

# Síndrome antifosfolípide\*

## *Antiphospholipid syndrome\**

Jesus Rodriguez Santamaria<sup>1</sup>  
Fernando Luiz Mandelli<sup>4</sup>

Daniela Badziak<sup>2</sup>  
Leila Cristina Cavalin<sup>5</sup>

Michelle Ferreira de Barros<sup>3</sup>  
Maurício Shigueru Sato<sup>6</sup>

**Resumo:** Condição adquirida, sistêmica, caracterizada por trombozes recorrentes no sistema arterial, venoso ou ambos, a síndrome antifosfolípide pode ser primária ou secundária, esta última mais associada ao lúpus eritematoso sistêmico e menos frequentemente a infecções, fármacos e outras doenças. São marcadores sorológicos da síndrome antifosfolípide os anticorpos antifosfolípides anticoagulante lúpico e anticardiolipina. O critério diagnóstico primário inclui trombose arterial ou venosa e morte fetal recorrente. Cerca de 41% dos pacientes apresentam lesões cutâneas como primeiro sinal da síndrome, que também pode provocar livedo reticular, ulcerações cutâneas, vasculite livedóide, entre outras manifestações. Seu controle consiste principalmente no tratamento e profilaxia da trombose com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

Palavras-chave: Manifestações cutâneas; Síndrome antifosfolípica; Trombose

**Abstract:** *Antiphospholipid syndrome is an acquired multisystem disorder characterized by recurrent thromboses in the arterial system, venous system, or both. Antiphospholipid syndrome is classified into 2 groups: primary and secondary. Secondary antiphospholipid syndrome is often associated with systemic lupus erythematosus and less frequently with infections, drugs and other diseases. Serologic markers are antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant and anticardiolipin. The primary diagnostic criteria include arterial thrombosis or venous thrombosis and recurrent fetal loss. About 41% of patients with lupus anticoagulant have skin lesions as the first sign of antiphospholipid syndrome. Cutaneous manifestations include livedo reticularis, cutaneous ulceration and livedo vasculitis. The mainstays of prophylaxis and treatment of thrombosis are anticoagulant and antiplatelet agents.*

**Keywords:** *Skin manifestations; Antiphospholipid syndrome; Thrombosis*

### INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é desordem sistêmica, auto-imune, caracterizada por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal e abortos espontâneos recorrentes, e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de anticorpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina. A síndrome antifosfolípide foi descrita originariamente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, e nos últimos 20 anos tem sido descrito envolvimento de muitos órgãos. Manifestações cutâneas são freqüentes e em

41% dos pacientes podem representar a primeira manifestação da síndrome.<sup>1</sup> O livedo reticular e as ulcerações cutâneas são as manifestações dermatológicas de maior prevalência. O tratamento é baseado em medicamentos antiagregantes plaquetários e anticoagulantes.<sup>2</sup>

O objetivo desta revisão é familiarizar os leitores com aspectos históricos, epidemiológicos e etiopatogênicos, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico da síndrome antifosfolípide.

Recebido em 05.05.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 19.05.2005.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba - Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR) - Brasil.

<sup>1</sup> Professor Assistente de Dermatologia - Departamento de Clínica Médica - UFPR (PR). Mestre em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - Unifesp (SP).

<sup>2</sup> Médica Residente R2 do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR).

<sup>3</sup> Médica Residente R2 do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR).

<sup>4</sup> Médico Especializando E2 do Serviço de Dermatologia - Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR).

<sup>5</sup> Médica Residente R1 do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR).

<sup>6</sup> Médico Especializando E1 do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR (PR).

## HISTÓRICO

O primeiro anticorpo antifosfolípide (AAF), que reage com antígenos de coração bovino, foi detectado em pacientes com sífilis em 1906.<sup>3</sup> Foi identificado posteriormente como cardiolipina, um fosfolípide mitocondrial.<sup>4</sup>

Conley e Hartmann foram os primeiros a descrever, em 1952, a presença de anticoagulante circulante em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>5</sup>

Em 1963 Bowie et al.<sup>6</sup> chamaram a atenção para a relação entre anticoagulantes sistêmicos em pacientes com LES e eventos tromboembólicos.

