

**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE:
ESTUDO CONTEMPORÂNEO DE UM TEMA
RELACIONADO A DIVERSAS ESPECIALIDADES**

por

Renan Nolibos Bauer

Monografia apresentada ao Curso de Especialização
do Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II,
da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS),
como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Análises Clínicas.

Orientador: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva

Santa Maria, RS, Brasil

2005

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Monografia de Especialização

**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE:
ESTUDO CONTEMPORÂNEO DE UM TEMA
RELACIONADO A DIVERSAS ESPECIALIDADES**

elaborada por
Renan Nolibos Bauer

como requisito parcial para obtenção do grau de
Especialista em Análises Clínicas

COMISSÃO EXAMINADORA:

José Edson Paz da Silva, Dr.
(Presidente/Orientador)

Sandra Trevisan Beck, Dr. (UFSM).

Thissiane de Lima Gonçalves, Msc. (UFSM)

Santa Maria, 17 de junho de 2005.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho
aos meus pais, *Vilson e Elizabeth*,
à minha avó, *Maria Cândida*,
e à minha namorada, *Luciele*,
pelo amor, incentivo, carinho
e companheirismo dedicados a mim
em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois Ele nos dá paz, saúde, tranqüilidade e perseverança para que alcancemos nossos objetivos. Devemos- Lhe todas as nossas conquistas.

À Universidade Federal de Santa Maria , pela formação que me proporcionou.

Ao orientador Prof. Dr. José Edson Paz da Silva, não só pela orientação dada durante a elaboração deste trabalho, mas sobretudo pela amizade e paciência no período de pós-graduação.

Às professoras Sandra Beck e Thissiane Gonçalves, pelo auxílio dado sobre o tema e normatização desta monografia.

À Secretária do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFSM, Rosane, pela prestabilidade em todos os momentos.

Ao meu irmão Rodrigo, à cunhada Selecir, a Vinícius e Matheus pelo apoio e atenção demonstrados na elaboração deste trabalho.

Ao colega e professor Daltro Fiorin, pelos ensinamentos e pelo grande incentivo desde a minha graduação.

Aos colegas do Laboratório Clinilabor, que se organizaram para que eu pudesse me dedicar à pós-graduação.

À Pauline, Luciana, Fernanda e Caroline, que demonstraram companheirismo e dedicação durante o período de pesquisa para a elaboração desta monografia.

A todas as pessoas que colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Monografia de Especialização
Programa de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE: ESTUDO CONTEMPORÂNEO DE UM TEMA RELACIONADO A DIVERSAS ESPECIALIDADES

AUTOR: RENAN NOLIBOS BAUER

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA

Data: Santa Maria, 17 de junho de 2005.

A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é atualmente reconhecida como a principal causa de hipercoagulabilidade adquirida. A SAF pode ser dividida em duas categorias: SAF Primária (SAFP), a qual ocorre em pacientes sem evidência clínica de outra doença associada, e SAF Secundária (SAFS), que ocorre em associação com outras doenças. A principal patologia relacionada à SAFS é o Lúpus Eritematoso Sistêmico. Os pacientes com SAF apresentam trombose arterial ou venosa, podendo acometer qualquer vaso sanguíneo em diferentes locais do organismo. Desta forma, o diagnóstico da síndrome interessa a diversas especialidades. O diagnóstico da SAF requer a presença de, no mínimo, um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais. Os critérios laboratoriais baseiam-se na presença de dois anticorpos antifosfolípidos: os anticorpos anticardiolipina e o anticoagulante lúpico. O mecanismo pelo qual os pacientes com SAF apresentam uma maior tendência a eventos trombóticos ainda não está totalmente descrito. Além disso, não há um consenso sobre qual é a melhor opção terapêutica e o tempo ideal de tratamento.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide, Anticorpos Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico.

ABSTRACT

Specialization Monograph
Postgraduate Course in Clinical Laboratory II
Federal University of Santa Maria

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: STUDY CONTEMPORARY OF A RELATED SUBJECT TO THE DIVERSE SPECIALTIES

AUTHOR: RENAN NOLIBOS BAUER
ADVISER: PROF. DR. JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA
Date: Santa Maria, July 17th, 2005.

The antiphospholipid syndrome (APS) is currently recognized as the main cause of acquired hipercoagulability. The APS can be divided in two categories: Primary APS (PAPS), which occurs in patients without clinical evidences of another associated illness, and Secondary APS (SAPS), that it occurs in association with other illnesses. The main related pathology to the SAPS is the Systemic Lupus Erythematosus. The patientes with APS present venous or arterial thrombosis, being able to attack any sanguine vase in different places of the organism. Of this form, the diagnosis of syndrome interests to the diverse specialties. The diagnosis of the APS require the presence of, at the very least, one of clinical criteria and one of the laboratory criteria. The laboratory criteria are based in the presence of two antiphospholipid antibodies: the anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. The mecanism for which the patientes with APS present a bigger trend to the thrombotics events still are not total described. Moreover, doesn't have a consensus on which is the best therapeutical option and ideal time of treatment.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome, Anticardiolipin Antibodies, Lupus Anticoagulant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 – Prevalência de AAF em diferentes grupos estudados (CAVALCANTE, 2004).....	16
FIGURA 1 – AAF e a formação do tecido trofoblástico (CAVALCANTE, 2004).....	22
FIGURA 2 – Mecanismos patogênicos na síndrome antifosfolípide (HANLY, 2003).....	24
FIGURA 3 – Modelo do mecanismo do “efeito anticoagulante lúpico” e a inibição da anexina V e aceleração da coagulação pelos anticorpos antifosfolípidos (RAND,1998).....	25
FIGURA 4 – Determinação de aCL através de enzimaímunensaio (HANLY, 2003).....	28
FIGURA 5 – Determinação do anticoagulante lúpico através do dRVVT (HANLY,2003).....	36
QUADRO 2 – Critérios de positividade dos testes usuais de diagnóstico dos AL (ARNOUX,1998).....	39
QUADRO 3 – Diagnóstico diferencial entre AL, inibidor específico e déficit de fator frente a um prolongamento do TCA (ARNOUX, 1998).....	40
QUADRO 4 – Manifestações clínicas e laboratoriais em pacientes com SAFP e SAFS (FREITAS, 2003).....	43
QUADRO 5 – Quadros clínicos observados na SAF (HUGHES, 2003).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β2-GPI :	β2-Glicoproteína-I
AAF :	Anticorpos Antifosfolípidos
AAS :	Ácido Acetilsalicílico
aCL :	Anticorpo Anticardiolipina
AHAI :	Anemia Hemolítica Auto-Imune
AHMT:	Anemia Hemolítica Microangiopática Trombótica
AL :	Anticoagulante Lúpico
AVC :	Acidente Vascular Cerebral
dRVVT :	Tempo de Veneno de Cobra <i>Russell</i> Diluído
ELISA:	Enzimaimunoensaio
HBPM:	Heparina de Baixo Peso Molecular
HD :	Hemodiálise
HNF :	Heparina Não-Fracionada
HS :	Hemorragia Supra-Renal
HTP :	Hipertensão Pulmonar
IgA :	Imunoglobulina A
IgG :	Imunoglobulina G
IgM :	Imunoglobulina M
INR :	Relação Normatizada Internacional
LES :	Lúpus Eritematoso Sistêmico
PPP :	Plasma Pobre em Plaquetas
SAC :	Síndrome Antifosfolípide Catastrófica
SAF :	Síndrome Antifosfolípide
SAFP :	Síndrome Antifosfolípide Primária
SAFS :	Síndrome Antifosfolípide Secundária
SNC :	Sistema Nervoso Central
TCA :	Tempo de Cefalina com Ativador
TCC :	Tempo de Coagulação com Caolim
TEP :	Tromboembolismo Pulmonar
TPI :	Teste de Imobilização do <i>Treponema</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. HISTÓRICO	12
3. ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES	15
3.1. Prevalência	15
3.2. Fatores de risco	18
4. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO	19
5. MECANISMO DE AÇÃO	22
6. ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA	27
7. ANTICOAGULANTE LÚPICO	29
7.1. Definição e nomenclatura	29
7.2. Características imunológicas	31
7.3. Variáveis pré-analíticas	32
7.4. Etapas do diagnóstico biológico dos AL	32
7.4.1. Testes de detecção	33
7.4.1.1. Tempo de Cefalina com Ativador (TCA)	34
7.4.1.2. Tempo de Coagulação com Caolim (TCC)	34
7.4.1.3. Tempo de Tromboplastina Diluída (TTD)	34
7.4.1.4. Tempo de Veneno de Cobra <i>Russell</i> diluído (dRVVT)	35
7.4.1.5. Outros venenos de cobra	36
7.4.2. Demonstração de um inibidor	37
7.4.3. Teste de confirmação	38
7.4.4. Exclusão de uma anomalia da coagulação associada ao AL	39
8. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA	42
9. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE CATASTRÓFICA	46
10. QUADROS CLÍNICOS ASSOCIADOS À SAF	48
11. TRATAMENTO	60
12. CONCLUSÃO	68
13. BIBLIOGRAFIA	69

1. INTRODUÇÃO

Um fato que chama a atenção de clínicos e cirurgiões há muito tempo é a ocorrência de trombose venosa em indivíduos jovens e pertencentes à mesma família (LOURENÇO, 2003).

Desde a tríade de *Virchow*, em 1856, caracterizada pela hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão vascular, várias condições trombóticas congênicas e adquiridas têm sido definidas (GODOY, 2000) e, ainda hoje, novos fatores estão sendo identificados (LOURENÇO, 2003). Portanto, a trombose ainda representa um desafio para a medicina.

O estado de hipercoagulabilidade refere-se às condições congênicas ou adquiridas, na qual se detecta a hiperatividade do sistema de coagulação (GODOY, 2000).

O estado que predispõe à trombose é denominado “trombofilia”. O estado de trombofilia pode ser definido clinicamente e deve ser observado em uma série de situações em que a ocorrência de tromboembolismo é rara na população em geral:

- Indivíduos em que o primeiro episódio de trombose ocorreu antes dos 45 anos de idade, uma vez que a incidência aumenta com a idade;
- Tromboembolismo espontâneo, sem um fator desencadeante como a imobilização por fratura de membro inferior, a estase durante viagem prolongada, cirurgia ou ciclo gravídico-puerperal;
- Recorrência do fenômeno tromboembólico;
- Trombose em localização não usual como a trombose de seio sagital, vasos mesentéricos, veia porta ou esplênica;
- Ocorrência em membros da família, sugerindo o caráter genético do defeito da hemostasia.

As alterações congênicas da hemostasia responsáveis por trombofilia são:

- Deficiência de antitrombina III;
- Deficiência de proteína C;
- Deficiência de proteína S;
- Resistência à proteína C ativada pela presença de uma molécula anormal do fator V (Fator V de *Leiden*);

- Alguns tipos de desfibrinogenemia;
- Deficiência de plasminogênio;
- Mutação do gene da protrombina.

As alterações adquiridas incluem:

- Presença do anticorpo antifosfolípide;
- Neoplasia;
- Ciclo gravídico-puerperal;
- Síndrome nefrótica;
- Período pré-operatório;
- Hemoglobinúria paroxística noturna;
- Síndromes mieloproliferativas.

A trombose venosa profunda (TVP) constitui-se no quadro clínico mais freqüente, especialmente em membros inferiores, com ou sem embolia pulmonar, em indivíduo jovem. Além disso, é alta a incidência de trombose na gravidez e puerpério nas portadoras de deficiência, obrigando o uso da profilaxia (LOURENÇO, 2003).

O termo síndrome antifosfolípide (SAF) foi primeiramente utilizado para denominar a associação entre anticorpos antifosfolípidos (AAF) e síndrome de hipercoagulabilidade.

Os anticorpos antifosfolípidos são auto-anticorpos direcionados contra fosfolípidos aniônicos ou fosfolípidos protéicos complexados (FLEIRA, 2004) e sua detecção vêm sendo feita desde o início do século XX (SANTIAGO, 2004).

2. HISTÓRICO

Em 1906, *Wassermann* identificou que o soro de pacientes com sífilis reagia com extratos de tecidos sifilíticos. A reação de *Wassermann* era originalmente atribuída para a reatividade de anticorpos contra antígenos derivados do *Treponema pallidum*, até que o uso de tecidos de pessoas e animais normais deram resultados semelhantes (HANLY, 2003). A técnica de fixação de complemento era a base da reação de *Wassermann* (SANTIAGO, 2004).

Em 1941, *Pangborn* isolou a cardioplipina (difosfatidilglicerol), um fosfolípide mitocondrial (FLEIRA, 2004) de um coração bovino, identificando o componente antigênico da reação de *Wassermann*.

Subseqüentemente, a combinação de cardioplipina, lecitina e colesterol formou a base para o teste de floculação denominado *veneral disease research laboratory* (VDRL) (HANLY, 2003).

No período da Segunda Guerra Mundial, uma análise epidemiológica para investigação de sífilis demonstrou que muitos pacientes tinham sorologia positiva para sífilis, ou seja, tinham anticorpos anticardioplipina (aCL), porém não apresentavam anticorpos diretamente contra o *Treponema pallidum* quando pesquisados pelo teste de imobilização do *Treponema* (TPI) (SANTIAGO, 2004). Isso revelou que, com o desenvolvimento de testes mais específicos, como o TPI, outras situações além da sífilis poderiam produzir uma reação de *Wassermann* ou um VDRL positivo (HANLY, 2003).

Criou-se o conceito de “reação falso positiva para sífilis”. Curiosamente, muitos destes pacientes com reação falso positiva vieram a desenvolver doenças auto-imunes como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e, ainda hoje, a presença da reação falso positiva para sífilis se constitui em um dos critérios de classificação para LES (SANTIAGO, 2004).

Em 1952, *Moore* e *Mohr* identificaram duas situações em que uma reação falso positiva para sífilis pudesse ocorrer:

- Reações transitórias associadas a infecções virais ou induzidas por drogas;

- Reações persistentes (superiores a seis meses) estavam associadas com desordens auto-imunes como LES, síndrome de *Sjögren* e artrite reumatóide.

Também em 1952, *Conley* e *Hartmann* relataram os casos de dois pacientes com desordens hemorrágicas que tinham um prolongamento do tempo de protrombina, juntamente com um teste falso positivo para sífilis. Esta era a descrição inicial do anticoagulante lúpico (AL), detectado pelo prolongamento de um teste coagulométrico “*in vitro*” fosfolípide-dependente (HANLY, 2003).

Beaumont, em 1964, descreveu as primeiras associações de anticoagulantes circulantes com manifestações clínicas que agora se atribuem à SAF, ao documentar a associação de anormalidades laboratoriais e sete abortos prévios (GARCÉS, 2003).

O termo anticoagulante lúpico surgiu em 1977 por *Feinstein* e *Rapaport* (FREITAS, 2003). Posteriormente, os trabalhos confirmaram que o anticoagulante lúpico estava relacionado com uma sorologia falso-positiva para sífilis e, paradoxalmente, estava associada com uma trombose “*in vivo*”. Desta forma, o termo “anticoagulante lúpico” parece ser inadequado, porém continua sendo utilizado pelos pesquisadores da área.

Em 1983, *Harris* e colaboradores descreveram uma técnica de radioimunoensaio para anticorpos anticardiolipina, sendo esta técnica mais sensível que as anteriormente descritas (HANLY, 2003). Os anticorpos detectados estavam fortemente associados ao anticoagulante lúpico, testes VDRL falso-positivos e tromboses (FLEIRA, 2004). O desenvolvimento de uma técnica de enzaimunoensaio colaborou no estudo clínico, epidemiológico e na descrição da síndrome antifosfolípide (HANLY, 2003).

No mesmo ano, a síndrome antifosfolípide foi descrita pela primeira vez por *Hughes*. Entre 1983 e 1986, *Hughes* e sua equipe publicaram uma série de trabalhos descrevendo em ótimos detalhes clínicos o espectro desta síndrome (HUGHES, 2003). A síndrome antifosfolípide consistia em: trombose arterial e/ou venosa, *Coombs* direto positivo, trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, principalmente o óbito fetal de segundo trimestre, associados à presença de pelo menos um dos anticorpos antifosfolípidos (COUTO, 2004). Em meados dos anos 90, a síndrome passou a ser chamada também de “Síndrome de *Hughes*” em homenagem ao Dr. *Graham Hughes* (HUGHES, 2003).

Essa síndrome foi dividida em primária e secundária, conforme a sua combinação ou não com outras entidades clínicas, principalmente o LES (COUTO, 2004).

Atualmente, a SAF é reconhecida como a principal causa de hipercoagulabilidade adquirida, e está intimamente relacionada com a morbidade e com mortalidade no LES. É considerada adquirida, porque, apesar de não se saber a causa, não há um marcador genético conhecido, diferentemente das trombofilias congênicas (LEVY, 2004).

3. ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Anticorpos antifosfolípides são auto-anticorpos direcionados contra fosfolípides aniônicos ou fosfolípides protéicos complexados, os quais são dosados em imunoenaios de fase sólida como os anticorpos anticardiolipina (aCL) ou em testes de coagulação como os anticorpos anticoagulante lúpico (AL).

Anticorpos antifosfolípides são famílias heterogêneas de imunoglobulinas IgG, IgM ou IgA com grande afinidade e especificidade, e com capacidade para reconhecer várias combinações de fosfolípides, fosfolípides ligados a proteínas (tais como a β 2-glicoproteína-I (β 2-GPI) e protrombina) ou ambos. Nesta família incluem-se o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina.

O AL e o aCL são auto-anticorpos altamente heterogêneos, pois existem diferentes anticorpos num mesmo paciente e também variações inter-paciente (VILLELA, 2004).

