

Endocardite de Libman-Sacks e Anticoagulação Oral

Fabiano Almeida Brito, Magali LMC Tófani, Fábio Ávila Tófani, Adriana Maria Kakehasi, Cristina Costa Duarte Lanna, Marco Antonio Parreiras Carvalho
Belo Horizonte, MG

Paciente de 34 anos, com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de anticorpo antifosfolípide secundária, evoluiu com crises convulsivas, parcialmente controladas com anticonvulsivante, e ausculta de sopro cardíaco, cuja propedêutica mostrou a presença de vegetação em valva mitral. Diante do diagnóstico de endocardite de Libman-Sacks foi iniciada terapia com warfarina sódica, e após seis meses de anticoagulação oral, a paciente apresentava controle total das crises convulsivas e desaparecimento da vegetação valvar ao ecocardiograma. São discutidas a ocorrência da endocardite de Libman-Sacks no lúpus eritematoso sistêmico, sua associação com a síndrome de anticorpo antifosfolípide e a terapêutica anticoagulante, e feita uma revisão da literatura.

A endocardite de Libman-Sacks, foi descrita inicialmente em 1924 como vegetações valvares livres de bactérias¹, e mais tarde relatada como manifestação do lúpus eritematoso sistêmico². Sua incidência é variável, podendo chegar até 60% em estudos *post-mortem*³. Geralmente é assintomática, mas pode ocorrer fragmentação das vegetações com embolia sistêmica e predisposição à endocardite infecciosa⁴. A presença concomitante de anticorpos antifosfolípidos é relatada em pequeno número de estudos, e sua associação ainda é controversa^{5,6}. Sabe-se que a utilização de corticóide e imunossupressores não têm efeito sobre as lesões valvares da endocardite de Libman-Sacks. Por outro lado, a anticoagulação pode ser utilizada no tratamento da síndrome antifosfolípide e alguns autores sugerem a utilização desta modalidade terapêutica quando há associação entre a síndrome antifosfolípide e endocardite de Libman-Sacks. Relatamos o caso de uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de anticorpo antifosfolípide secundária e endocardite de Libman-Sacks, cujas vegetações desapareceram após a instituição da anticoagulação.

Relato de Caso

Mulher de 34 anos, em acompanhamento no Serviço de Reu-

matologia do Hospital das Clínicas da UFMG, desde maio/1994, devido ao diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia⁵, por apresentar eritema malar, fotossensibilidade, lesão cutânea discóide, poliartrite simétrica, úlcera oral, fator antinuclear positivo em título de 1:1024, havendo, também, acometimento renal, confirmado por biópsia, que revelou glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV da Organização Mundial de Saúde). Foram iniciadas prednisona 1mg/kg/dia e pulsoterapia mensal com ciclofosfamida (1 g/mês), com melhora progressiva do quadro clínico e posterior redução das medicações.

Evoluía com estabilidade até março/1998, quando passou a apresentar crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. A tomografia computadorizada de encéfalo e o exame do líquido mostraram-se normais, e a pesquisa de anticardiolipina revelou IgG de 12,2 GPL (<10) e IgM de 0,5 MPL (<10). Entretanto, a pesquisa do anticoagulante lúpico, pelas técnicas do teste de coagulação com kaolin e do teste de inibição da tromboplastina tissular, mostrou-se positiva. Em sua história prévia, havia relato de três perdas fetais no segundo trimestre de gestação, confirmando, assim, o diagnóstico de síndrome de anticorpo antifosfolípide secundária. Iniciou-se anticonvulsivante (difenilhidantoína) na dose de 300mg ao dia e ácido acetilsalicílico na dose de 200mg ao dia, com controle parcial das crises convulsivas. Em janeiro/2000, o exame físico revelou a presença de sopro cardíaco de regurgitação em borda esternal esquerda inferior e, o exame ecocardiográfico transtorácico, a presença de vegetação em valva mitral, com hemoculturas negativas (fig. 1). Levantada a hipótese de endocardite de Libman-Sacks, foi iniciado anticoagulante oral (10mg de warfarin ao dia), mantendo-se o RNI acima de 2,0. Em julho/2000, a paciente encontrava-se assintomática, sem apresentar crises convulsivas e a realização de novo ecocardiograma de controle (transesofágico e transtorácico) não revelou presença da vegetação em válvula mitral (fig. 2). Atualmente está em uso de prednisona, azatioprina e warfarin, em doses de manutenção, evoluindo com doença inativa.

