso. *Simpósio Hemostasia e Trombose. Capítulo V*. 2003: 269-275.
  17. Branch DW, et al. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (Suppl 4): 133-138.