Existem outros anticorpos antifosfolípides, mas eles não são analisados normalmente (GODOY, 2001), como por exemplo, o anti- β 2-glicoproteína-I (anti- β 2-GPI), um importante marcador da enfermidade, apesar de não constituir um dos critérios diagnósticos (CASTRO, 2003).

3.1. Prevalência:

Esses anticorpos foram primeiramente descobertos em pacientes com lúpus, mas a sua presença independe da doença auto-imune. Por exemplo, 2% das mulheres jovens têm anticorpos anticardiolipina. De fato, na maioria dos estudos, mais de 50% das pessoas com esses anticorpos não têm lúpus. Não se entende o mecanismo pelo qual o sistema imunológico começa a produzir esses anticorpos.

Assim como acontece com outros auto-anticorpos no LES, os anticorpos antifosfolípides podem aparecer e desaparecer em qualquer paciente. Enfim, existem muitas maneiras de se analisar esses anticorpos, porém métodos diferentes podem não apresentar o mesmo resultado sempre. Por exemplo, em diferentes estudos foram encontradas diferentes distribuições de anticorpos antifosfolípides nas populações pesquisadas (CAMPOS, 2004).

Os anticorpos antifosfolípidos são encontrados entre pessoas jovens e aparentemente saudáveis e sua prevalência é de 1 a 5 % tanto para anticorpos anticardiolipina quanto para anticoagulante lúpico (FLEIRA, 2004), sendo mais freqüente em indivíduos de origem caucasiana. Não se sabe ao certo se esses terão trombose algum dia, mas um estudo concluiu que 52% destes pacientes apresentam o primeiro evento com 10 anos de acompanhamento (LEVY, 2004).

Assim como os demais anticorpos, a prevalência de anticorpos antifosfolípidos aumenta com a idade. Nos pacientes com LES, a prevalência é maior, de 12 a 30% para anticorpos anticardiolipina e de 15 a 34% para anticoagulante lúpico.

Muitos pacientes possuem evidências laboratoriais de anticorpos antifosfolípidos sem conseqüências clínicas. Em contraste, 50 a 70 % dos pacientes com LES que apresentam aCL e/ou AL desenvolvem a SAF em 20 anos de seguimento (FLEIRA, 2004).

Segundo *Cavalcante*, a prevalência de anticorpos antifosfolípidos é bastante variável entre diversos tipos populacionais, como mostra o quadro abaixo.

Grupo	Prevalência mínima e máxima
Pacientes com história obstétrica normal	2 a 9,8%
Pacientes com aborto de repetição	8 a 41,2%
Pacientes submetidas à fertilização in vitro	15 a 45%
Pacientes com LES	17 a 86%

Quadro 1 – Prevalência de AAF em diferentes grupos estudados (CAVALCANTE, 2004).

Entre portadores de anticorpos antifosfolípidos, a distribuição é a seguinte: em 60 % dos casos há a presença conjunta de AL e aCL. Em 40% dos casos, cerca de 1/3 apresentam somente AL e 2/3 apresentam apenas aCL. Por isso, há a necessidade da determinação laboratorial conjunta desses dois tipos de anticorpos (VILLELA, 2004).

Os principais sinais e sintomas da síndrome antifosfolípide são:

- Enxaqueca: em alguns casos a enxaqueca desaparece em torno dos 20 anos e retorna a partir de 30 ou 40 anos. É um dos mais importantes sinais da síndrome, diminuindo ao iniciar o tratamento;

- Tromboses: podem ser arteriais ou venosas, atingindo qualquer local ou órgão do organismo nos pacientes não tratados;
- Derrame cerebral – isquêmico: uma das complicações mais preocupantes da síndrome é o acidente vascular cerebral (AVC);
- Livedo reticular: muitos pacientes descrevem uma “circulação gelada”, que, algumas vezes, manifesta o aparecimento de manchas na pele (principalmente membros superiores e inferiores);
- Perda de memória: o cérebro ao sentir falta de oxigênio, responde de várias maneiras, sendo uma delas a perda de memória. Alguns pacientes com síndrome antifosfolípide sentem que estão desenvolvendo o mal de *Alzheimer*. Observa-se a recuperação de memória no momento em que se inicia o tratamento desses pacientes;
- Doença repentina, característica de esclerose múltipla: provocada também pela reação do cérebro à falta de suprimento sanguíneo (oxigênio), desenvolvendo desequilíbrio mental e distúrbios visuais (perda de parte do campo visual). Um dos principais diagnósticos alternativos em pacientes com síndrome antifosfolípide é a esclerose múltipla, e não foi uma surpresa para os médicos que um expressivo número de pacientes tenham sido previamente diagnosticados com esclerose múltipla.
- Perdas gestacionais: a síndrome antifosfolípide é a causa tratável mais comum de insucessos obstétricos (HUGHES, 2003).
- Trombocitopenia: ocorre comumente em pacientes com síndrome antifosfolípide. Geralmente é leve, com plaquetas variando de 75.000 a 150.000, não necessitando de tratamento. Estuda-se o envolvimento de uma glicoproteína de membrana das plaquetas na antigenicidade para os anticorpos antifosfolípidos (COUTO, 2004).

A SAF está presente em 20% dos casos de perdas gestacionais, tromboses venosas profundas e das ocorrências de AVC isquêmico em pessoas com menos de 45 anos (HUGHES, 2003).

Os pacientes com SAF apresentam trombose arterial ou venosa recorrentes, podendo afetar qualquer vaso sanguíneo. Geralmente, os fenômenos arteriais são seguidos por novos eventos arteriais, assim como os fenômenos venosos são

seguidos por novos eventos venosos. A manifestação mais comum da SAF é a trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores (pernas), ocorrendo em 29% a 55% dos pacientes com SAF durante um acompanhamento de seis anos, associada ao tromboembolismo pulmonar (TEP) em 30% dos casos. A principal manifestação arterial é a isquemia cerebral, em consequência da trombose ou da embolia arterial no sistema nervoso central (SNC). Os episódios de isquemia cerebral podem ser permanentes ou transitórios e afetam homens e mulheres, igualmente, com idade inferior a 50 anos (FLEIRA, 2004). O livedo reticular e as úlceras são as manifestações cutâneas mais comuns da SAF (FREITAS, 2003).

3.2. Fatores de risco:

Os fatores de risco mais importantes para avaliar os eventos trombóticos são uma história prévia de trombose, presença de anticorpos anticardiolipina IgG em níveis elevados e presença de anticoagulante lúpico. Cada um desses fatores pode aumentar o risco de trombose em até 5 vezes (VILLELA, 2004). Existem outros fatores de risco para os eventos trombóticos, como o fumo, a obesidade, o sedentarismo, níveis elevados de colesterol e triglicerídios, uso de hormônios, contraceptivos e algumas drogas (clorpromazina) (LEVY, 2004).

As perspectivas de chegar a um consenso sobre o papel patogênico e o mecanismo de ação dos anticorpos antifosfolípidos permanecem controversos. Estes dados vêm reforçar as necessidades de novas pesquisas.

A trombose representa uma das principais complicações dos anticorpos antifosfolípidos, porém várias associações com diversos quadros clínicos têm sido relatadas. A arteriosclerose é uma delas e cria novas expectativas em relação ao assunto. A identificação em pessoas saudáveis, como em doadores de sangue, desperta a curiosidade sobre as possíveis interferências nos receptores desse sangue (GODOY, 2001).

4. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Os critérios diagnósticos foram estabelecidos inicialmente por *Hughes* et al em 1986, onde a presença de trombose arterial e/ou venosa, aborto de repetição e trombocitopenia associada à positividade para os anticorpos anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico constituíam a síndrome. Somente a positividade desses anticorpos não constituía a síndrome.

Em 1989, foi proposto por *Alarcon-Segóvia* et al a inclusão do livedo reticular, úlceras de membros inferiores e anemia hemolítica nos critérios clínicos que foram previamente estabelecidos por *Hughes* et al.

Novas modificações nos critérios clínicos foram sugeridas em 1999, sendo que a síndrome passaria a constar do quadro trombótico e de morbidade gestacional associado à positividade para os anticorpos antifosfolípidos. Além disso, indicou-se a investigação laboratorial dos anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM) e do anticoagulante lúpico.

Com isso, a presença de IgA anticardiolipina associada a um quadro trombótico ou gestacional deixa de constituir a síndrome. Além dessa alteração, passou a ser desconsiderada a presença de trombocitopenia (critério proposto por *Hughes*) e da anemia hemolítica, úlcera de perna e livedo reticular (propostos por *Alarcon-Segóvia*) (GODOY, 2001).

O modelo atualmente recomendado para a classificação da Síndrome Antifosfolípide, de acordo com o Consenso Internacional de 1999, forneceu critérios simplificados para o diagnóstico desta síndrome (FLEIRA, 2004).

Critérios estabelecidos no Consenso Internacional para a Classificação de Síndrome Antifosfolípide (FLEIRA, 2004):

Critérios Clínicos

1. Trombose Vascular

- Um ou mais episódios clínicos de trombose vascular: venosa, arterial ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão.

2. Complicações Gestacionais

- Uma ou mais mortes inexplicadas de fetos morfologicamente normais com 10 ou mais semanas de gestação ou;
- Um ou mais nascimentos prematuros de neonatos morfologicamente normais com 34 ou menos semanas gestacionais devido à pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária ou;
- Três ou mais abortos espontâneos, consecutivos, inexplicados antes de 10 semanas gestacionais (excluindo outras causas).

Critérios Laboratoriais

1. Anticorpos Anticardiolipina (aCL)

- Presença de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG em nível moderado ou alto em duas ou mais ocasiões, com intervalos de seis ou mais semanas, e pesquisados por um teste ELISA padronizado para anticorpos anticardiolipina dependentes de β 2-GPI.

2. Anticoagulante Lúpico (AL)

- Anticoagulante lúpico detectado no sangue em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo seis semanas, de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional em Trombose e Hemostasia.

O diagnóstico definitivo de Síndrome Antifosfolípide requer a presença de no mínimo 1 dos critérios clínicos e 1 dos critérios laboratoriais em cada paciente investigado. Nenhum limite é colocado entre evento e achados laboratoriais positivos.

Apesar da freqüente concordância entre o AL e o aCL, os testes laboratoriais não são idênticos. Os AL são detectados por testes coagulométricos nos quais eles prolongam o tempo de coagulação. Os aCL por sua vez são detectados em imunoensaios. Alguns ALs reagem com outros fosfolípidos que não a cardiolipina e alguns aCL não apresentam atividade anticoagulante “*in vitro*” dos ALs (FLEIRA, 2004).

O teste laboratorial para a detecção dos anticorpos anticardiolipina é mais sensível, sendo encontrado em cerca de 80% dos casos dos pacientes com SAF, no entanto, é menos específico, podendo ocorrer em uma variedade de outras condições.

Já, o teste laboratorial para a detecção do anticoagulante lúpico é menos sensível (presente em 15 a 40 % dos pacientes com SAF), no entanto, raramente é positivo em outras condições além da SAF, sendo um teste com maior especificidade (LEVY, 2004).

Após a classificação da Síndrome Antifosfolípide, esta pode ser dividida em duas categorias: SAF “Primária”, a qual ocorre em pacientes sem sinais clínicos evidentes de outras doenças auto-imunes, enquanto que a SAF “Secundária” ocorre em associação com doenças auto-imunes ou outros tipos de doenças. Embora a SAF também ocorra em associação com outras condições (incluindo infecções, câncer, uso de drogas ou hemodiálise), geralmente são os anticorpos IgM que estão presentes em baixos níveis e não estão associados com eventos trombóticos (GODOY, 2001).

5. MECANISMO DE AÇÃO

Os fosfolípidos são moléculas que fazem parte da composição da membrana celular e dos mecanismos de transmissão de sinais celulares, que regulam a divisão e secreção celular (CAVALCANTE, 2004).

Fosfolípidos como a fosfatidilserina e a fosfatidiletanolamina parecem estar envolvidos no mecanismo de fusão celular, já o fosfatidilinositol participa do processo de proliferação de células amnióticas. Tais fosfolípidos estão envolvidos na adesão de células do citotrofoblasto e sinciotrofoblasto. Existem vários tipos de moléculas fosfolípídicas e os anticorpos relacionam-se principalmente com os insucessos gestacionais (Figura 1).

Os principais anticorpos antifosfolípidos são: anticardiolipina, antifosfatidilinositol, antifosfatidilserina, antifosfatidilglicerol, antifosfatidiletanolamina, antiácido fosfatídico e o anticoagulante lúpico; sendo que os dois com maior importância clínica são os anticorpos anticardiolipina e o anticoagulante lúpico (COUTO, 2004).

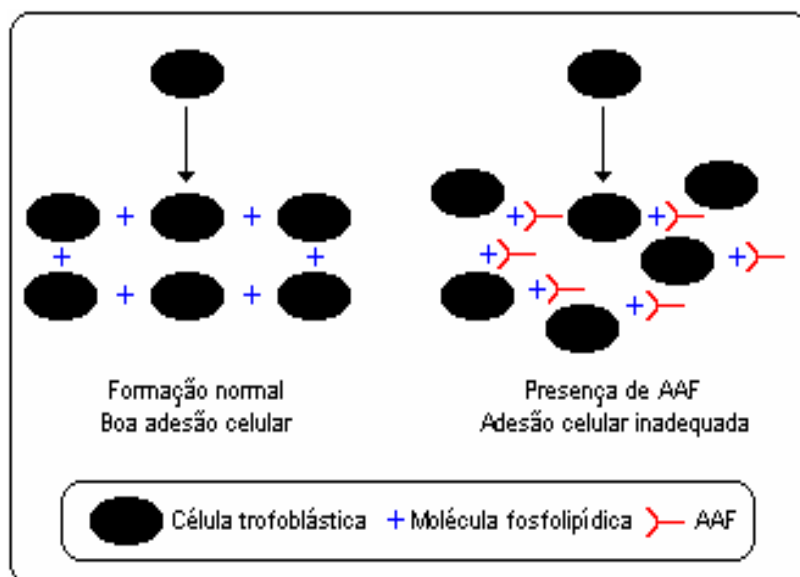


Figura 1 – AAF e a formação do tecido trofoblástico (CAVALCANTE, 2004).

O mecanismo pelo qual os pacientes com síndrome antifosfolípide apresentam uma maior tendência a eventos trombóticos, estado hipercoagulável, ainda não está totalmente descrito (CAVALCANTE, 2004). Ou seja, o mecanismo patogênico e os antígenos contra os quais os anticorpos antifosfolípidos estão dirigidos ainda não são totalmente conhecidos (ROPERO, 2003).

Além disso, existem os chamados “fatores desencadeantes” que podem agir como “gatilhos” para a eclosão da SAF, em indivíduos geneticamente predispostos; ou novos eventos trombóticos em indivíduos que já tiveram trombose, no passado, relacionada à SAF. Os mais conhecidos são intervenções cirúrgicas, infecções graves na gestação e nos pacientes que já vinham sendo tratados para SAF, falha do acompanhamento da dosagem do anticoagulante (LEVY, 2004).

As teorias propostas se baseiam na hipótese de que os anticorpos antifosfolípides teriam papel na produção do estado de hipercoagulabilidade através de mecanismos distintos (KATSICAS, 2001), entre eles (figura 2):

- Alteração no balanço eicosanóide;
- Ativação monocitária;
- Ativação placentária;
- Atividade diminuída do ativador do plasminogênio tecidual liberado pelas células endoteliais.
- Aumento da expressão das moléculas de adesão;
- Aumento da permeabilidade endotelial;
- Aumento da produção de interleucinas 1 e 6;
- Diminuição da fibrinólise;
- Efeitos sobre as células endoteliais e plaquetas, promovendo agregação plaquetária;
- Inibição da proteína C;
- Inibição da síntese de prostaciclina pelas células endoteliais;
- Inibição de anticoagulantes naturais (β 2-GPI e anexina V);
- Inibição do sistema trombomodulina proteína C – proteína S;
- Redução dos níveis de antitrombina III;

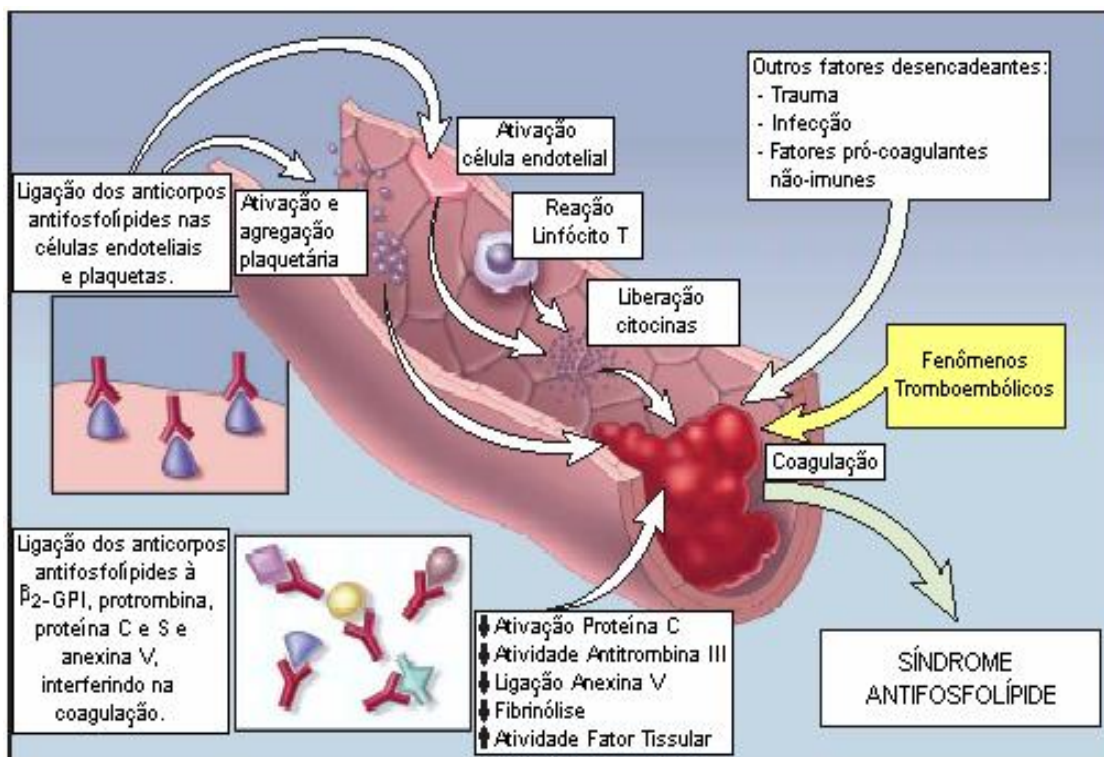


Figura 2 – Mecanismos patogênicos na síndrome antifosfolípide (HANLY, 2003).