Feinstein, Rapaport em 1972<sup>7</sup> sugeriram para esse anticoagulante circulante o nome de "anticoagulante lúpico", e Nilsson et al.,<sup>8</sup> em 1975, o associaram com abortos espontâneos recorrentes.

Em 1983 Hughes<sup>9</sup> descreveu a associação entre anticorpos antifosfolípidos e trombose arterial e venosa.

Em 1987 Harris et al.<sup>10</sup> propuseram o nome de síndrome antifosfolípide.

No início dos anos 90, dois grupos descobriram que alguns anticorpos anticardiolipina requeriam a presença uma proteína ligada à fosfolípide do plasma (anti $\beta$ 2-glicoproteína I) para ligar-se à cardiolipina.<sup>11,12</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

### Frequência

A frequência na população em geral é desconhecida. AAFs podem ser encontrados em 50% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em percentual que varia de um a 5% de população saudável, tendendo a ocorrer mais frequentemente em indivíduos idosos. Estudos recentes sugerem que a ocorrência da síndrome antifosfolípide em pacientes com LES é de 34% a 42%.<sup>13</sup> Em um estudo de 100 pacientes com trombose venosa sem história de LES, 24% tinham anticorpo anticardiolipina, e 4%, anticoagulante lúpico.<sup>14</sup>

### Mortalidade/morbidade

A síndrome antifosfolípide pode contribuir para aumento na frequência de acidentes cerebrovasculares, especialmente em indivíduos jovens,<sup>15</sup> bem como de ocorrência de infarto do miocárdio. Doença cardíaca valvular pode ser mais agressiva, requerendo troca da válvula.<sup>16</sup> Embolia ou trombose pulmonar recorrente pode levar à hipertensão pulmonar.<sup>15</sup>

A síndrome antifosfolípide catastrófica é manifestação séria e comumente fatal (índice de mortalidade de aproximadamente 50%), caracterizada por infartos em vários órgãos em período que pode variar de dias a semanas.<sup>17,18</sup>

Embora a perda fetal espontânea ocorra mais

comumente no segundo ou terceiro trimestre da gestação, pode acontecer em qualquer época desse período.<sup>19</sup>

### Raça

Não há predominância de raça na SAF.<sup>20</sup>

### Sexo

Predominância no sexo feminino principalmente da SAF secundária. Segue a associação de SAF com LES e outras doenças do tecido conjuntivo onde há predominância do sexo feminino.<sup>20</sup>

### Idade

A SAF ocorre comumente em indivíduos jovens e adultos de meia-idade, mas pode manifestar-se em crianças e idosos. Há relato em crianças com menos de oito meses.<sup>20</sup>

## ETIOLOGIA

### Causas

A síndrome antifosfolípide é desordem autoimune de causa desconhecida. Tem sido relatada a associação de anticorpos antifosfolípidos com doenças auto-imunes ou reumáticas, malignidades, doenças hematológicas, infecções, doenças neurológicas e drogas (Quadro 1).<sup>21</sup>

### Predisposição genética

Associação familiar: AAFs são mais frequentemente encontrados em parentes de indivíduos com SAF. Um estudo mostrou incidência de 33%.<sup>22</sup>

Associação com HLA: recentes estudos revelaram associação entre AAF e grupos de indivíduos portadores de determinados genes HLA, incluindo DRw53, DR7 (principalmente indivíduos de origem hispânica) e DR4 (mais em indivíduos brancos).<sup>23</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Ocorre alteração na regulação da homeostasia da coagulação sangüínea. Os mecanismos pelos quais os AAFs interagem com a cascata da coagulação, produzindo eventos clínicos, são especulativos e ainda não foram completamente elucidados. A presença de lesão endotelial associada à presença de um AAF é requisito para uma complicação trombótica.

### Possíveis mecanismos pelos quais AAFs induzem eventos trombóticos:<sup>24,25</sup>

1. AAFs podem ligar-se com fosfolípidos de membrana das plaquetas, resultando em aumento de sua adesão e agregação.

2. AAFs podem combinar-se com fosfolípidos da membrana das células endoteliais junto com anti $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2-GP I) e induzir a ativação da célula