Discussão

As valvopatias são as mais freqüentes e importantes manifestações cardíacas do lúpus eritematoso sistêmico^{4,8}. As alterações valvares podem se manifestar como massas ou vegetações de Libman-Sacks, espessamento valvar, regurgitação e, raramente, estenose. A principal valva afetada é a mitral, seguida pela valva

Hospital das Clínicas da UFMG.

Endereço para Correspondência: Fabiano de Almeida Brito
Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG
Rua Timbiras, 832/701 - Bairro Funcionários - Cep 30140-060
Belo Horizonte, MG - E-mail fabdoc@globo.com

Recebido para publicação em 24/1/03

Aceito em 10/3/03



Fig. 1 - Ecocardiograma transtorácico inicial mostrando vegetação em valva mitral.



Fig. 2 - Ecocardiograma transesofágico mostrando espessamento da valva mitral e ausência da vegetação.

aórtica. O envolvimento das valvas tricúspide e pulmonar raramente é relatado⁵⁻⁸.

Mais da metade dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, quando avaliada através de ecocardiograma transesofágico apresenta alterações valvares, de pouca repercussão anatômica e funcional, e clinicamente silenciosas⁹. A despeito disso, esses pacientes apresentam uma incidência maior de acidente vascular cerebral, embolia periférica, insuficiência cardíaca, endocardite infecciosa e morte, quando comparados a pacientes sem valvopatia⁹. Parece não haver relação temporal entre a presença de acometimento valvar e atividade, duração e terapia do lúpus eritematoso sistêmico, embora um estudo tenha relacionado a presença de alterações valvares com a duração da doença⁹.

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 e, em alguns casos, calcificação. Se as vegetações forem extensas, o processo cicatricial pode produzir deformidade valvar, possivelmente levando à regurgitação mitral ou aórtica⁶⁻¹⁰.

Ecocardiograficamente, essas massas geralmente têm menos de um centímetro quadrado, apresentam bordas irregulares, ecodensidade heterogênea e não se movimentam. A maioria das valvas com massas tem espessamento ou regurgitação associados^{6,9}.

A patogênese da endocardite de Libmann-Sacks não está completamente elucidada. Os principais mecanismos propostos são:

1) formação de trombos de fibrina e plaquetas sobre as valvas alteradas, cuja organização leva à fibrose, distorção e subsequente disfunção valvar. Os fenômenos trombóticos seriam consequência de vários efeitos biológicos dos anticorpos antifosfolípidos: aumento da atividade plaquetária, redução dos níveis de antitrombina III, inibição da liberação de prostaciclina pelas células endoteliais, inibição do sistema trombotomodulina proteína C-proteína S e atividade diminuída do ativador do plasminogênio tecidual liberado pelas células endoteliais; 2) injúria imunológica como insulto inicial ao aparelho valvar, desencadeando a seqüência de eventos patogênicos. Depósitos de imunoglobulinas e complemento foram demonstrados na camada subendotelial das valvas dos pacientes com anticorpos antifosfolípidos^{6,11}.

Alguns estudos sugerem associação entre doença valvar e a presença de anticorpos antifosfolípidos, embora outros estudos não tenham confirmado essa relação^{5,6}. 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 resultados⁶. Parece haver correlação entre o tipo e o título de anticorpos 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 lúpus anticoagulante é o único anticorpo antifosfolípidos detectado⁶.

O tratamento ideal dos pacientes com síndrome antifosfolípide ainda não está definido, em parte devido às poucas informações sobre a história natural da doença em pacientes não tratados. A maioria dos autores recomenda anticoagulação em alta intensidade (RNI>3) como prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos. Devido ao alto risco de recorrência de episódios trombóticos, especialmente nos primeiros seis meses após interrupção da terapia anticoagulante, anticoagulação indefinida é indicada em pacientes com títulos de anticorpos antifosfolípidos persistentemente elevados¹². A prevenção primária de episódios trombóticos em pacientes com anticorpos antifosfolípidos ou anticardiolipina em títulos moderados a altos é controversa. Esses pacientes geralmente recebem ácido acetilsalicílico em baixas doses, embora não haja evidência da eficácia desta abordagem. Corticosteróides e imunossupressores não são usados em pacientes com síndrome antifosfolípidos por não influírem sobre o estado de hipercoagulabilidade¹¹⁻¹⁶. Nossa paciente apresentava síndrome antifosfolípide secundária ao lúpus eritematoso sistêmico, sendo o uso de imunossupressor justificado para o controle das manifestações clínicas da doença primária não relacionadas à síndrome.

Há relatos na literatura de cinco casos de pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípide primária manifestada como acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, os quais foram submetidos à anticoagulação oral. Tais pacientes apresentavam vegetações em valva mitral, sem evidência de infecção, como no caso citado. Após cerca de seis semanas a quatro meses de tratamento, todos os pacientes evoluíram com resolução das vegetações¹⁷⁻¹⁹.