No início da década de 90, verificou-se que grande parte dos anticorpos antifosfolípides atuam mediante o reconhecimento de um cofator, a β 2-GPI (apoproteína H). Porém, estudos recentes têm demonstrado que parte destes anticorpos podem ser patógenos independentes desta apoproteína.

Os fosfolípides aniônicos, quando expostos na superfície da membrana celular, servem como um poderoso cofator para a construção de três diferentes complexos da coagulação: o complexo fator tissular (FT) – VIIa, o complexo IXa – VIIIa e o complexo Xa – Va, acelerando a coagulação sangüínea. O fator tissular ativa tanto o fator IX como o fator X, o fator IXa ativa o fator X, e o Xa formado destas reações é a enzima ativa no complexo protrombinase, que por sua vez ativa a protrombina (fator II), que se converte em trombina (fator IIa), a qual converte, finalmente, o fibrinogênio em fibrina (Figura 3 – A).

Investigações dos últimos anos concederam grande importância para a função da anexina V na patogênese da síndrome. Essa proteína se encontra no endotélio vascular e na placenta, entre outros lugares. A anexina V, na ausência de anticorpos antifosfolípides, forma agrupamentos que se ligam com alta afinidade na superfície fosfolípídica aniônica e a protegem da construção dos complexos fosfolípide-dependente, inibindo a coagulação (Figura 3 – B).

Na ausência da anexina V, os anticorpos antifosfolípides podem prolongar os tempos de coagulação, se comparados com anticorpos controle, reduzindo a aproximação dos fatores de coagulação aos fosfolípides aniônicos. Isso resulta no “efeito anticoagulante lúpico” (Figura 3 – C).

Na presença de anexina V, os anticorpos antifosfolípides, tanto diretamente como através de uma interação com proteínas fosfolípídicas cofatoras, conseguem reduzir a capacidade da anexina V formar agrupamentos na superfície fosfolípídica, resultando em um aumento de fosfolípides aniônicos disponíveis para as reações de coagulação. Isso manifesta um prolongamento da coagulação *in vitro* e uma trombofilia *in vivo* (RAND, 1998) (Figura 3 – D).

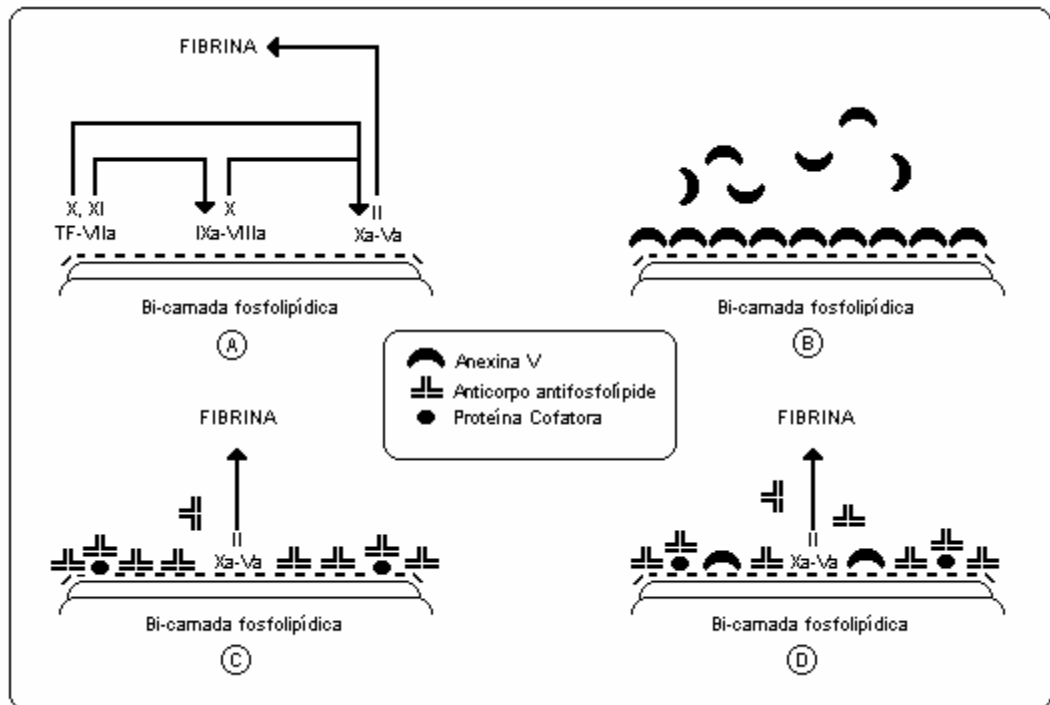


Figura 3 - Modelo do mecanismo do “efeito anticoagulante lúpico” e a inibição da anexina V e aceleração da coagulação pelos anticorpos antifosfolípides (RAND, 1998).

Entre as diversas hipóteses abordadas como mecanismo de ação dos anticorpos antifosfolípides, são citados os achados histopatológicos típicos em placentas de mães com SAF, apresentando trombose placentária e infarto. Entretanto, em muitos casos de perda gestacional, especialmente em abortamento espontâneo, não há evidências de trombose placentária, podendo haver outros mecanismos envolvidos na perda gestacional da SAF, como: alterações na secreção

placentária de gonadotrofina coriônica humana, reatividade cruzada de anticorpos antifosfolípidos com fosfolípidos trofoblásticos e conseqüente exposição das vilosidades trofoblásticas à destruição por células maternas imunoefetoras e, redução dos níveis séricos de interleucina-3 induzida pelo anticorpo anticardiolipina (FREITAS, 2003).

Sabe-se que as citocinas desempenham uma importante função na progressão das enfermidades auto-imunes. Também na SAF, os níveis de interleucinas se encontram alterados, havendo relatos de baixos níveis de interleucina 3 (um fator hematopoiético que intervém também na implantação da placenta) e de isoferritina placentária. Tais estudos, atualmente, estão abertos a mais investigações (ANSOLA, 1999).

Tem-se relatado, além disso, a coincidência de déficit de proteína C ativada em um número de pacientes com história de fenômenos tromboembólicos e títulos altos de anticorpos antifosfolípidos (RAND, 1998).

6. ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA

Anticorpos anticardiolipina são auto-anticorpos que reagem com fosfolípidos carregados negativamente e entre eles está a cardiolipina (FLEIRA, 2004). Alguns autores também os denominam como, simplesmente, anticorpos antifosfolípidos (HUGHES, 2003). Dentro desse grupo de anticorpos podemos determinar dois subgrupos: os anticorpos persistentes e os anticorpos transitórios.

Os anticorpos persistentes estão direcionados contra a cardiolipina e são, freqüentemente, encontrados em LES e em pacientes portadores de trombose venosa e/ou arterial.

O outro subgrupo, anticorpos transitórios, pode ser encontrado na sífilis e em algumas doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias, protozoários e fungos ou induzidos por drogas (fenotiazina, antibióticos, bloqueadores de cálcio, fenitoína, etc.) e não possuem conseqüências clínicas.

A evolução das técnicas laboratoriais para identificação dos anticorpos antifosfolípidos trouxe novos rumos para a pesquisa. Observou-se que a ligação dos anticorpos anticardiolipina a lipossomas que continham fosfolípidos só se fazia na presença de plasma ou soro, indicando a necessidade de um componente plasmático. Esse componente, chamado inicialmente de “anticardiolipina-cofator”, apresentava propriedades muito semelhantes com a β 2-glicoproteína-I (β 2-GPI). Posteriormente, foi confirmado que é necessária a ligação da cardiolipina à β 2-GPI para que ela funcione como antígeno, sendo que a β 2-GPI tem efeitos conhecidos sobre a agregação plaquetária, a atividade da protrombinase plaquetária e a via intrínseca da coagulação. Isso fortalece a hipótese de que ela esteja implicada na patogênese dos efeitos trombóticos (COUTO, 2004).

Tal descoberta serviu para se distinguir os anticorpos anticardiolipina associados a condições auto-imunes, daqueles anticorpos encontrados nas doenças infecciosas. Pois, os anticorpos infecciosos são geralmente independentes da β 2-glicoproteína-I e reagem diretamente com a cardiolipina, enquanto que no LES os anticorpos anticardiolipina dependem da ligação à β 2-glicoproteína-I (Figura 4).

O critério atual para a classificação de SAF recomenda o uso de imunoenaios ELISA padronizados, que dosem anticorpos anticardiolipina β 2-

glicoproteína-I dependente IgG e IgM (FLEIRA, 2004). Devem ser usados, preferencialmente, os imunoenaios que utilizem anticorpos monoclonais.

É bem definida, atualmente, a relação do isótipo IgG anticardiolipina com trombose, e existe uma relação evidente entre risco de trombose e o título de anticorpos anticardiolipina IgG, principalmente com títulos acima de 33 a 40 unidades de atividade dos anticorpos.

A falta de concordância entre os laboratórios na determinação dos anticorpos anticardiolipina está relacionada com as variáveis do teste. Como por exemplo: a escolha do suporte para a fase sólida (placas para enzimaímunoensaio), dos tampões, dos controles, dos leitores das placas e, principalmente, da não utilização de β 2-GPI no sistema teste (VILLELA, 2004). Além disso, logo após um evento trombótico, o teste para anticardiolipina pode estar transitoriamente negativo, porque há um consumo do anticorpo. Recomenda-se outro teste três meses após o evento trombótico (LEVY, 2004).

Pode haver uma relação entre os anticorpos anticardiolipina e os anticorpos antifosfatidilserina, pois os pacientes que os apresentam, concomitantemente, parecem ser mais propensos às complicações clínicas que os pacientes que apresentam apenas um destes anticorpos. Os anticorpos antifosfatidilserina possuem uma relevância clínica ainda discutida (VILLELA, 2004).

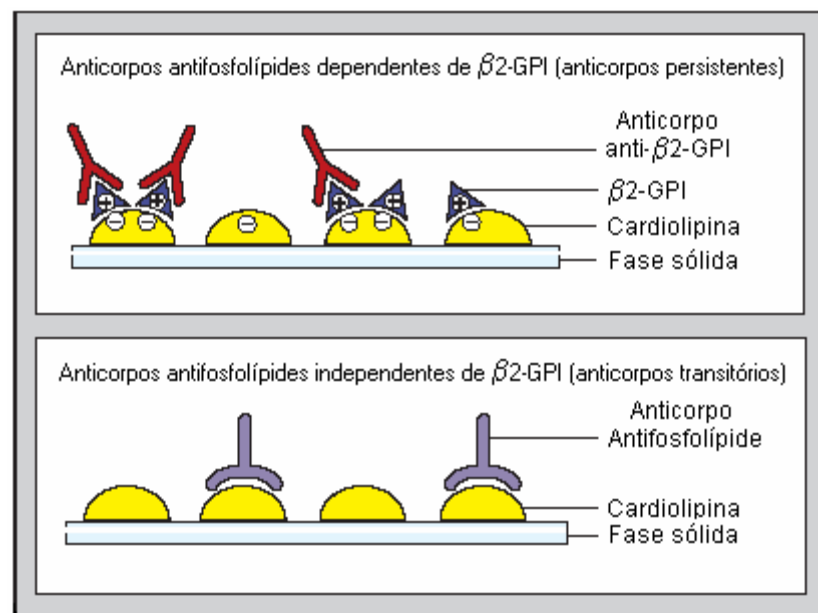


Figura 4 – Determinação de aCL através de enzimaímunoensaio (HANLY, 2003).

7. ANTICOAGULANTE LÚPICO

7.1. Definição e nomenclatura:

Os anticoagulantes circulantes ou inibidores dos fatores de coagulação têm-se definido como substâncias produzidas endogenamente que interferem com várias provas de coagulação *in vitro*. Os anticoagulantes lúpicos (AL) são usualmente imunoglobulinas, ainda que outros materiais endógenos, como heparina ou produtos de degradação de fibrina, possam inibir a coagulação *in vivo* e/ou *in vitro*.

Os inibidores específicos são imunoglobulinas com especificidade a epítomos para uma só proteína de coagulação. Os inibidores mais comuns são auto ou aloanticorpos ao fator VIII. É necessário identificar corretamente os inibidores de fator VIII, porque estão associados a sangramentos importantes.

Os inibidores não específicos, tais como o anticoagulante lúpico, não estão dirigidos a uma proteína de coagulação específica e geralmente não se associam a sangramentos (MORALES, 2000).

O diagnóstico biológico diferencial dos dois tipos de inibidores pode, às vezes, revelar-se delicado. Além disso, em casos raros, os dois tipos de anticorpos podem ser concomitantes (ARNOUX, 1998).

Os primeiros casos de anticoagulante lúpico, freqüentemente, notavam uma associação com provas falso-positivas para sífilis. *Laurrell* e *Nilsson* sugeriram que a cardiolipina utilizada no VDRL deveria estar absorvendo o anticoagulante lúpico do plasma.

Os anticoagulantes lúpicos são imunoglobulinas que interferem com as provas de coagulação *in vitro* dependentes de fosfolípidos. Esses anticorpos não inibem especificamente algum dos fatores de coagulação, pelo contrário, parecem estar dirigidos aos epítomos de fosfolípidos (MORALES, 2000).

Essa interferência dos AL, com a função pró-coagulante dos fosfolípidos, ocorre apenas *in vitro*, em um meio onde esses fosfolípidos representam um fator limitante da reação de coagulação, especialmente durante as etapas de ativação do fator X e da protrombina. *In vivo*, visto que os fosfolípidos que servem de suporte às reações de coagulação estão disponíveis em quantidade não limitada, os AL não têm efeito propriamente anticoagulante e nunca são responsáveis, sozinhos, por uma tendência hemorrágica. Essa tendência se manifesta apenas em casos raros

onde os AL estão associados a um déficit adquirido de protrombina ou a uma trombocitopenia grave (ARNOUX, 1998; HENRY, 1995).

Embora mal adaptado, dado à ausência de especificidade desta anomalia com o LES, o termo “anticoagulante lúpico” ou “lupus anticoagulante”, adotado internacionalmente, é preferível ao termo “anti-protrombina”, geralmente utilizado para designar esse tipo de anticoagulante circulante.

Em razão de suas características biológicas e das manifestações clínicas trombóticas que lhe são associadas, os AL se opõem aos inibidores específicos dos fatores de coagulação, responsáveis por um déficit adquirido do fator alvo, com uma tendência hemorrágica proporcional à intensidade desse déficit (ARNOUX, 1998).

Não se justifica pesquisar indiscriminadamente anticorpos antifosfolípidos na população em geral. A pesquisa é justificada nos portadores de LES e / ou portadores de trombose prévia devido ao alto risco trombótico existente nestas condições. Por exemplo, nos portadores de AL, o risco de quadros tromboembólicos é de 5 a 16 vezes maior que nos controles normais. Além disso, o risco de trombose causada por AL é maior ou igual que o risco de trombose venosa determinada geneticamente (resistência à proteína C ativada, mutação da protrombina, deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina III) (VILLELA, 2004).

O AL pode ocorrer também por uso de medicamentos e no curso de várias doenças infecciosas e, nesse caso, são chamados de transitórios sem maiores relevâncias clínicas (FLEIRA, 2004). Além disso, o AL pode ser encontrado também de maneira idiopática, principalmente em indivíduos idosos (ARNOUX, 1998).

Condições clínicas associadas ao anticoagulante lúpico:

- Enfermidades auto-imunes: LES, artrite reumatóide, outros.
- Exposição a drogas: clorpromazina (50% dos pacientes em terapêutica de longa duração desenvolvem AL transitório) (VILLELA, 2004), procainamida, hidralazina, quinidina, interferon, fenitoína.
- Infecções: bacterianas, virais.
- Desordens linfoproliferativas: tricoleucemia, linfoma maligno, macroglobulinemia de *Waldenstrom*.

7.2. Características imunológicas:

Geralmente policlonais, os AL podem pertencer a diversos isótipos, na maioria dos casos IgG, mas também IgM, IgA ou mistos.

Assim, como os anticorpos anticardiolipina, os AL são considerados como antifosfolípidos, dirigidos contra fosfolípidos aniônicos ou neutros (fosfatidiletanolamina em fase hexagonal).

Na realidade, sua especificidade, exclusivamente antifosfolípida, foi questionada em muitos trabalhos que mostram que os AL reconhecem, de preferência, os neoantígenos expressos por certas proteínas plasmáticas, quando elas estão ligadas a esses fosfolípidos. A noção de antifosfolípidos tende a evoluir em direção à de anticomplexos fosfolípidos / proteínas.