QUADRO 1: Condições associadas à síndrome antifosfolípide

<b>Doenças imunológicas</b>	Lúpus eritematoso sistêmico (25-50%), púrpura trombocitopênica idiopática (30%), artrite reumatóide (33%), artrite psoriásica (28%), síndrome de Sjögren (42%), arterite de células gigantes/polimialgia reumática (20%), doença mista do tecido conjuntivo (22%), esclerose sistêmica (25%), doença de Behçet (20%), poliarterite nodosa, dermatomiosite/polimiosite, anemia hemolítica auto-imune, hepatite crônica ativa.  *As percentagens entre parênteses representam pacientes com AAF e não necessariamente a presença de manifestações clínicas da SAF
<b>Malignidade</b>	Tumores sólidos, leucemia, desordens linfoproliferativas/doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, micose fungóide
<b>Doenças hematológicas</b>	Mielofibrose, doença de von Willebrand, paraproteinemias
<b>Doenças infecciosas</b>	Sífilis, hanseníase, tuberculose, micoplasma, doença de Lyme, malária, infecção pelo HIV, hepatite A, hepatite C, HTLV-1, mononucleose, adenovirose, parvovirose, sarampo, varicela, caxumba, infecções bacterianas (endocardite e sépsis)
<b>Doenças neurológicas</b>	Síndrome de Sneddon, <i>miastenia gravis</i> , esclerose múltipla, enxaqueca (hemicrania)
<b>Medicações</b>	Clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, clozapina, estreptomicina, fenotiazinas

Fonte: Nahass GT.<sup>21</sup>

la endotelial, levando a alteração na expressão das moléculas de adesão, secreção de citocinas e metabolismo das prostacilinas, aumentando a adesão e agregação das plaquetas.

3. Lesão da célula endotelial também pode levar à diminuição da produção de fator relaxante derivado do endotélio e conseqüentemente aumentar o vasoespasmó e isquemia.

4. Na síndrome antifosfolípide secundária, a lesão vascular endotelial já ocorreu, aumentando oclusão/espasmo, isquemia/infarto vascular e alteração na reperfusão.

5. AAFs podem interferir na interação das proteínas C e S da coagulação e conseqüentemente afetar a formação do complexo de controle da coagulação (proteína C ativada, proteína S e fator V).

**Possíveis mecanismos pelos quais AAFs podem ser produzidos:**<sup>26-28</sup>

1. Auto-imunidade.

2. AAFs representam uma resposta a antígenos da membrana interna (por exemplo, fosfoserina) que são expostos por células não eliminadas da circulação devido a sobrecarga ou defeito no sistema de limpeza.

3. AAFs podem também ser anticorpos de reação cruzada induzidos por antígenos exógenos de microorganismos infecciosos (por exemplo, virais ou bacterianos).

#### CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é dependente de alta suspeição clínica e confirmação por meio de achados laboratoriais. Quando trombozes arteriais ou venosas ocorrem em pacientes que não possuem fatores de risco óbvios para trombose ou quando eventos trombóticos são recorrentes, deve-se considerar SAF.<sup>29</sup> Entretanto, o diagnóstico pode ser difícil devido à grande variedade de manifestações clínicas e dificuldades laboratoriais referentes a técnicas de detecção e padronização de resultados. Além disso, os níveis de anticorpos antifosfolípidos podem aumentar, diminuir ou eventualmente desaparecer no decurso da doença.<sup>30</sup>

Devido às dificuldades de diagnóstico, critérios de classificação para síndrome antifosfolípide foram formulados em recente consenso (Quadro 2).<sup>29</sup>

O diagnóstico definitivo da SAF requer a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial, não havendo limites de intervalo entre o evento clínico e o achado laboratorial. Devido à falta de consenso mundial para diferenciar níveis baixos de anticorpos anticardiolipina de moderados a altos, são aceitas três definições: a) 15 ou 20 unidades fosfolípídicas separam níveis de anticorpos anticardiolipina baixos de moderados; b) duas ou 2,5 vezes o nível médio de anticorpos anticardiolipina; c) o nonagésimo nono percentil de níveis de anticardiolipina da população normal.<sup>29</sup>

QUADRO 2: Consenso internacional de critérios preliminares para a classificação da síndrome antifosfolípide

**A. Critérios clínicos****1. Trombose vascular**

Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, ocorrendo em qualquer tecido ou órgão confirmada por Doppler ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite.

**2. Morbidade gestacional**

- a) Uma ou mais mortes de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional
- b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou retardo do crescimento uterino.
- c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional, excluídas causas cromossômiais ou maternas.