Um recente estudo descreveu as características ecocardiográficas de 29 pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípide primário²⁰. Foi realizado ecocardiograma transesofágico em todos

os pacientes no início do estudo, sendo que 22 apresentavam lesões valvares que consistiam na presença de nódulos irregulares na face atrial da válvula mitral e na face vascular da válvula aórtica. Além das anormalidades valvares, dois pacientes apresentavam evidências de infarto do miocárdio e um defeito do septo atrial. Todos os pacientes iniciaram o uso de anticoagulante oral ou antiagregante plaquetário durante um ano, finalizando com um novo ecocardiograma transesofágico realizado em 13 deles. O segundo exame mostrou lesões inalteradas em seis pacientes e novas lesões nos outros sete. Os autores concluíram que o tratamento com o anticoagulante oral ou antiagregante plaquetário não contribuiu para o desaparecimento de vegetações valvares não-infecciosas, apesar dos relatos esporádicos da resolução de vegetações com o uso de anticoagulação oral em alta intensidade e por tempo inferior a 1 ano. Nosso paciente evoluiu com desaparecimento das vegetações com 6 meses de anticoagulação oral e, ainda mais, foi obtido o controle das crises convulsivas, até então parcial.

Uma das complicações do lúpus eritematoso sistêmico são fenômenos tromboembólicos, sendo o cérebro o território mais acometido^{8,21}. Sabe-se que na maioria dos casos os episódios de embolia são subclínicos, porém algumas vezes eles podem se manifestar através de sinais e sintomas de isquemia do órgão afetado^{8,21}. Crises convulsivas podem ser um sinal de isquemia

cerebral²². No nosso paciente, o controle das crises convulsivas coincidiu com o início da anticoagulação oral, podendo-se inferir que a medicação tenha agido sobre um dos processos fisiopatológicos (hipercoagulabilidade) envolvidos na formação e liberação de trombos da vegetação²¹. Entretanto, a epilepsia é uma das manifestações neuropsiquiátricas mais comuns do lúpus, associada a uma alta prevalência de anticorpos antifosfolípidos, e em cuja patogênese está implicada a oclusão de pequenos vasos da circulação cerebral, como resultado do estado de hipercoagulabilidade²³. Portanto, no nosso caso, há mais de uma etiologia possível para as crises convulsivas, todas relacionadas à presença de anticorpos antifosfolípidos e a um estado de hipercoagulabilidade, sobre as quais a anticoagulação oral pode ter agido terapêuticamente, controlando as crises convulsivas.

Considerando a facilidade da utilização do ecodopplercardiograma transtorácico e transesofágico e da dificuldade atual de indicação de anticoagulante a longo prazo para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, é importante relatar este caso onde a anticoagulação pode ter tido eficiente papel terapêutico, principalmente considerando-se a presença de anticoagulante lúpico. Novos esforços devem ser direcionados ao estudo da prevalência da doença, associação com anticorpos antifosfolípidos e suas manifestações, bem como a terapêutica e o tempo de tratamento mais adequados.

Referências

1. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701-37.
2. Galvi E, Candell-Rivera J, Pigaró C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence morphologic types and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 1988: 817-23.
3. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med*, 1975; 58: 243-64.
4. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 126-41.
5. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid antibody syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579-87.
6. Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA et al. Cardiac valve involvement in SLE and primary antiphospholipid antibody syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol*, 1995; 51: 117-26.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1725.
8. Roldan CA. Valvular disease associated with systemic illness. *Cardiol Clin* 1998; 16: 531-50.
9. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1424-30.
10. Longo JL, Remetz MS. Cardiovascular manifestations of systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19: 793-808.
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
12. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
13. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995; 332: 1025-27.
14. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 1997; 81: 151-77.
15. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 633-42.
16. Levy RA, Vilela VS. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia- Diagnóstico e Tratamento*. 2ed. MEDSI, 2001; 511-22.
17. O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, Greco T. Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 325-7.
18. Skyrme-Jones ARP, Wardroff CAJ, Wiles CM, Fraser AG. Transesophageal echocardiographic demonstration of resolution of mitral vegetations after warfarin in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 251-6.
19. Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd III BF. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 877-80.
20. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137: 973-9.
21. Amaral G, Santos Junior EH, de Azevedo LC, de Azevedo LA, Pimenta J. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(5): 373-5.
22. Cocito L, Favale E, Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. *Stroke* 1982; 13: 189-95.
23. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 568-71.