Entre os cofatores protéicos dos AL, os mais conhecidos são o β 2-GPI e a protrombina. A natureza de seu cofator protéico condicionaria a reatividade dos AL nos diversos testes de coagulação (ARNOUX, 1998). O Tempo de Coagulação com Caolim (TCC) é um teste mais sensível para a detecção de anticorpos anti-protrombina, enquanto que o Tempo de Veneno de Cobra *Russell* diluído (dRVVT) é mais sensível para o anti- β 2-GPI (FREITAS, 2003). Anticorpos dirigidos contra complexos de fosfolípidos e outras proteínas plasmáticas, tais como a proteína C, a proteína S ou os cininogêneos, foram descritos no contexto da síndrome antifosfolípide, mas eles não são detectados pelos testes usuais no diagnóstico dos AL.

Os AL são anticorpos extremamente heterogêneos, tanto pelo seu isótipo, como pela diversidade dos complexos fosfolípidos-proteínas que constituem seu alvo antigênico. Além disso, convém salientar que o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina, quando se encontram em circunstâncias idênticas e estão associados às mesmas manifestações clínicas, representam entidades distintas e separáveis.

Nos pacientes com a síndrome antifosfolípide, a taxa de recuperação dos AL e os anticorpos anticardiolipina é de cerca de 60%. É importante, então, pesquisar sistematicamente os dois tipos de anticorpos pelos métodos apropriados (ARNOUX, 1998).

7.3. Variáveis pré-analíticas:

Talvez o passo mais importante da avaliação do anticoagulante lúpico seja a coleta e o processamento das amostras. A centrifugação é um passo crítico, assim como a capacidade das provas de coagulação para se detectar o anticoagulante lúpico. Geralmente, as provas são inversamente proporcionais ao número de plaquetas no plasma, que deve ser um plasma pobre em plaquetas (PPP). A preparação cuidadosa do PPP também melhora a estabilidade das amostras congeladas. Por sua vez, o PPP com importantes quantidades residuais de plaquetas, reduzirá consideravelmente o prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) depois do descongelamento (MORALES, 2000). Por isso, alguns autores sugerem que o diagnóstico deve ser efetuado num plasma perfeitamente desplaquetado, a fim de evitar a lise de plaquetas residuais e a liberação de fosfolípidos capazes de neutralizar os AL. Tal procedimento é particularmente importante na presença de AL “fracos” (que induzem um prolongamento moderado dos testes de coagulação), como também no caso de congelamento do plasma a ser estudado. Para isso, pode-se efetuar uma centrifugação dupla (duas etapas de centrifugação de 10 minutos a 3500rpm, separadas por uma decantação em tubo plástico) ou uma filtração do plasma num filtro de porosidade 0,22 *micron*. A ultracentrifugação deve ser evitada, pois constitui risco de fragmento das plaquetas. Outra fonte de erro é a presença de heparina nas amostras (ARNOUX, 1998). Além disso, a pesquisa de AL não deve ser realizada em pacientes em uso de warfarina, pois poderão apresentar falsos resultados (HUGHES, 2003).

7.4. Etapas do diagnóstico biológico dos AL

A grande heterogeneidade dos AL explica em parte a dificuldade em diagnosticá-los, já que todos os AL não reagem de maneira idêntica num dado sistema biológico. Por essa razão, é indispensável recorrer a uma combinação de testes sensíveis e específicos. Por outro lado, as variações existentes entre os diferentes laboratórios no que diz respeito aos métodos e aos critérios de

interpretação dos testes, tornaram problemática a comparação dos resultados das pesquisas.

Em 1991, o subcomitê “Lupus anticoagulante / anticorpos fosfolípidos-dependente” da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* formulou recomendações para o diagnóstico dos AL. Desde então, essas recomendações foram atualizadas regularmente, o que possibilitou o aperfeiçoamento considerável da padronização do diagnóstico (ARNOUX, 1998).

Os especialistas preconizam a utilização de um procedimento que comporta quatro etapas:

- Detecção dos AL: demonstração do prolongamento de testes de coagulação com a intervenção de fosfolípidos;
- Demonstração de uma atividade inibidora: ausência de correção do prolongamento após a mistura do plasma a ser testado com o plasma normal;
- Confirmação da dependência de fosfolípidos do inibidor;
- Exclusão de uma anomalia associada, déficit ou inibição específica de um dos fatores de coagulação.

Alguns autores não utilizam a 4ª etapa em seus trabalhos, realizando apenas a confirmação do AL, sem a exclusão de outra anomalia que pode estar associada.

7.4.1. Testes de detecção

Nessa etapa do diagnóstico, a sensibilidade deve ser privilegiada. A concentração em fosfolípidos usada nos testes de detecção é um fator importante, a fim de aumentar a sensibilidade, visto que os fosfolípidos são mais diluídos. Entretanto, seja qual for a sua sensibilidade, nenhum sistema reagente é capaz de detectar por ele só a totalidade dos AL.

A eficiência do diagnóstico é consideravelmente melhorada pelo uso de uma associação de, pelo menos, dois testes. Esses testes devem ser baseados em princípios diferentes (ARNOUX, 1998).

7.4.1.1. Tempo de Cefalina com Ativador (TCA)

Um dos testes mais utilizados na detecção dos AL e realizado na condição padrão é o TCA, mas a sua sensibilidade varia muito em função do reagente usado. A composição de fosfolípides e, particularmente, a concentração relativa de fosfatidilserina seria mais importante que o teor total de fosfolípides.

No entanto, independentemente do reagente utilizado, o TCA sozinho possibilita, no máximo, a detecção de 50 a 70% dos AL. A sensibilidade do TCA é também afetada pelo aumento significativo do fator VIII, ligado a um contexto inflamatório, que pode dissimular o efeito de AL “fraco”.

O TCA padrão pode ser modificado a fim de melhorar a sua sensibilidade. Reagentes TCA, especificamente destinados ao diagnóstico dos AL, foram elaborados e diferem dos reagentes usuais pela concentração e pela natureza dos fosfolípides em jogo.

É também possível aproveitar o tempo de incubação do plasma com a cefalina / ativador. Um procedimento diagnóstico baseado na comparação dos TCA, medidos após dois tempos diferentes de incubação (1 e 10 minutos), já foi descrito. Ele constituiria, ao mesmo tempo, um teste de detecção e de confirmação (ARNOUX, 1998).

7.4.1.2. Tempo de Coagulação com Caolim (TCC)

Esse teste não deve ser confundido com o tempo de cefalina caolim, pois ele não envolve nenhum fosfolípide exógeno, já que os fosfolípides são trazidos sob a forma de traços pelo plasma a ser testado. Muito sensível aos AL, ele é especialmente dependente da preparação da amostra plasmática que deve ser rigorosamente desplaquetada por meio de filtração (ARNOUX, 1998).

7.4.1.3. Tempo de Tromboplastina Diluída (TTD)

É um tempo de *Quick* realizado com uma forte diluição da tromboplastina, geralmente a 1:500. Para que o teste possa ser realizado em um tempo, a tromboplastina deve ser diluída em CaCl_2 0,025M.

Nessas condições, o tempo de *Quick* que, na maioria dos casos, não é influenciado pelos AL, torna-se muito sensível à sua presença. Como no caso do TCA, embora em uma menor medida, a sensibilidade do TTD depende da natureza do reagente tromboplastina (tromboplastinas de extração e recombinantes).

Na diluição a 1:500 da tromboplastina, os agentes neutralizantes da heparina não estão mais em concentração suficiente para tornar o TTD insensível à sua presença.

A especificidade do teste melhora consideravelmente se levarmos em conta a relação:

Tempo da mistura (paciente + controle)

Tempo de controle

A mistura contém o plasma a ser testado e o *pool* de plasmas normais em partes iguais. Realizado nessas condições, o TTD pode ser considerado mais como um teste de confirmação do que como um simples teste de detecção (ARNOUX, 1998).

Os critérios de positividade geralmente admitidos constam no Quadro 2.

7.4.1.4. Tempo de Veneno de Cobra *Russell* diluído (dRVVT)

O teste dRVVT, conhecido há bastante tempo pela sua sensibilidade aos AL, utiliza um ativador do fator X que age em presença de fosfolípidos. Ele apresenta a vantagem de não ser influenciado pelos déficits (ou inibidores) que atingem os fatores VII, VIII, IX ou os fatores contato (Figura 5).

Além disso, certos reagentes foram insensibilizados à heparina através do acréscimo de substâncias neutralizantes. Em contrapartida, o dRVVT é alterado pelos tratamentos por antivitamina K, uma vez que ele explora dois dos fatores vitamina K dependentes (X e II).

Segundo um estudo recente, o dRVVT, entre os testes de detecção dos AL, teria o melhor valor preditivo do surgimento de trombozes arteriais. De acordo com essa experiência, o dRVVT revelou-se um teste de detecção muito útil. Ele parece

possuir uma sensibilidade intrínseca, mostrando certos AL não detectados pelos testes habituais (TCA mesmo quando sensibilizado e TTD).

Ao contrário, em caso de negatividade evidente, ele permite eliminar a presença de um AL frente um TTD “limite” e um TCA subnormal (situação freqüentemente observada, por exemplo, em presença de traços de heparina) (ARNOUX, 1998).

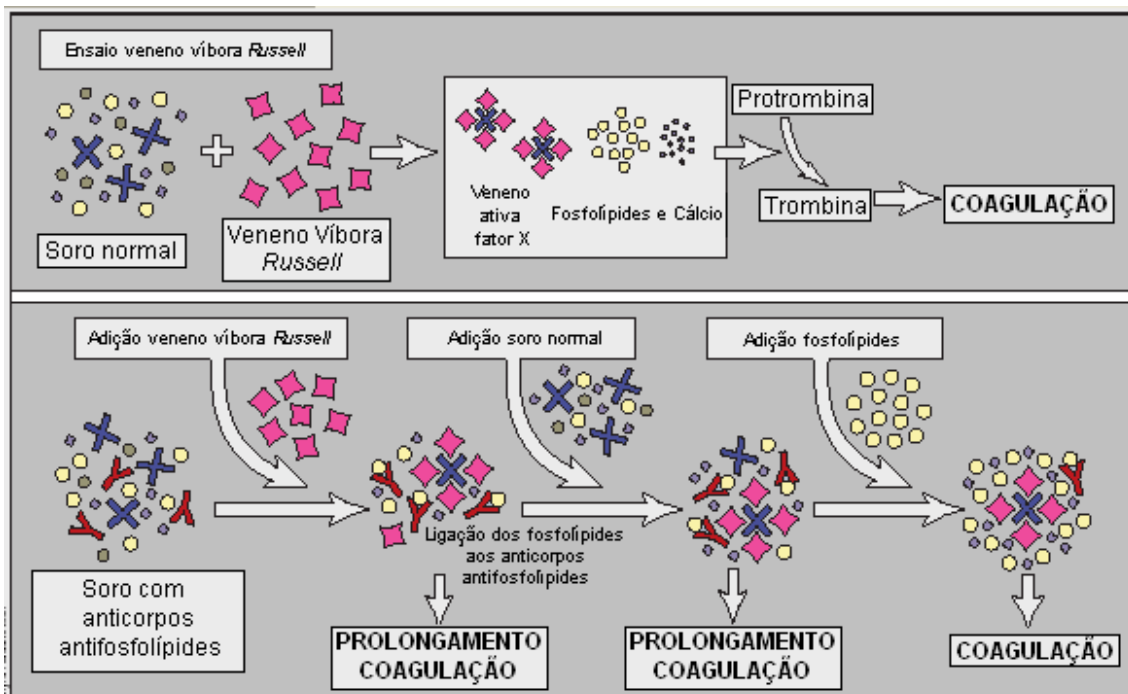


Figura 5– Determinação do anticoagulante lúpico através do dRVVT (HANLY, 2003).

7.4.1.5. Outros venenos de cobra

Além dos testes já citados, há o veneno de cobra *Taipan* que ativa a protrombina na presença de fosfolípidos. Sua ação não necessita da presença do fator V e ele é insensível aos déficits (ou inibidores) que atingem todos os fatores, exceto da protrombina.

A textarina, um outro ativador da protrombina, difere do veneno de cobra *Taipan* pela sua dependência em relação ao fator V. Por outro lado, o tempo de textarina é, entre os testes de detecção, o único que não é influenciado pelo tratamento antivitaminas K (ARNOUX, 1998).

7.4.2. Demonstração de um inibidor

Diante da anomalia de um ou de mais testes de detecção, a demonstração da presença de um inibidor exige um teste de “correção” ou de “mistura”. Os testes alterados, inicialmente, são refeitos em uma mistura do plasma a ser testado e um *pool* de plasma normal. A ausência de correção do prolongamento inicial pela adição do plasma normal assinala a presença de um inibidor, que ainda não foi caracterizado. Ao contrário, a normalização do tempo de coagulação da mistura indica um déficit que atinge pelo menos um dos fatores pesquisados pelo teste.

Alguns pontos práticos serão ressaltados a seguir.

A preparação do “plasma normal”, destinado aos testes de mistura, é tão importante quanto a preparação das amostras a serem testadas.

A proporção ideal de amostras a serem testadas e *pools* normais pode variar. Geralmente, a mistura é efetuada em partes iguais, mas o uso de proporções diferentes (quatro partes de plasma a ser testado por uma parte de *pool*) permite sensibilizar o teste em presença de inibidores “fracos” que induzem um prolongamento moderado dos testes de detecção.

A realização do teste de coagulação, antes e depois da incubação da mistura, duas horas a 37°C, pode possibilitar a detecção de uma atividade inibidora progressiva, encontrada em torno de 10% dos AL; enquanto que essa dependência do tempo e da temperatura é a regra para os inibidores específicos (em particular anti-VIII). Por outro lado, a detecção de uma inibição imediata dispensa a realização da etapa da incubação.

Os critérios necessários para avaliar a correção do tempo de coagulação são causas importantes de divergência na interpretação do teste de mistura. Pode-se levar em conta a simples diferença dos tempos de coagulação da mistura e do controle, a relação tempo mistura x tempo controle (geralmente considerada positiva se for $\geq 1,2$ para uma mistura em partes iguais). Entretanto, o critério que assegura a melhor discriminação entre déficit em fatores e presença de um inibidor é o índice de *Rosner*, calculado segundo a fórmula:

$$\frac{\text{Tempo da mistura} - \text{Tempo do controle}}{\text{Tempo do paciente}} \times 100$$

Um índice ≥ 15 assinala a presença de um inibidor. Esse método tem por mérito levar em conta o grau de prolongamento inicial e possibilita avaliar uma correção relativa.

Essa etapa do diagnóstico detecta um inibidor que ainda não está caracterizado (ARNOUX, 1998).

7.4.3. Teste de confirmação

Várias provas foram propostas para a identificação do anticoagulante lúpico, entre as quais aumentar a quantidade de fosfolípidos nos testes para neutralizá-lo, ou diminuir os fosfolípidos para aumentar o seu efeito (MORALES, 2000).

Esse procedimento tem por objetivo demonstrar a dependência em fosfolípidos do inibidor, garantindo assim um diagnóstico diferencial entre AL e inibidores anti-fatores. O critério necessário nessa etapa do procedimento diagnóstico é a especificidade.

Para isso, o melhor procedimento consiste em retomar os testes de detecção inicialmente alterados, aumentando o teor de fosfolípidos do reagente, a fim de neutralizar ou diminuir, de maneira significativa, o efeito do inibidor, no caso de tratar-se realmente de um AL.

Os fosfolípidos utilizados nos procedimentos de confirmação podem ser de diversas origens: lisados, vesículas plaquetárias, fosfolípidos extraídos de cérebros animais ou, ainda, fosfolípidos purificados, tais como a fosfatidiletanolamina em fase hexagonal ou a inositina. Esses diversos fosfolípidos parecem ter uma eficácia similar no testes de confirmação.

A presença de um AL se traduz pela redução, após a adição de fosfolípidos, do tempo de coagulação anteriormente prolongado. O grau de diminuição, considerado significativo, deve ser definido em função do teste praticado e da concentração dos fosfolípidos adicionados. Todos os princípios de testes utilizados, no momento da detecção, são aplicáveis à etapa de confirmação.

Quanto ao tempo de textarina, um método original de confirmação foi descrito: ele consiste não mais no aumento da concentração de fosfolípidos, mas no estabelecimento de uma relação entre o tempo de coagulação do plasma e/ou da mistura na presença de textarina (veneno fosfolípide-dependente) e o tempo obtido

com um outro ativador da protrombina, a ecarina, cuja ação evita a intervenção dos fosfolípidos, não sendo, então, sensível aos AL.

Esse tipo de procedimento constitui um bom exemplo dos sistemas integrados de diagnóstico dos AL, desenvolvidos durante os últimos anos; eles combinam em um só teste: detecção, inibição e confirmação. Vários deles, tais como o *dRVVT LAC Screen / LAC Confirm* ou o *Staclot LA*, estão disponíveis no mercado. Esses testes têm a vantagem de serem insensíveis à presença da heparina em concentrações terapêuticas.

Por outro lado, a utilização de um só desses procedimentos parece não permitir detectar a totalidade dos AL (ARNOUX, 1998).

Os critérios de positividade habitualmente admitidos para esses testes são indicados no quadro 2.

	Negativo	Duvidoso *****	Positivo
Teste de correção do TCA *	< 12	12 – 15	≥ 15
TTD **	< 1,10	1,10 – 1,20	≥ 1,20
<i>Staclot LA</i> ***	< 7"	7" – 10"	≥ 10"
<i>dRVVT LAC Screen / LAC Confirm</i> ****	< 1,1	1,1 – 1,2	≥ 1,2
* Interpretação do teste de correção do TCA: cálculo do índice de <i>Rosner</i> ; ** TTD realizado em uma diluição 1:500 da tromboplastina em CaCl ₂ 0,025M; *** Diminuição do tempo de coagulação após acréscimo de fosfolípidos; **** Interpretação da relação <i>LAC Screen / LAC Confirm</i> ; ***** Um resultado duvidoso impõe a repetição do teste em uma outra amostra e / ou fazer uso de um teste baseado num princípio diferente.			