**B. Critérios laboratoriais**

**1. Anticorpo anticardiolipina:** anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM em títulos moderados a altos (>20 unidades) em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo seis semanas. O teste deve ser Elisa padronizado.

**2. Anticorpo anticoagulante lúpico:** anticoagulante lúpico presente no plasma, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.

Fonte: Gezer S.<sup>29</sup>

A síndrome antifosfolípide pode ser classificada como primária ou secundária. A primária ocorre na ausência de doenças associadas ou de base, sendo mais comum do que a secundária,<sup>2</sup> que se caracteriza pela associação com largo espectro de doenças.<sup>21</sup>

No lúpus eritematoso sistêmico (LES) os anticorpos antifosfolípidos estão presentes em mais de um terço dos pacientes, porém nem todos apresentam a síndrome clínica.<sup>2</sup> As características clínicas e os anticorpos específicos são similares na SAF primária e secundária, e o curso clínico da SAF secundária é independente da atividade ou gravidade do LES.<sup>31</sup>

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A manifestação clínica mais comum da síndrome antifosfolípide é a trombose, podendo afetar vasos arteriais e venosos de qualquer órgão. A trombose venosa, particularmente em membros inferiores,<sup>25</sup> ocorre em mais de 55% dos pacientes com SAF.<sup>32</sup> Outros locais acometidos incluem as veias renais, retinianas e hepáticas.<sup>25</sup> A trombose arterial envolve o cérebro em mais de 50% dos casos, causando acidentes isquêmicos transitórios (AIT) e acidentes vasculares cerebrais (AVC); aproximadamente 90% dos pacientes abaixo de 50 anos com AIT apresentam anticorpos antifosfolípidos positivos.<sup>33</sup> Outros locais de trombose arterial incluem o coração, olhos, rins e artérias periféricas.<sup>32</sup> Na SAF os episódios de trombose podem ocorrer em leitos vasculares infreqüentemente afetados por outros estados pró-trombóticos.

Várias complicações obstétricas podem estar associadas à SAF, incluindo aborto (principalmente no final do primeiro trimestre), morte fetal (no

segundo e terceiro trimestres de gestação), pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intra-uterino e síndrome Hellp.<sup>21</sup> A perda fetal após 10 semanas de gestação é característica de portadoras de SAF, contrastando com a que se verifica na população geral, em que os abortos são mais freqüentes durante as nove primeiras semanas de gestação<sup>32</sup> e associados a diversas causas.<sup>33</sup>

O espectro de manifestações clínicas da SAF é grande, podendo acometer vários órgãos, caracterizando-se por predomínio de microangiopatia trombótica ou isquemia secundária a eventos tromboembólicos<sup>34</sup> (Quadro 3).

**Manifestações cutâneas**

As manifestações cutâneas em geral são explicadas pela oclusão vascular e representam marca para o diagnóstico e para a necessidade de extensa investigação sistêmica, pois em 41% dos pacientes com SAF constituem o primeiro sinal de doença.<sup>2,35</sup>

O livedo reticular (Figura 1) e as úlceras cutâneas são as lesões dermatológicas mais freqüentes,<sup>30</sup> o primeiro caracterizado por lesões vasculares purpúricas e mosqueadas, com localização, extensão, infiltração e regularidade de padrões diferentes, podendo ser fisiológico ou associado a várias condições, tais como LES e outras condições imunológicas, doenças infecciosas e embolização de colesterol.<sup>2</sup> A associação entre SAF e livedo reticular moderado a grave é significativa,<sup>2</sup> e usualmente as lesões são disseminadas, infiltradas e com padrão irregular.<sup>30</sup>

A síndrome de Sneddon, caracterizada por livedo reticular extenso e acidentes cerebrovasculares,<sup>30,36,37</sup> pode associar-se à SAF, e o estado de hiper-