Quadro 2 – Critérios de positividade dos testes usuais de diagnóstico dos AL (ARNOUX, 1998).

7.4.4. Exclusão de uma anomalia da coagulação associada ao AL

É necessário eliminar uma coagulopatia que atinge um dos fatores pesquisados: déficit ou presença de um inibidor específico que pode sobrepor-se ao AL previamente identificado.

O caso mais clássico é o de um prolongamento marcado do TCA, não corrigido pela adição de plasma normal, mas significativamente diminuído em

presença de fosfolípidos concentrados: a positividade do teste de neutralização não dispensa a dosagem dos fatores VIII, IX, XI e, eventualmente, XII para excluir a presença de um inibidor específico (principalmente anti-VIII) ou de um déficit de um desses fatores.

Três eventualidades se apresentam:

- Os fatores medidos em condições usuais são todos normais;
- Ou, um ou mais fatores são diminuídos em proporções variáveis, mas seus déficits aparentes são corrigidos sob o efeito da diluição do plasma: a própria presença de um AL já explica esses casos;
- Só um dos fatores é muito mais baixo, a diluição do plasma não permite nenhuma correção significativa do déficit: em face desse quadro, a pesquisa de um inibidor específico e, eventualmente, sua quantificação serão empreendidos (ARNOUX, 1998).

O princípio do diagnóstico diferencial entre AL, déficit de fator e inibidor anti-fator está resumido no quadro 3.

	Anticoagulante Lúpico	Inibidor Específico	Déficit de fator via endógena
TCA	± prolongado	prolongado	prolongado
Teste de mistura	Não correção do prolongamento	Não correção do prolongamento	Correção do prolongamento
Índice de <i>Rosner</i>	≥ 15	≥ 15	< 12
Testes de confirmação de um AL	Positivos	Negativos	Negativos
Fatores via endógena (dosagem cronométrica)	Normais ou diminuição de vários fatores (correção por diluição do plasma)	Diminuição do fator alvo (não correção por diluição do plasma)	Diminuição de um só fator

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial entre AL, inibidor específico e déficit de fator frente a um prolongamento do TCA (ARNOUX, 1998).

Na presença de um prolongamento concomitante do tempo de *Quick* e do TCA, deve ser excluída, dosando os fatores do complexo protrombínico, a eventualidade rara de um déficit adquirido de protrombina associado à presença de um AL, que pode ser acompanhado de uma grave síndrome hemorrágica. Essa síndrome de hipoprotrombinemia adquirida encontrada na maioria dos casos em crianças, num contexto auto-imune ou infeccioso, deve-se à presença de anticorpos anti-protrombina, não neutralizantes, mas responsáveis por uma depuração rápida dos complexos antígeno-anticorpo (ARNOUX, 1998).

Nos últimos anos, foram realizados progressos incontestáveis na padronização do diagnóstico biológico dos AL. Ao mesmo tempo, empresários do ramo diagnóstico colocaram à disposição uma ampla gama de reagentes eficientes.

Porém, certos problemas continuam colocados, principalmente o da ausência de padrão biológico de AL, o que torna difícil a avaliação dos novos testes e impossível, até agora, a quantificação desses anticorpos (ARNOUX, 1998).

8. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A SAF foi originalmente descrita em pacientes com LES, porém, desde os primeiros relatos, já se conhecia a presença das manifestações clínicas de SAF em pacientes sem LES. Esse grupo foi denominado como SAF primária. Assim sendo, a SAF é classificada em SAF primária (SAFP), quando não há outras doenças associadas, e SAF secundária (SAFS), quando está associada com outras doenças. A principal patologia associada com SAFS é o LES. Contudo, a SAFS pode estar associada com outras patologias auto-imunes (Síndrome de *Sjögren* e doenças na tireóide), com neoplasias malignas, com doenças infecciosas e com o uso de drogas (HUGHES, 2003). Na maioria dessas condições, exceto o LES, a presença de trombose é rara (FREITAS, 2003).

Freitas et al traçaram um perfil clínico e laboratorial da síndrome antifosfolípide (SAF), comparando a primária (SAFP) com a secundária (SAFS) ao LES. Foram avaliados 27 pacientes com SAFP e 32 com SAFS ao LES, perfazendo um total de 59 pacientes. Os pacientes foram avaliados quanto à presença de fenômenos arteriais e venosos, insucessos obstétricos, fenômeno de *Raynaud*, livedo reticular, anemia hemolítica auto-imune (AHAI), plaquetopenia, linfopenia, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticorpos anti-nucleares e VDRL (Quadro 4).

Os valores de anticorpos anticardiolipina IgG e IgM são expressos em unidades GPL / mL e MPL / mL, respectivamente. O valor de corte, definido pelo fornecedor do Kit, foi de 10 unidades GPL / mL e 10 unidades MPL / mL para IgG e IgM. Valores entre 10 e 15 unidades foram definidos como fracamente positivos, entre 15 e 60 unidades foram definidos como moderadamente positivos e valores acima de 60 unidades como fortemente positivos. Tanto a detecção dos anticorpos anticardiolipina, como a determinação do inibidor lúpico foram realizadas em duas ocasiões, dentro de um intervalo de tempo mínimo de seis semanas.

Dentre os pacientes com SAFP, 18 (66,7%) eram do sexo feminino e 9 (33,3%) do masculino. Dentre os pacientes com SAFS ao LES, 30 (93,8%) eram do sexo feminino e 2 (6,2%) do masculino.

O principal tipo de trombose, nos pacientes com SAFP, foi a trombose em sistema nervoso central - SNC (59,3%), seguida de tromboembolismo pulmonar - TEP (29,6%), trombose venosa profunda - TVP (22,2%) e, por fim, trombose visceral

- TV (3,7%). Com relação aos pacientes com SAFS, foi observado TVP em 37,5%, seguida de trombose visceral e em SNC em 18,8% e, por fim, TEP em 12,5%. A perda gestacional foi observada em 50% das mulheres com SAFP e em 56,7% das mulheres com SAFS ao LES, sendo o segundo trimestre o principal período de ocorrência de perda gestacional nos dois grupos estudados, 66,7% e 64,7%, respectivamente (FREITAS, 2003).

Manifestação clínica ou laboratorial	SAFP	SAFS
Trombose arterial	59,3%	25,0%
Trombose venosa	33,3%	53,1%
Perda gestacional	50,0%	56,7%
Fenômeno de <i>Raynaud</i>	18,5%	18,8%
Livedo reticular	18,5%	12,5%
Anemia hemolítica auto-imune	7,4%	25,0%
Anticoagulante lúpico	33,3%	37,5%
Anticardiolipina IgG	79,2%	72,4%
Anticardiolipina IgM	58,4%	65,5%
Linfopenia	7,4%	71,2%
Anticorpos anti-nucleares	7,4%	100%
VDRL positivo	5,0%	47,1%
Trombocitopenia	22,2%	40,6%

Quadro 4 -Manifestações clínicas e laboratoriais em pacientes com SAFP e SAFS (FREITAS, 2003).

A SAF ainda é uma doença pouco documentada no Brasil, não existindo muitos estudos em populações brasileiras. A trombose arterial foi mais freqüente nos pacientes com SAFP que naqueles com SAFS ao LES, enquanto ocorreu o inverso com a freqüência de evento trombótico em sítio venoso, porém, sem significância estatística (FREITAS, 2003).

Em um estudo comparativo em 58 pacientes com SAFP e 56 com SAFS ao LES, mostrou-se que não há diferenças estatísticas entre os dois grupos quanto à freqüência de manifestações trombóticas, sendo que a trombose venosa foi a mais freqüente em ambos os grupos: SAFP e SAFS ao LES (ORDI, 1996).

É possível que a freqüência aumentada de trombose arterial, nos pacientes com SAFP que foram estudados, seja apenas um achado ocasional e relacionado com o tipo de paciente que recorre à assistência, pois as trombozes arteriais são mais incomuns do que as trombozes venosas na população. Além disso, os pacientes jovens com trombose arterial são encaminhados para investigação mais precocemente, enquanto os indivíduos com trombose venosa, em geral, são tratados sem uma investigação mais detalhada para possíveis causas de trombofilia, exceto quando apresentam fenômenos trombóticos repetidos.

A distribuição de anticorpos anticardiolipina mostrou uma freqüência de 79,2% de positividade para o anticorpo anticardiolipina IgG e 58,4% para o IgM em pacientes com SAFP. Com relação aos pacientes com SAFS ao LES, 72,4% apresentaram anticorpo anticardiolipina IgG positivo e 65,5% apresentaram IgM positivo.

Agrupando os resultados por faixas de valores, foi observado que 45,9% dos pacientes com SAFP tiveram anticorpos anticardiolipina IgG em títulos moderados a altos, enquanto 41,7% destes pacientes tiveram IgM nestes títulos. Com relação aos pacientes com SAFS ao LES, 51,7% tiveram anticardiolipina IgG em títulos moderados a altos e 58,6% tiveram o subtipo IgM nestes títulos.

A distribuição de anticorpos anticardiolipina em pacientes com SAF, habitualmente, é semelhante entre os pacientes com SAFP e aqueles com SAFS ao LES, sendo a freqüência do subtipo IgM menor que a freqüência do subtipo IgG, conforme mostrado previamente. No entanto, em um seguimento de dez anos, ficou demonstrado que pacientes com SAFS ao LES apresentam uma persistência prolongada dos títulos anticardiolipina IgM. Nesse estudo, observa-se uma tendência de aumento da freqüência de anticorpo anticardiolipina IgM com relação ao subtipo IgG (58,6% e 51,7%, respectivamente) no subgrupo de pacientes com SAFS ao LES. Contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

O subtipo IgM do anticorpo anticardiolipina tem sido associado com fenômenos trombóticos em sítios venosos e não arteriais, justificando em parte, uma maior incidência de trombose venosa que trombose arterial (53,1% e 25,0%, respectivamente) nos pacientes com SAFS a LES avaliados nesse análise.

Com relação ao inibidor ou anticoagulante lúpico, não houve diferença entre os pacientes com SAFP e SAFS (33,3% e 37,5%, respectivamente).

Dentre as outras manifestações da SAF, observa-se que a freqüência de fenômeno de *Raynaud*, livedo reticular, anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia foi estatisticamente semelhante entre os grupos estudados, apesar de se observar a tendência do aumento na freqüência de anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia na SAFS ao LES.

Além disso, observa-se a freqüência aumentada de linfopenia e anticorpos anti-nucleares na SAFS ao LES. Curiosamente, observa-se também uma diferença entre as freqüências de VDRL positivo nos dois subgrupos, 5,0% no subgrupo com SAFP e 47,1% naquele com SAFS ao LES, sendo que esses últimos dados não possuem relatos prévios na literatura.

Portanto, as manifestações clínicas na SAFP e na SAFS ao LES foram semelhantes. Contudo, a trombose arterial foi mais freqüente na SAFP, sendo a isquemia cerebral a principal manifestação trombótica em tais pacientes, enquanto a TVP foi a principal manifestação trombótica na SAFS ao LES. Assim como a linfopenia, a presença de anticorpos anti-nucleares e o VDRL positivo foram mais freqüentes na SAFS ao LES (FREITAS, 2003).

9. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE CATASTRÓFICA

A evolução clínica da síndrome antifosfolípide é variada, desde quadros assintomáticos ou transitórios até um quadro de compromisso multissistêmico grave e associado à alta mortalidade. Essa entidade pouco freqüente se conhece por síndrome antifosfolípide catastrófica (SAC).

Castro et al apresentou um relato de caso de uma paciente com SAC, manifestada por insuficiência cardíaca aguda severa por disfunção sistólica ventricular esquerda, hipertensão arterial, hipertensão pulmonar secundária a embolias de repetição e hemorragia pulmonar.

A paciente, citada acima, era mulher de 33 anos de idade com história de poliartralgia em março de 2001. Dois meses depois, ela apresentou palpitações, dispnéia e hemoptise. Por exacerbação de sintomatologia internou com insuficiência respiratória aguda, falha renal e hipertensão arterial.

O anticoagulante lúpico realizado com a prova confirmatória de veneno de víbora *Russell* foi positiva, com anticardiolipinas e anti $\beta 2$ – glicoproteína-I, isótipos IgG e IgM negativos. O VDRL também foi negativo. Uma segunda amostra confirmou o anticoagulante lúpico positivo.

Uma ecocardiografia mostrou leve dilatação e hipertrofia ventricular esquerda, com comprometimento moderado da função sistólica. Formou-se um diagnóstico de vasculite primária associada à miocardite. A paciente piorou, com deterioração da função respiratória, hemoptise e anemia, o que sugeriu hemorragia intra-alveolar.

Pelo antecedente de anticoagulante lúpico positivo, fez-se o diagnóstico de síndrome antifosfolípide catastrófica.

Nesse caso, o diagnóstico da síndrome antifosfolípide se sustenta na presença de anticoagulante lúpico positivo associado a fenômenos trombóticos microvasculares e embolia pulmonar. A evolução clínica é a que dá o nome de síndrome antifosfolípide catastrófica (CASTRO, 2003).

Em 1992, *Asherson* descreveu a SAC, que é definida por um comprometimento clínico de ao menos três sistemas orgânicos em um período de dias ou semanas e com histopatologia que evidencia oclusões múltiplas de grandes e pequenos vasos, sendo o comprometimento microangiopático mais freqüente na SAC do que na síndrome antifosfolípide clássica (HANLY, 2003).

O comprometimento renal é o mais freqüente (78%), seguido por pulmão (66%), sistema nervoso central (56%), coração (50%) e pele (50%). Outros sistemas afetados são o gastrointestinal e glândulas supra-renais, sendo que todos os órgãos podem ser afetados em diferentes graus.

Tal quadro determina que a apresentação clínica seja complexa pelo comprometimento de muitos órgãos de forma simultânea. A principal causa de morte da SAC são os transtornos cardíacos.

O tratamento é complexo pelo comprometimento multissistêmico. Sabe-se que na SAC, apenas a anticoagulação não é suficiente e requer outras terapias como corticóides, imunossupressores, gamaglobulinas e plasmaféreses, com o que se tem obtido uma melhora em 70% dos pacientes (CASTRO, 2003).

10. QUADROS CLÍNICOS ASSOCIADOS À SAF

Quadros clínicos observados na SAF:

1. Trombose venosa	<ul style="list-style-type: none"> Exemplo: TVP, TEP
2. Trombose arterial	<ul style="list-style-type: none"> Exemplo: trombooses em órgãos
3. Gestação	<ul style="list-style-type: none"> Abortos recorrentes
4. Cérebro	<ul style="list-style-type: none"> Dores de cabeça e enxaqueca Derrame cerebral – isquêmico Perda de memória Desequilíbrio mental (incluindo dano auditivo) Esclerose múltipla "atípica" Distúrbios na fala Movimentos desordenados (coréia) Crises de ausência Demência (casos não-tratados)
5. Coração e Pulmões	<ul style="list-style-type: none"> Ataque cardíaco Tromboembolismo pulmonar Falta de ar Hipertensão pulmonar Angina
6. Olhos	<ul style="list-style-type: none"> Perda visual repentina (trombose ao redor dos olhos) Perda de parte do campo visual Olhos secos (Síndrome de <i>Sjögren</i>)
7. Pele	<ul style="list-style-type: none"> Livedo reticular Úlceras (especialmente nas pernas) Circulação "gelada"
8. Rins	<ul style="list-style-type: none"> Trombose arterial ou venosa Hipertensão
9. Fígado	<ul style="list-style-type: none"> Trombose hepática
10. Sangue	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia

Quadro 5 – Quadros clínicos observados na SAF (HUGHES, 2004).

Serão relatados alguns casos clínicos, comprovando que a presença dos anticorpos antifosfolípides está associada a uma tendência de complicações trombóticas em diversos locais do organismo. Esses relatos têm a intenção de associar-se ao Quadro 5.

Em relação à trombose venosa profunda (Quadro 5 – 1), *Camarosano et al* (2003) observaram uma paciente de 19 anos de idade, portadora de LES, que apresentou edema súbito e progressivo em membro superior esquerdo, dor e circulação colateral visível em região supraclavicular esquerda. Foi realizado diagnóstico de trombose venosa em veia jugular externa esquerda e, nos exames laboratoriais, evidenciou-se a presença de anticorpos anticardiolipina. A trombose de veia jugular externa é um evento raro e, conseqüentemente, pouco enfatizado na literatura. O objetivo desse relato foi comprovar a presença do anticorpo anticardiolipina em quadros trombóticos não-habituais.

Ropero et al (2003) também observou um jovem de 28 anos com traumatismo no pé direito, apresentando fratura de falange proximal do 2º dedo. Depois de alguns dias, de forma progressiva, apareceu uma dor na parte posterior da perna direita, que aumentava ao caminhar. Diagnóstico de trombose venosa profunda após a realização de um eco *doopler* venoso. Realizado um tratamento com enoxaparina sódica e acenocumarol. A anticoagulação foi suspensa depois de oito meses para realização de um estudo de hipercoagulabilidade, no qual observou-se a positividade do anticoagulante lúpico e do anticorpo anticardiolipina IgG. A aparição de uma trombose venosa profunda em um paciente jovem sem outros fatores de risco, exceto o repouso relativo de poucos dias, deve fazer pensar na possível existência de uma síndrome de hipercoagulabilidade

Uma das linhas mais importantes e significativas da SAF relaciona-se às perdas gestacionais (Quadro 5 – 3). Relatos sobre essa relação serão expostos a seguir.

Recentes estudos procuram relacionar os anticorpos antifosfolípides com infertilidade e falhas repetidas de fertilização *in vitro*. Tal disfunção imunológica estaria envolvida na diminuição da fertilidade, no pobre desenvolvimento embrionário e na falha do desenvolvimento placentário (CAVALCANTE, 2004).

A ocorrência de sofrimento fetal também foi associada à presença de anticorpos antifosfolípides, com sugestão de que eles reagiriam com antígenos

placentários, inibindo o crescimento da placenta e o transporte de nutrientes. (COUTO, 2004).

Os títulos de anticardiolipina podem variar durante a gestação e sua ascensão parece estar relacionada com pior prognóstico gestacional. Entretanto, as importantes variações dos resultados laboratoriais dos anticorpos antifosfolípidos durante a gravidez, em mulheres com síndrome antifosfolípide, não permitem estabelecer o prognóstico da gestação a partir de pesquisas isoladas. Já foram vistos resultados transitórios positivos em mulheres sem síndrome antifosfolípide, e naquelas que têm a síndrome, a detecção dos anticorpos antifosfolípidos parece ser significativamente maior no primeiro trimestre da gestação (TOPPING, 1999).

Um estudo em mulheres com aborto recorrente, utilizando anticardiolipina isolado e associado ao β 2-GPI, mostrou que a presença de β 2-GPI não identificou pacientes adicionais que eram anteriormente negativas para anticardiolipina (LEE, 1999).

Além do acidente vascular cerebral (ACV), uma grande variedade de eventos neurológicos ocorre em pacientes com síndrome antifosfolípide: coréia, neuropatias focais e uma mielopatia desmielinizante incomum conhecida como “esclerose lupóide” ou “neuropatia jamaicana”. A combinação do AVC e livedo reticular é conhecida como Síndrome de *Sneddon*. Na coréia gravídica, a fisiopatologia é desconhecida, embora haja alguma evidência, sugerindo que os anticorpos antifosfolípidos reajam com lípidos do SNC (LUBBE, 1984). Além da coréia, outra manifestação importante é observada em pacientes obstétricas: a hipertensão pulmonar (HTP), que pode ser resultado de infartos da microcirculação do pulmão, sendo descrita também como uma seqüela de embolia pulmonar (ANSOLA, 1999).

Outra condição patológica associada com a síndrome antifosfolípide foi a pré-eclâmpsia de instalação. Em 43 pacientes, com pré-eclâmpsia grave prévia, às 34 semanas de gestação, 16% tinham elevação significativa dos anticorpos antifosfolípidos. Dentre essas pacientes, três sofreram complicações periparto importantes: infarto cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, cegueira monocular transitória e amnésia pós-parto.

Quanto às complicações neonatais, como os anticorpos antifosfolípidos geralmente são da classe IgG, a passagem placentária pode ser antecipada. Há relatos de trombooses neonatais em crianças nascidas de mães com anticorpos antifosfolípidos. Em um dos casos, o recém-nascido apresentou trombooses na aorta,

artéria renal esquerda, artéria cerebral média e seio sagital superior, apesar do tratamento materno com prednisona e aspirina (SHERIDAN-PEREIRA, 1998).

A trombose clínica é um risco para recém-nascidos de mulheres com anticorpos antifosfolípidos durante a gestação. Assim, crianças, cujas mães têm esse perfil, deveriam ser submetidas à pesquisa dos citados anticorpos, principalmente o anticardiolipina e o anticoagulante lúpico (COUTO, 2004).

São relatados trombose, necrose extensa e infarto em placentas de pacientes com anticorpos antifosfolípidos. Na fisiopatologia da insuficiência ou infarto placentário, é proposta a produção diminuída de prostaciclina ou resposta diminuída da liberação de prostaciclina pela estimulação de trombina. As células endoteliais metabolizam o ácido aracdônico via ciclooxigenase para prostaciclina. As plaquetas, ao contrário, metabolizam o ácido aracdônico em tromboxano A₂. A prostaciclina é um potente vasodilatador e inibidor da agregação placentária, enquanto o tromboxano tem efeitos opostos. Portanto, a diminuição da prostaciclina predisporia à trombose via agregação plaquetária e vasoconstrição (TRIPLETT, 1992).

A pesquisa de história familiar na síndrome antifosfolípide mostrou resultados interessantes. De 108 pacientes com síndrome antifosfolípide, 78% tinham história de um ou mais parentes com pelo menos um parâmetro clínico para a síndrome. Tal achado sugere uma contribuição genética para a síndrome antifosfolípide (WEBER, 2000). Porém, estudos para avaliar a possibilidade de existência de “genes de risco” exigem um grande número de pacientes (HUGHES, 2003).

Os anticorpos que devem ser considerados anormais são os do tipo IgG e não os do tipo IgM. Isso se deve, porque os anticorpos do tipo IgG são transportados através da placenta, o que não ocorre com os do tipo IgM.

Além disso, os valores que devem ser considerados patológicos são os medianamente e altamente positivos. Considera-se que as mulheres com anticorpos IgM ou com baixos títulos de IgG não têm um maior risco das complicações da síndrome antifosfolípide do que o resto da população (ANSOLA, 1999).

Pode-se dizer que os anticorpos antifosfolípidos produzem um estado de hipercoagulabilidade na circulação utero-placentária com trombozes e múltiplos infartos placentários, além de uma vasculopatia de artérias uterinas que produzem retardo de crescimento intra-uterino e sofrimento fetal, o qual pode levar a parto prematuro ou morte fetal (GARCÉS, 2003).

Em relação ao dano auditivo (Quadro 5 – 4), *Calderelli et al* (1986) sugeriram um mecanismo de microinfartos dos capilares ou arteríolas nos ossos temporais. *Hisashi et al* (1993) foram os primeiros a indicar uma associação entre disacusia sensorineural em pacientes com lúpus e a presença do anticorpo antifosfolípide, sugerindo que estes anticorpos induziam trombose na região da orelha interna.

Uma perda auditiva súbita poderia ser condizente com lesões vasculares na artéria auditiva interna, como na síndrome antifosfolípide. Nesse caso, a dosagem dos anticorpos antifosfolípidos poderia ajudar na identificação dos fenômenos tromboembólicos. Porém, a positividade nesses casos chega somente a 20% (HISASHI, 1993). O risco da anticoagulação como tratamento de escolha não justificaria o benefício para a paciente. Outro fato que aumenta a possibilidade de fenômenos tromboembólicos na orelha interna é a ausência de atividade inflamatória na ressonância magnética, que deve ser realizada precocemente nesse caso (CECATTO, 2004).

Quanto aos problemas cardíacos (Quadro 5 – 5), *Brito et al* (2004) relataram uma Endocardite de *Libmann-Sacks*, em uma mulher de 34 anos de idade com LES e síndrome antifosfolípide secundária. A endocardite de *Libmann-Sacks* foi descrita inicialmente em 1924 como vegetações valvares livres de bactérias, e mais tarde relatada como manifestação do LES. As vegetações de *Libmann-Sacks* consistem em acúmulos estéreis de imunocomplexos, células mononucleares, corpos de hematoxilina e trombos de fibrina e plaquetas. Podem se desenvolver em qualquer lugar da superfície endocárdica, porém mais comumente encontradas nas valvas do coração esquerdo, particularmente na superfície atrial da valva mitral. Sua cicatrização leva à fibrose, em alguns casos, calcificação. Se as vegetações forem extensas, o processo cicatricial pode produzir deformidade valvar, possivelmente levando à regurgitação mitral ou aórtica.

Alguns estudos sugerem associação entre doença valvar e a presença de anticorpos antifosfolípidos, embora outros estudos não tenham confirmado essa relação. Tais divergências são, em parte, consequência de diferentes métodos utilizados na detecção de anticorpos antifosfolípidos, assim como variações na técnica ecocardiográfica empregada e na interpretação dos resultados.

Parece haver correlação entre o tipo e o título de anticorpo anticardiolipina e a probabilidade de desenvolver valvopatia, sendo que os pacientes com anticorpos anticardiolipina do tipo IgG em títulos moderados a altos apresentam maior

incidência de alterações valvares quando comparados com pacientes com títulos baixos de anticardiolipina IgG e IgM. Contudo, há pacientes com doença valvar nos quais o anticoagulante lúpico é o único anticorpo antifosfolípide detectado.

Pomerantzeff et al (1999) também acompanharam uma mulher de 48 anos de idade, com estenose mitral e que foi submetida a comissurotomia com rápida evolução para reestenose, necessitando de substituição valvar. Durante a cirurgia, apresentava uma valva mitral estenótica com verrucosidades, sugerindo endocardite de *Libmann-Sacks*, e não tendo ainda o diagnóstico confirmado de LES. A paciente apresentou a dosagem de anticoagulante lúpico positiva.

Gouveia et al (2004) relataram, em seus estudos, um quadro clínico de uveíte associado à SAF (Quadro 5 – 6). A uveíte é um processo inflamatório intra-ocular que compromete a úvea e estruturas vizinhas, sendo responsável por 5 a 20% das causas de cegueira na América do Norte. Em um trabalho realizado nos pacientes atendidos no serviço de uveítes de uma clínica oftalmológica, além dos diagnósticos esperados, foram observados alguns diagnósticos raros, tais como uveíte associada ao HTLV I/II, retinopatia auto-imune e síndrome antifosfolípide. A síndrome antifosfolípide é responsável pelos fenômenos oclusivos da retina (GOUVEIA, 2004).

Mekkes et al (2004) observaram que existe um aumento da incidência de desordens hipercoaguláveis em pacientes com úlceras (Quadro 5 – 7) causadas por vasculite. Treze pacientes internados no hospital com úlceras necróticas, causadas por vasculite histologicamente confirmada, foram investigados para desordens da coagulação. Em 53% dos pacientes foram encontradas condições hipercoaguláveis, sendo que 38% apresentaram Fator V de *Leiden* e 15% apresentaram anticoagulante lúpico.

Em relação aos danos renais (Quadro 5 – 8), *Tektonidou et al (2004)* avaliaram a prevalência, as associações clínicas e a evolução da nefropatia antifosfolípide em pacientes portadores ou não de anticorpos antifosfolípidos. Os pesquisadores concluíram que, em pacientes portadores de LES, a nefropatia antifosfolípide ocorre quase exclusivamente em indivíduos portadores de anticorpos antifosfolípidos. Hipertensão relacionada à nefropatia antifosfolípide, aumento dos níveis séricos de creatinina e a progressão das lesões histológicas associaram-se a um pior prognóstico.

Além disso, um terço dos pacientes com síndrome antifosfolípide e hipertensão, atendidos pela equipe do Dr. *Hughes*, apresentaram um estreitamento

nas artérias renais. Após tratamento com warfarina e, em alguns casos, com a realização de procedimento cirúrgico para reabrir as artérias com uma câmara, a pressão sangüínea tornou-se novamente estável. Esse é um importante desenvolvimento no tratamento da pressão sangüínea elevada na síndrome antifosfolípide (HUGHES, 2003).

Também foi descrita a hemorragia supra-renal (HS) associada à síndrome antifosfolípide em relação com o LES, embora com menor freqüência. Pode ser a manifestação inicial da enfermidade, podendo ocorrer a trombose nas veias de drenagem supra-renais e infarto hemorrágico secundário. O risco de trombose nesses pacientes é alto e aconselha-se uma anticoagulação indefinida (MARIE, 1998).

García et al (2002) acompanhou uma mulher de 59 anos de idade com uma história prévia de poliartrite metacarpofalângicas e interfalângicas proximais de ambas as mãos, fotossensibilidade e fenômeno de *Raynaud* bilateral. Após ingressar em um serviço de traumatologia, começou a sentir dor abdominal, vômitos, diarréia e anemia depois de uma semana da colocação da prótese, por fratura no quadril.

Uma ecografia abdominal demonstrou a presença de glândulas supra-renais com um aumento de tamanho patológico, não podendo se diferenciar metástase ou hemorragia. Na primeira bateria de exames, os anticorpos anticardiolipina mostraram um resultado negativo, ao passo que o anticoagulante lúpico foi positivo.

O diagnóstico apresentado foi de uma hemorragia supra-renal secundária à presença de anticoagulante lúpico em paciente portadora de LES não diagnosticado previamente. Iniciou-se um tratamento com anticoagulante, primeiramente com heparina sódica e posteriormente com dicumarínicos orais, mantendo o seu tratamento substitutivo hormonal, devido a insuficiência adrenal.

Posteriormente, a paciente se encontrou assintomática, sendo que em outros exames observou-se a presença de anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM) em títulos médios.

Relaciona-se HS com cirurgia traumatológica, com a colocação de prótese ou reconstrução, como no relato de caso. Nos últimos anos, muitos casos de HS associada à presença de anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina com ou sem evidência clínica de LES foram publicados. Além disso, muitos mecanismos de HS têm sido propostos, entre eles que a anticoagulação com heparina ou dicumarínicos aumenta o risco de HS entre 5 e 10 vezes. Também que a trombose

de veia central de glândula supra-renal pode gerar HS, sendo o mecanismo implicado na síndrome antifosfolípide. Nem todos os infartos são hemorrágicos, já que têm sido descritos infartos anêmicos e isquêmicos.

Há apenas a descrição de um único caso de HS traumática, ocasionado por anticoagulante lúpico, em que houve a recuperação da função endócrina das supra-renais. Na sua maioria, os pacientes devem receber tratamento substitutivo hormonal indefinidamente com cortisona.

O risco de trombose recorrente nos pacientes com SAF é alto. Deseja-se manter uma anticoagulação indefinida com um INR (Relação Normalizada Internacional) em torno de 3. A anticoagulação, em um evento trombótico que ocorre nas veias supra-renais e que forma parte da patogênese da HS, não está contraindicada mesmo na presença de HS. Deve-se valorizar o risco de repetição de novos episódios de HS no paciente anticoagulado, frente o risco de eventos trombóticos em pacientes não tratados (GARCIA, 2002).

Outros quadros clínicos associados a essa síndrome em questão serão descritos a seguir.

Em seus estudos, *Espinosa et al* (2004) analisaram as características clínicas e laboratoriais de pacientes com anemia hemolítica microangiopática trombótica (AHMT) associada com anticorpos antifosfolípidos.

De 46 pacientes estudados, 61% tiveram SAF, sendo que a AHMT foi a primeira manifestação clínica da SAF em 57% dos pacientes. O anticoagulante lúpico foi detectado em 86% dos episódios de AHMT e os títulos de anticorpos anticardiolipina positivos em 89% dos casos. A recuperação ocorreu em somente 34% dos pacientes tratados com esteróides e em 70% dos tratados com troca de plasma. A mortalidade ocorreu em 22% dos pacientes.

Os autores concluíram que os resultados dessa pesquisa enfatizam a necessidade de triagem sistemática para anticorpos antifosfolípidos em todos os pacientes com características clínicas e laboratoriais de AHMT. Afirmaram ainda que a existência de anemia em associação com a SAF força a exclusão da presença da variante catastrófica da síndrome. Além disso, a troca de plasma é indicada como uma primeira linha de tratamento para todos os pacientes com essa anemia associada a anticorpos antifosfolípidos.

Fauchais et al (2004), nas suas pesquisas, determinaram a prevalência e a significância clínica dos anticorpos antifosfolípidos, incluindo os anticorpos

anticardiolipina, os anti- β 2-GPI e o anticoagulante lúpico, em 74 pacientes com síndrome de *Sjögren* primária. Os anticorpos anticardiolipina foram encontrados em 34% dos pacientes, o anticoagulante lúpico foi encontrado em 11% e, em apenas 4% dos pacientes, foram detectados os anticorpos anti- β 2-GPI.

A síndrome de *Sjögren* é uma doença inflamatória auto-imune, crônica e multissistêmica, que acomete principalmente glândulas de secreção exócrina, especialmente as salivares e lacrimais, além da pele, do fígado, dos pulmões, dos rins, dos vasos sangüíneos e do sistema nervoso. Pode ser primária ou secundária, sendo a última associada à outra doença auto-imune como a artrite reumatóide, o LES e a esclerose múltipla. A forma primária afeta, principalmente, mulheres na proporção de 9:1, e ocorre em todas as idades, especialmente na menopausa, produzindo secura nos olhos, na boca e garganta, tornando difícil a fonação, a mastigação e a deglutição (CAMPOS, 2003).

Vale lembrar que, apesar de não haver distinção clínica entre a SAF em crianças e adultos, o número de casos em crianças é bem menor. Além disso, a ocorrência em crianças menores de dois anos é bastante rara. Mas cabe ressaltar a presença de uma paciente com três anos de idade, com quadro de acidente vascular cerebral aos 18 meses de vida (artéria cerebral posterior e basilar), confirmado por ressonância nuclear magnética e anticorpo anticardiolipina positivo em títulos elevados. Não possuía história familiar de trombose e os auto-anticorpos foram todos negativos (FREITAS, 2003).

Katsicas et al (2001) estabeleceram a freqüência e as características dos quadros graves relacionados com anticorpos anticardiolipina em pacientes pediátricos com doenças auto-imunes. De todas as formas, a presença desses anticorpos não assegura sua participação exclusiva na patogênese dos fenômenos clínicos descritos, já que outros transtornos devidos a uma doença auto-imune de base podem participar da origem dessas complicações.

Em um período de 5 anos, apresentaram-se 10 quadros graves em 9 pacientes, sobre um total de 63 pacientes com doença auto-imune e presença de anticorpos anticardiolipina. Observou-se um predomínio de LES (7 de 9 pacientes), como doença auto-imune de base. Cinco deles apresentavam enfermidade ativa no momento do episódio grave. Registraram-se trombooses arteriais ou venosas em 3 pacientes, todos com diagnóstico de LES. Nos dois pacientes sem LES, observaram-se fenômenos isquêmicos sem trombose comprovada.

Por sua vez, a hipertensão pulmonar (HTP) é manifestação pouco freqüente no LES pediátrico, e observou-se em apenas dois pacientes. Os anticorpos anticardiolipina IgG apresentaram títulos altos em 3 crianças e títulos intermediários ou baixos em seis; os anticorpos anticardiolipina IgM foram positivos em seis pacientes, sendo dois com títulos altos. Não se encontrou relação entre o título de anticorpo anticardiolipina e a manifestação clínica.

Um total de 14% dos pacientes com enfermidade auto-imune sistêmica e anticorpos anticardiolipina apresentaram manifestações clínicas graves. Elas foram principalmente vasculares periféricos e neurológicos. As manifestações foram observadas na presença de diferentes níveis de anticorpos anticardiolipina, principalmente do tipo IgG. Além disso, os transtornos tiveram variadas evoluções e respostas ao tratamento. Como em outros casos isolados na literatura, a série citada demonstra que, em crianças com doença auto-imune que se associa a anticorpos anticardiolipina, as manifestações clínicas podem ser tão severas como em adultos e seu tratamento, ainda, apresenta desafios. Em tal estudo, 3 dos 9 pacientes apresentaram trombose confirmada.

No entanto, a isquemia cerebral associada com anticorpos antifosfolípidos é a manifestação trombótica arterial mais freqüente em pediatria. Outra manifestação clínica mencionada é a coréia. A associação com anticorpos anticardiolipina já tinha sido descrita. A explicação mais amplamente aceita é de que os anticorpos anticardiolipina se dirigem diretamente a fosfolípidos nos gânglios de base, provocando dessa maneira uma diminuição do início da resposta e movimentos involuntários. Não se pode descartar a possibilidade de trombose dos pequenos vasos.

A associação de HTP com antifosfolípidos tem sido documentada desde 1983 em adultos. Estuda-se que a HTP poderia ser causada por tromboembolismo único ou recorrente ou ser do tipo plexogênico (não tromboembólico).

Novas pesquisas sobre pacientes pediátricos, com anticorpos anticardiolipina e manifestações vasculares ou neurológicas, são necessários para poder determinar um valor preditivo de anticorpos para trombose, freqüência de recorrências, incidência das complicações e a efetividade das condutas terapêuticas.

Quanto ao anticorpo anticardiolipina (aCL), ele é um auto-anticorpo que ocorre em 22% dos pacientes com hepatite C crônica (HCV), não em diálise. Santos et al (2000) avaliaram a associação aCL-HCV em hemodiálise (HD).

Pacientes em HD, num total de 127, foram estudados e submetidos à dosagem de aCL: 67 eram anti-HCV positivo, 20 apresentavam antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) positivo, e 40 eram não reagentes (grupo-controle, com marcadores virais negativos).

Nove de 67 pacientes (13,4%) anti-HCV positivo tinham títulos elevados de aCL. Nenhum HBsAg ou controle era aCL reagente.

A presença de anticorpos anticardiolipina ocorreu somente nos pacientes hemodialisados anti-HCV reagentes. Pacientes reagentes para anti-HCV, HbsAg e anti-HIV, concomitantemente, foram excluídos; bem como portadores de outras doenças infecciosas (não-hepatite). Pacientes com neoplasia, utilizando fenitoína, hidralazina, isoniazida, procainamida, penicilina, metildopa ou fenotiazinas, também foram excluídos. Idade, tempo em HD, número de transfusões e de episódios tromboembólicos, prevalência de LES e aborto não foram significativamente diferentes nos diversos grupos.

Num outro estudo, *Brunet et al* (1995) mostraram que prevalência de anticorpos antifosfolípidos em diálise foi de 31%: anticoagulante lúpico ocorreu em 16,5%, e aCL em 15,5%. Compararam anticorpos antifosfolípidos em pacientes com hepatite B e C em diálise e não acharam diferença. No entanto, dados concernentes à associação de hepatite C especificamente com aCL não foram claramente demonstrados.

Hepatite C é uma condição claramente associada a uma variedade de patologias, mas na presença de teste positivo para aCL em HD representa aumentado risco de trombose, incluindo de acesso vascular. Portanto, existem evidências convincentes de que a presença de aCL pode ser um fator independente de risco associado à hepatite C em HD (SANTOS, 2000).

Por fim, a determinação do dímero D é de grande utilidade para estabelecer o diagnóstico de trombose venosa profunda. *Salazar et al* (1997) analisaram 80 pacientes com quadros sugestivos de síndrome antifosfolípide. Todos os pacientes tinham menos de 40 anos de idade e, em 16% (13) dos casos, apresentaram alguma prova positiva da síndrome. Cinco deles, sendo 4 mulheres e 1 homem apresentaram anticoagulante lúpico positivo. Já, por sua vez, os anticorpos anticardiolipina estavam presentes em 8 pacientes, sendo 6 mulheres e 2 homens. Nos 13 pacientes, foram realizados testes laboratoriais, como o dímero D, fibrinogênio e produtos de degradação do fibrinogênio (PDF).

Os resultados obtidos mostraram que os pacientes com anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina positivos, que possuem dímero D, apresentam um quadro de oclusão venosa que pode contribuir para a formação do seu problema trombótico.

11. TRATAMENTO

A síndrome antifosfolípide é atualmente reconhecida como a trombofilia adquirida mais comum (LEVY, 2004) e também como uma das causas tratáveis de perdas gestacionais (GARCÉS, 2003). Deve ser considerada no diagnóstico diferencial de trombozes arteriais e venosas, bem como nas perdas gestacionais recorrentes e pré-eclâmpsia (LEVY, 2004).

Ainda não há um consenso sobre qual é a melhor opção terapêutica e o tempo ideal de tratamento.

A SAF não tem cura, mas o paciente pode evitar os eventos trombóticos, reduzindo ou corrigindo os fatores de risco para trombose e adotando uma terapia com anticoagulante oral para o resto da vida (LEVY, 2004). Porém, o tempo de anticoagulação deve ser avaliado em cada caso, podendo ser permanente naqueles em que ocorre a re-trombose (CAMAROSANO, 2004). Isso por que, a chance de recorrência é alta para pacientes que já apresentaram evento trombótico arterial ou venoso (LEVY, 2004). Em um primeiro episódio trombótico, sugere-se a anticoagulação por pelo menos seis meses (CAMAROSANO, 2004), podendo se tornar indefinida em pacientes com títulos de anticorpos antifosfolípides persistentemente elevados.

Devido às poucas informações sobre a história natural da doença em pacientes não-tratados, não há um tratamento ideal para a síndrome antifosfolípide. A maioria dos autores recomenda uma anticoagulação de alta intensidade como prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos (BRITO, 2004). Uma das sugestões é manter o INR (relação normatizada internacional) entre 3 e 4 e monitorizá-lo constantemente, pois ele pode representar um risco maior de sangramento (GODOY, 2001).

Portanto, os objetivos do tratamento da síndrome antifosfolípide são eliminar a causa (suprimir a produção de anticorpos antifosfolípides com corticóides ou imunoglobulinas) ou o efeito (prevenir a trombose com anticoagulantes e/ou ácido acetilsalicílico - AAS) (ANSOLA, 1999).

Há três medicamentos principais: AAS, heparina e warfarina. Para milhares de pacientes, um AAS infantil por dia ou um quarto de um AAS normal é suficiente. Essa é a medicação utilizada na gravidez de pacientes com SAF e que apresentaram abortamento prévio.

Para aqueles que atualmente tiveram um quadro trombótico, a escolha deve ser feita entre heparina e warfarina. A heparina é um anticoagulante muito utilizado, mas é disponível apenas injetável, não podendo ser empregado em longo prazo porque apresenta uma tendência aumentada para osteoporose. De qualquer modo, é utilizada na gravidez de pacientes com SAF, pois a warfarina é potencialmente tóxica para o desenvolvimento fetal.

Em outros casos, a warfarina é o tratamento de escolha, sendo uma droga extremamente segura e considerada o anticoagulante oral “padrão ouro”, desde que sua dosagem seja monitorada cuidadosamente através de testes laboratoriais (INR) (HUGHES, 2003).

Em resumo, a indicação de uso de terapêutica anticoagulante se dá para portadores de anticorpos antifosfolípides com quadro de evento trombótico prévio e em outras situações, como por exemplo, portadores de anticorpos antifosfolípides sem quadro de evento trombótico prévio em situações que favoreçam o desencadeamento de trombose (cirurgia, período pós-cirúrgico, traumas, etc.) (VILLELA, 2004).

Alguns dados sobre os três medicamentos:

- Ácido acetil salicílico (AAS): AAS infantil (baixa dose); uma dose entre 75 a 100 mg por dia funciona como um agente anti-trombótico eficaz, desempenhando a função de antiagregante plaquetário. É uma droga segura e apresenta raros efeitos colaterais, como por exemplo, indigestão e alergia (especialmente em asmáticos). O tratamento com AAS não é suficiente no caso de trombozes maiores e isquemia cerebral.
- Heparina: a heparina de baixo peso molecular tem substituído as antigas preparações, mas ela é apenas disponível na forma injetável. Utilizada em “primeira linha” (ação imediata) no tratamento de trombose, antes do uso da warfarina.
- Warfarina: droga extremamente segura e eficaz, que apresenta raros efeitos colaterais. A questão vital é manter a dosagem correta através de testes laboratoriais (INR). Muitos alimentos e medicamentos interagem com a warfarina, alterando a dosagem necessária (HUGHES, 2003), reduzindo a sua ação e aumentando o risco trombótico ou aumentando a sua atividade e elevando o risco de sangramento. Neste último exemplo, destacam-se o AAS e os antiinflamatórios não-hormonais, que devem ser evitados.

Antiinflamatórios inibidores específicos da COX-2 (responsável pela produção de prostaglandinas, causadores de inflamação) e paracetamol têm pouca interferência com a anticoagulação oral, mas exigem acompanhamento médico. Além disso, a ação do anticoagulante oral se dá através da inibição da vitamina K. Se o paciente ingerir grandes quantidades de anticoagulante, acaba reduzindo a quantidade de vitamina K no organismo. Recomenda-se que o indivíduo consuma quantidades diárias fixas de alimentos ricos em vitamina K (laticínios e folhas verdes escuras) (LEVY, 2004).

Outras drogas também são associadas ao tratamento em questão. A seguir elas serão descritas com maiores detalhes.

Clopidogrel: é uma droga amplamente utilizada em cardiologia na prevenção de ataques cardíacos. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do AAS: inibição da agregação plaquetária. Embora mais caro, apresenta duas vantagens sobre o uso do AAS, sendo mais seguro em pacientes com asma e provocando menos indigestão.

Imunoglobulina intravenosa: consiste em uma preparação intravenosa de proteínas (globulinas) obtida de um grande número de doadores. É extremamente cara e tem um efeito de pouca duração. Anos atrás, era utilizada apenas em alguns casos de trombocitopenia, mas, desde então, tem sido um grande sucesso no tratamento de algumas doenças auto-imunes. Está sendo estudada em pacientes com síndrome antifosfolípide, especialmente naqueles que apresentam trombocitopenia (HUGHES, 2003). Inclusive, a trombocitopenia deve ser estudada pelos hematologistas de acordo com o quadro clínico individualizado (GODOY, 2001).

Imunossupressores: são drogas, como o Metotrexato, amplamente utilizadas em doenças auto-imunes como o LES e artrite reumatóide. Tiveram resultados insatisfatórios em pacientes com SAF primária (HUGHES, 2003), pois não há uma doença de base que justifique o seu uso, como por exemplo, uma colagenose (GODOY, 2001). Há também a troca de plasma, com uma idéia atrativa de remoção dos anticorpos antifosfolípidos, mas com poucos trabalhos convincentes publicados.

Antimaláricos: hidroxicloroquina é uma droga extremamente útil no LES e na Síndrome de *Sjögren*. É particularmente eficaz contra rachaduras na pele, fadiga e

dores no corpo. Um dos efeitos adicionais da hidroxicloroquina é a inibição da agregação plaquetária, sendo melhor do que a do AAS infantil (HUGHES, 2003).

Serão apresentadas as tentativas e os resultados de alguns esquemas de tratamentos utilizados em gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides.

A terapia imunossupressora para tratamento de eventos associados aos anticorpos antifosfolípides foi sugerida, baseada na relação entre a presença dos anticorpos anticardiolipina e a ocorrência de trombose e perdas fetais recorrentes. A redução de seus níveis com esteróides ou imunossupressores poderia teoricamente diminuir o risco desses eventos. Contudo, a resposta dos níveis de anticardiolipina à terapia com esteróides ou imunossupressores não é previsível (COUTO, 2004).

Quando gestantes portadoras de anticoagulante lúpico foram tratadas com 40 a 60mg de prednisona e 75mg de ácido acetil salicílico (AAS) por dia, cinco em seis pacientes tiveram supressão do anticorpo, dando à luz a nascidos vivos (LUBBE, 1984). O motivo da administração do AAS é o seu efeito inibidor da enzima ciclooxigenase, necessária para a formação de tromboxano A₂ de efeito pró-coagulante e vasoconstritor, prevenindo a trombose de pequenas veias. Na forma isolada, sua administração não obteve bons resultados, ainda que não se realizaram estudos com grande número de pacientes (ANSOLA, 1999).

Em um estudo randomizado duplo-cego, não foram encontradas diferenças estatísticas no número de nascidos vivos em mulheres com síndrome antifosfolípide tratadas com AAS ou placebo. Portanto, o uso do AAS isoladamente parece não interferir no prognóstico das gestações em mulheres com a síndrome. Entretanto, há sugestões de que o AAS possa contribuir na prevenção da isquemia cerebral em indivíduos com anticorpos antifosfolípides e eventos trombóticos (PATTISON, 2000). Foi sugerido o início do uso da prednisona e AAS no fim do primeiro trimestre, com aumento da prednisona a cada duas semanas, enquanto os parâmetros de coagulação não voltassem ao normal (LUBBE, 1984).

Outros esquemas de prednisona e AAS foram utilizados com uma dose de 100mg de AAS, obtendo-se uma margem de 75 a 80 % de bons resultados. Porém, os efeitos colaterais na mãe eram freqüentes (síndrome *cushingoides*, acne, ganho excessivo de peso, desequilíbrios glicêmicos e ruptura prematura de membranas), obrigando os pesquisadores a buscar novas opções. Apesar disso, é um tratamento

que atualmente se utiliza, sendo que alguns autores preferem reduzir a dose de prednisona para 20 mg (ANSOLA, 1999).

Um estudo contrário à utilização do último esquema foi realizado em 1997 por *Laskin et al*, quando relacionaram 100 mulheres submetidas ao tratamento anteriormente mencionado (prednisona e AAS) com outras 100 mulheres que receberam apenas um placebo. No grupo tratado, encontraram-se 65% de nascidos vivos, comparado com 56% no grupo não tratado, diferença sem significado estatístico, concluindo que o esquema de tratamento com prednisona e AAS não era efetivo (LASKIN, 1997).

Além disso, em uma série de oito pacientes tratadas com prednisona, cinco desenvolveram pré-eclâmpsia, levantando a questão sobre o desenvolvimento de complicações relacionadas ao uso de corticosteróides (BRANCH, 1985).

Em 1984, foi usada pela primeira vez a heparina com o AAS (LUBBE, 1984). A heparina não cruza a placenta e, provavelmente, não atinge o feto. Ela inibe a ligação dos anticorpos antifosfolípidos aos fosfolípidos nos testes de enzima imunoensaio. Aparentemente, essa inibição envolve uma interação entre a heparina e os anticorpos (COUTO, 2004).

O uso de heparina em gestantes portadores de anticorpos antifosfolípidos foi associado à diminuição ou desaparecimento dos anticorpos da circulação materna. As mulheres, nas quais esse efeito ocorreu, tiveram significativamente mais nascidos vivos do que aquelas que apresentaram persistência dos anticorpos na circulação. As últimas evoluíram, em sua maioria, para o aborto espontâneo (MASAMOTO, 2001).

A heparina também está sendo utilizada no lugar da prednisona, sendo considerada mais efetiva e menos perigosa. Seus efeitos colaterais principais são a tendência aumentada ao sangramento e trombocitopenia, já que a osteoporose e a alopecia não são freqüentes em grávidas, por não a utilizarem por longos períodos (ANSOLA, 1999).

O uso da heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) para o tratamento da síndrome antifosfolípide vem se tornando cada vez mais freqüente. Seu uso associado ao AAS parece prevenir a perda gestacional em mulheres com aborto espontâneo recorrente e anticorpos antifosfolípidos (COUTO, 2004).

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) se mostrou tão eficaz quanto a heparina não-fracionada (HNF), apresentando algumas vantagens como maior efeito anti-trombótico, menores taxas de sangramento e menor incidência de osteoporose.

Há divergência quanto à trombocitopenia, sendo que alguns autores afirmam que a HBPM apresenta uma menor incidência de trombocitopenia (GARCÉS, 2003) e outros que as taxas são similares (COUTO, 2004).

Entretanto, foi descrito um caso de elevação de enzimas hepáticas mediante o tratamento com enoxaparina, quadro que se reverteu após interrupção do uso da droga. Isso fez com que os autores sugerissem uma provável hepatotoxicidade da enoxaparina, o que precisa ser melhor avaliado (CARLSON, 2001).

As apresentações disponíveis, atualmente, de heparina de baixo peso molecular que se utilizam por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, são as ideais para o tratamento e o exame mais eficaz para o seu controle é o TTPA, que deve estar entre 1,5 a 2 vezes do valor normal. Há autores que acham que o prolongamento desse exame pelo anticoagulante lúpico faz com que ele seja pouco confiável, preferindo a dosagem plasmática de heparina.

Além disso, a vida média da heparina está diminuída nas pacientes grávidas. Há relatos de casos de pessoas com síndrome antifosfolípide que tiveram uma isquemia cerebral e conseguiram uma gestação satisfatória com doses baixas de AAS e heparina (ANSOLA, 1999).

Garcés et al (2003), acreditando que a terapia anti-trombótica é a terapia profilática para prevenir a trombose da microcirculação placentária e assim melhorar o prognóstico gestacional, realizaram um estudo em 27 mulheres com antecedentes de abortamentos prévios, nos quais se determinou a presença de anticorpos antifosfolípidos. Três pacientes foram excluídas do estudo, 4 tiveram um novo aborto e vinte completaram com sucesso sua gestação. Das 24 pacientes que continuaram o estudo, 22 receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) com doses estabelecidas previamente e somente 1 paciente apresentou complicações importantes.

A melhor conduta terapêutica ainda é controversa. Ela não deve estar dirigida a eliminar ou reduzir os níveis dos anticorpos com terapias imunossupressoras, considerando que a gravidez de uma mulher com anticorpos antifosfolípidos é de alto risco e requer um cuidado especial. Para isso, deve haver um acompanhamento

contínuo do crescimento fetal e do fluxo da artéria umbilical, podendo-se detectar precocemente anormalidades na circulação utero-placentária.

A porcentagem de abortos ou perdas fetais em mulheres com anticorpos antifosfolípides sem tratamento profilático é superior a 80% (GARCÉS, 2003). Além de abortamentos no início da gestação e perdas fetais (no segundo e terceiro trimestre da gestação), os anticorpos antifosfolípides estão relacionados a crescimento intra-uterino retardado, oligohidrâmnia (diminuição do volume do líquido amniótico), baixo peso fetal e insuficiência placentária (LEVY, 2004). *Garcés et al* (2003) sugeriram que o tratamento com HBPM pode ser efetivo em pacientes com anticorpos antifosfolípides. O tratamento anti-trombótico com enoxaparina deve iniciar nas primeiras semanas de gestação. Após os resultados, comprovou-se que a terapia anti-trombótica com HBPM é efetiva em mulheres com antecedentes de perdas fetais recorrentes associadas à presença de anticorpos antifosfolípides. Além disso, a HBPM em associação com AAS em doses baixas é mais efetiva, com uma taxa de 83% de nascidos vivos.

Os inibidores da vitamina K (cumarínicos) podem induzir mal-formações congênitas quando utilizados no início da gestação, e podem ser usados com segurança a partir de 16 semanas, desde que controlados pela equipe médica. Esse pode ser considerado um dos motivos por que a gestação de uma paciente com SAF deve ser programada (LEVY, 2004).

O uso de imunoglobulina humana intravenosa também já foi relatado como tentativa terapêutica. A síndrome antifosfolípide pode ser tratada através de imunoterapia com imunoglobulina intravenosa que contém anticorpos anti-idiotípicos direcionados contra os anticorpos antifosfolípides patogênicos (COUTO, 2004). Em um estudo realizado, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos resultados gestacionais quando comparados os tratamentos: heparina, AAS e imunoglobulina intravenosa X heparina, AAS e placebo (BRANCH, 2000).

Apesar de ser uma experiência ainda limitada, o uso de imunoglobulinas intravenosas pode representar um avanço significativo. No final da década de 80 , começou a sua utilização, mas os esquemas de tratamento eram diferentes e, com isso, as conclusões dos estudos também se diferenciaram. Dois estudos obtiveram resultados mais consistentes, com um êxito de 70 a 100% e menos complicações

maternas. As doses utilizadas foram 400 mg/kg/dia por 5 dias ou 1 g/kg/dia por 2 dias, em cada mês de gravidez.

A decisão de se iniciar o tratamento deve-se reservar para os pacientes que tenham antecedentes de ao menos duas perdas fetais e não se recomenda tratar os pacientes com títulos de anticorpos antifosfolípides sem os antecedentes mencionados.

Uma vez que se tenha decidido iniciar o tratamento, ele deve começar tão logo seja diagnosticada a gravidez. Existe uma discussão de até quando o tratamento deve ser mantido. A maioria dos autores recomenda continuar até 4 a 6 semanas após o parto, já que as pacientes estão ainda em um estado de hipercoagulabilidade nesse período.

Ainda é um motivo de grande debate se as pacientes, fora do período gestacional, devem ser tratadas. Até o momento, o critério mais difundido é dar apenas doses baixas de AAS. Para a síndrome antifosfolípide catastrófica, tem-se utilizado altas doses de esteróides endovenosos, heparina, ciclofosfamida, imunoglobulinas endovenosas e plasmaféreses, sendo que a última aparece com bons resultados (ANSOLA, 1999).

A SAF é uma doença crônica, para evitar as conseqüências que podem ser graves e / ou, até mesmo, fatais; requer-se uma boa adesão ao tratamento. Os pacientes devem ser esclarecidos sobre a conduta geral e o regime terapêutico adotado para prevenir perdas fetais e a morbidade por eventos trombóticos (LEVY, 2004).

12. CONCLUSÃO

- A síndrome antifosfolípide consiste numa das principais causas de trombofilias adquiridas. A presença dos anticorpos antifosfolípidos está associada a uma tendência para eventos tromboembólicos em diferentes locais do organismo. Portanto, deveria ser estudada pelos profissionais da saúde, a fim de que os casos sejam diagnosticados e tratados, impedindo o desenvolvimento dos problemas que esta condição favorece.
- A perspectiva dos pacientes com SAF é melhor, atualmente, devido aos avanços das pesquisas. Testes laboratoriais, conciliando maior sensibilidade e especificidade, favorecem o diagnóstico e o tratamento adequado de acordo com o caso.
- O prognóstico está relacionado aos fatores de risco e eventos desencadeantes da trombose. A importância do diagnóstico da SAF se dá pela tendência do aparecimento de novos eventos trombóticos, sendo que não há meios de se prever onde será o próximo local acometido.
- As probabilidades de se chegar a um consenso sobre o papel patogênico e o mecanismo de ação dos anticorpos antifosfolípidos permanecem incertas. A literatura também é controversa quando se trata da melhor opção terapêutica e o tempo ideal de tratamento para os pacientes com síndrome antifosfolípide.
- Vale destacar que o efeito da descoberta da SAF é de grande valor para a obstetrícia. Pacientes que antes tinham menos de 20% de chances de obter sucesso gestacional, podem agora ter uma expectativa superior a 80%. Novas pesquisas estão investigando o envolvimento de causas genéticas, os mecanismos exatos que levam à trombose, novos esquemas de tratamento e outras ligações com doenças auto-imunes.
- Por fim, espera-se maior ênfase na investigação da síndrome antifosfolípide e atenção em relação às mudanças nos critérios diagnósticos que, posteriormente, poderão ocorrer em virtude de novas descobertas sobre esta síndrome.

13. BIBLIOGRAFIA

ANSOLA, R.O. Las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido: nuevos mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas. **Rev. Cubana Obstetrícia e Ginecologia**. [S.l.], v. 25, n. 3, pp 146 – 452, 1999.

ARNOUX, D.; BOUTIÈRE, B.; SAMPOL, J. Diagnóstico Biológico dos Anticoagulantes Circulantes de Tipo Lúpico. **Newslab**. São Paulo, n. 31, pp. 148 – 162, 1998.

BRANCH, D.W. et al. A multicenter, placebo controlled pilot study of intravenous globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The pregnancy loss study group. **Am. J. Obstet. Gynecol.** [S.l.], v. 182, n. 1, pp 122 – 127, 2000.

BRANCH, D.W. et al. Obstetric complications associated with lupus anticoagulant. **N. Engl. J. Med.** [S.l.], v. 313, pp 1322 – 1326, 1985.

BRITO, F.A. et al. Endocardite de Libmann-Sacks e anticoagulação oral. Relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [S.l.], v.82, n. 4, pp. 378 – 380, abril 2004.

BRUNET, P. et al. Antiphospholipid in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. **Kidney Int.** [S.l.], v.48, pp. 794 – 800, 1995.

CALDARELLI, D.D; REJOWSKI, J.F; COREY, J.P. Sensorineural hearing loss in lupus erythematosus. **Am. J. Otolaryngol.** [S.l.], v. 7, pp 210 – 213, 1986.

CAMAROSANO, M.A. et al. Thrombosis in jugular vein in patient with anticardiolipin antibody and systemic lupus erythematosus. **Revista Brasileira de Reumatologia**. [S.l.], v. 43, n. 4, pp. 265 – 166, jul./ ago. 2003.

CAMPOS, S. **Anticorpos antifosfolipídeos e o lúpus eritematoso sistêmico**. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br>>. Acesso em: 21 set. 2004.

CAMPOS, S. **Lúpus eritematoso sistêmico**. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br>>. Acesso em: 21 set. 2004.

CAMPOS, S. **Síndrome de Sjögren**. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br>>. Acesso em: 21 set. 2004.

CARLSON, M.K.; GLEASON, P.P.; SEN, S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low molecular weight heparin-induced hepatotoxicity. **Pharmacotherapy**. [S.l.], v. 21, n. 1, pp 108 – 113, 2001.

CASTRO, P. et al. Catastrophic Antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of one case. **Rev. Méd. Chile**. [S.l.], v. 131, pp. 1037 – 1041, 2003.

CAVALCANTE, M. **O que é a síndrome antifosfolípide**. Disponível em: <<http://www.imunorepro.mer.br/temas/síndrome.html>>. Acesso em 20 jun. 2004.

CECATTO, S.B. et al. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: report of three cases. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. 3 ed. [S.l.], v. 70, pp. 398 – 403, mai./ jun. 2004.

COUTO, E. et al. **Síndrome antifosfolípide e gestação**. Disponível em: <<http://www.barini.med.br/trabalhos.php>>. Acesso em: 20 jun. 2004.

ESPINOSA, G. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. **Annals of the Rheumatic Diseases**. [S.l.], v. 63, pp 730 – 736, 2004.

FAUCHAIS, A.L. et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. **Lupus**. [S.l.], v. 13, n. 4, pp 245 – 248, 2004.

FLEIRA, S. M. M. Síndrome Antifosfolípide – Recentes Avanços no Diagnóstico Laboratorial. **LAES & HAES**. São Paulo, n. 148, pp. 88 – 94, 2004.

FREITAS, M.V.C. et al. Antiphospholipid antibody syndrome: a comparative study between primary and secondary forms. **Revista Brasileira de Reumatologia**. [S.l.], v. 43, n. 3, pp. 153 – 159, mai./ jun. 2003.

GARCÉS, P.M.; ESPINOSA, F.C.; PACHANO, M.C. Revisión de casos de mujeres embarazadas com Síndrome Antifosfolípídico tratadas con aspirina em bajas dosis y heparina de bajo peso molecular [S.l.:s.n.], 2003.

GARCÍA, G.B. et al. Insuficiencia suprarrenal aguda por hemorragia suprarrenal bilateral como primera manifestación de un síndrome antifosfolípido. A propósito de un caso y revisión. **Anales de Medicina Interna**. Madrid, v. 19, pp. 19 – 22, 2002.

GODOY, J.M.P.; GODOY, M.F.; BRAILE, D.M. Anticorpos antifosfolípídios: novos critérios. **Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia**. [S.l], v. 23, n. 2, pp 106 – 107, 2001.

GODOY, J.M.P. et al. Hipercoagulabilidade e Trombose. **NewsLab**. São Paulo, n. 39, pp. 108 – 116, 2000.

GOUVEIA, E.B. et al. Causes of uveítes in a tertiary center in São Paulo city, Brazil. **Arq. Bras. Oftalmologia**. [S.l], v. 67, pp. 139 – 145, 2004.

HANLY, J.G. Antiphospholipid syndrome: an overview. **Canadian Medical Association Journal**. [S.l], v. 168, pp. 1675 – 1682, 2003.

HENRY, J.B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento / Por Métodos Laboratoriais**. 18 ed. São Paulo: E. Manole, 1995.

HISASHI, K. et al. Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. **Am. J. Otolaryngol**. [S.l.], v. 14, pp 275 – 277, 1993.

HUGHES SYNDROME FOUNDATION – Londres, 2003. Disponível em: <<http://www.hughes-syndrome.org>>. Acesso em: 25 out. 2004.

KATSICAS, M.M. et al. Manifestaciones clínicas severas relacionadas con anticuerpos antifosfolípicos en pacientes pediátricos com enfermedades autoinmunes. **Arch. argent. pediátricos**. [S.l.], v. 99, n. 4, pp 302 – 308, 2001.

LASKIN, C.A. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained fetal loss. **N. Engl. J. Med**. [S.l.], v. 337, n. 3, pp 148 – 153, 1997.

LEE, R.M. et al. Anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies in women with recurrent abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. **Am. J. Obstet. Gynecol**. [S.l.], v. 181, n. 3, pp 642 – 648, 1999.

LEVY, R.A. **Doenças Reumáticas: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAF)**. Disponível em: <<http://www.reumatorj.com.br/doencas/saf.htm>>. Acesso em: 01 jul. 2004.

LOURENÇO, D.M. Trombofilia. In: PITTA, G. B. B.; CASTRO A. A.; BURIHAN E. (Editores). **Angiologia e Cirurgia Vascular: guia ilustrado**. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA, 2003.

LUBBE, W.F. et al. Lupus anticoagulant in pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynecol.** [S.I.], v. 91, pp 357 – 363, 1984.

MARIE, I. et al. Acute adrenal failure secondary to bilateral infarction of the adrenal glands as the first manifestation of primary antiphospholipid antibody syndrome. [S.I.: s.n.], 1998.

MASAMOTO, H. et al. Clearance of antiphospholipid antibodies in pregnancies treated with heparin. **Obstet. Gynecol.** [S.I.], v. 97, n. 3, pp 394 – 398, 2001.

MEKKES, J. et al. Increased incidence of hypercoagulability in patients with leg ulcers caused by leukocytoclastic vasculitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. [S.I.], v. 50, n. 1, janeiro 2004.

MORALES, D.R. Síndrome antifosfolípidos y anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos. **Rev. Mex. Patología Clínica**. [S.I.], v. 47, n. 3, pp. 168 – 171, jul./set., 2000.

ORDI, R.J.; SELVA, O´C.; VILARDELL, T. Thrombotic manifestations in Antiphospholipid Syndrome. In: ASHERSON, R.A. et al. **The Antiphospholipid Syndrome**. 1 ed. Florida: CRC Press, 1996.

PATTISON, N.S. et al. Does aspirin have a hole in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. **Am. J. Obstet. Gynecol.** [S.I.], v. 183, n. 4, pp 1008 – 1012, 2000.

POMERANTZEFF, P.M.A. et al. Reestenose mitral precoce pré-operatória em paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico. Relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [S.I.], v.72, n. 4, pp. 483 – 484, 1999.

RAND, J.H. et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a “lupus procoagulant” phenomenon. **Journal of the American Society of Hematology**. [S.I.], v. 92, n. 5, setembro 1998.

ROPERO, N.M.; MORENO R.G.; CEBRIÁN A.C. Síndrome antifosfolípido em um varón de 28 años. **Revista de la Semg**. [S.I.], n. 58, pp. 625 – 627, novembro 2003.

SALAZAR, L. et al. Determinación del dímero D em pacientes com anticoagulante lúpico. **Rev. Costarric. Cien. Méd.** [S.l.], v.18, n. 3, pp 17 – 23, setembro 1997.

SANTIAGO, M. **Anticorpos Antifosfolípides**: assunto que interessa a diversos especialistas. Disponível em: <<http://www.hemonline.com.br/anticorpo.htm>>. Acesso em: 22 jun. 2004.

SANTOS, C.A. et al. Anticorpo anticardiolipina: associação com o vírus da hepatite C em hemodiálise. **J. Bras Nefrologia**. [S.l.], v. 22, n. 4, pp 221 – 225, 2000.

SHERIDAN-PEREIRA, M. et al. Neonatal aortic thrombosis associated with lupus anticoagulant. **Obstet. Gynecol.** [S.l.], v. 71, pp 1016 – 1018, 1988.

TEKTONIDOU, M.G. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. **Arthritis & Rheumatism**. 8 ed. [S.l.], v. 50, pp 2569 – 2579, 2004.

TERRA, P. **Coagulação**: Interpretação Clínica dos Testes Laboratoriais de Rotina. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

TOPPING, J. et al. Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationship to pregnancy outcome. **Hum. Repro.** [S.l.], v. 14, n. 1, pp 224 – 228, 1999.

TRIPLETT, D.A. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. **Am. J. Reprod. Immunol.** [S.l.], v. 20, n. 2, pp 52 – 67, 1989.

TRIPLETT, D.A. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: COULAM, C.B; FAULK, W.P.; MCINTYRE, J.A. (Org.). **Immunological Obstetrics**. Londres: Norton Medical Books, 1992.

VILLELA, M.S.H. **O laboratório na síndrome antifosfolípide**. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br>>. Acesso em: 23 dez. 2004.

WALLACE, D.J. **Raynaud's Phenomenon**. Disponível em: <http://www.scleroderma.org/pdf/Medical%2520Brochures/Portuguese/Portuguese_Raynaud's.pdf>. Acesso em 02 jul. 2004.

WEBER, M. et al. The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome. **Lupus**. [S.l.], v. 9, n. 4, pp 258 – 263, 2000.