QUADRO 3: Manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide

SISTEMA ORGÂNICO	PROCESSO PATOGENICO PRIMÁRIO*	
	Tromboembolismo de grandes vasos♦	Microangiopatia trombótica
<b>Arterial</b>	Trombose de aorta ou artérias carótida, axilar, hepática, ileofemoral, mesentérica, pancreática, poplítea, esplênica ou subclávia	
<b>Cardíaco</b>	Angina, infarto do miocárdio, vegetações de válvulas cardíacas, anormalidades valvulares, trombo intra-cardíaco, endocardite trombótica não bacteriana (Libman-Sacks), embolização periférica ou aterosclerose	Infarto do miocárdio, miocardite ou anormalidades valvulares
<b>Cutâneo</b>	Tromboflebite superficial, hemorragias em estilhaço ( <i>splinter</i> ), úlceras de perna, isquemia cutânea distal, infartos da pele, síndrome do dedo azul ou acrocianose	Livedo reticular, gangrena superficial, púrpura, equimoses ou nódulos subcutâneos
<b>Endócrino ou reprodutivo</b>	Infarto ou falência adrenal, infarto testicular, infarto da próstata, necrose ou falência da glândula pituitária	
<b>Gastrointestinal</b>	Síndrome de Budd-Chiari, infarto hepático, intestinal ou esplênico, perfuração esofágica, colite isquêmica, infarto da vesícula biliar não atribuído a cálculos, pancreatite ou ascite	Infarto ou gangrena do intestino, fígado, pâncreas ou baço
<b>Hematológico</b>	Trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urêmica ou púrpura trombocitopênica trombótica	Coagulação intravascular disseminada
<b>Neurológico</b>	Ataque isquêmico transitório, acidente cerebrovascular (trombótico ou embólico), coréia, convulsões, demência por múltiplos infartos, mielite transversa, encefalopatias, enxaqueca, pseudotumor cerebral, trombose venosa cerebral, amaurose fugaz ou mononeurite múltipla	Microtrombos ou microinfartos
<b>Obstétrico</b>	Aborto ou morte fetal, crescimento intra-uterino retardado, síndrome Hellp, oligodrâmnio, pré-eclâmpsia ou insuficiência uteroplacentária	
<b>Oftalmológico</b>	Trombose da artéria ou veia retiniana, ou amaurose fugaz	Retinite
<b>Pulmonar</b>	Embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia alveolar ou trombose arterial pulmonar	Hemorragia alveolar ou síndrome da angústia respiratória aguda
<b>Renal</b>	Trombose da artéria ou veia renal, infarto renal, hipertensão, insuficiência renal aguda ou crônica, proteinúria, hematúria ou síndrome nefrótica	Insuficiência renal aguda, microangiopatia trombótica ou hipertensão
<b>Venoso</b>	Trombose venosa profunda, trombose de veias adrenal, hepática, mesentérica, porta, esplênica ou cava inferior	
<b>Miscelânea</b>	Perfuração do septo nasal ou necrose avascular de ossos	

Fonte: Levine JS et al.<sup>34</sup>

\*Muitas manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide podem resultar de tromboembolismo de grandes vasos, microangiopatia trombótica ou de ambos. Por conveniência, apenas manifestações resultantes exclusivamente de microangiopatia trombótica ou que esta constitua a característica principal são listadas na coluna microangiopatia trombótica.

♦Manifestações da síndrome antifosfolípide cuja patogenia é incerta (por exemplo, trombocitopenia) são listadas na coluna de tromboembolismo de grandes vasos.





FIGURA 1: Livedo reticular. Um dos sinais cutâneos mais comumente associados à síndrome antifosfolípide.

coagulabilidade justifica suas características;<sup>30</sup> ausência de anticorpos antifosfolípidos, entretanto, tem sido descrita.<sup>2</sup>

As úlceras cutâneas normalmente aparecem nas extremidades, embora possam ocorrer em outras áreas, e deixam cicatrizes atróficas.<sup>30</sup> Distinguem-se quatro tipos de úlceras: 1. pequenas úlceras dolorosas na perna, de vasculite livedóide; 2. úlceras grandes semelhantes ao pioderma gangrenoso; 3. úlceras do tipo de Degos; 4. úlceras periungueais.<sup>38</sup>

Outras manifestações cutâneas da SAF são tromboflebitides, mais comuns em pacientes com SAF primária quando comparados aos controles,<sup>21</sup> hemorragias subungueais em estilhaço (múltiplas lesões em diferentes dedos alertam para ocorrência de eventos trombóticos) e uma variedade de lesões lembrando vasculite, incluindo púrpuras, equimoses, nódulos dolorosos e máculas eritematosas.<sup>30</sup> Gangrena cutânea foi reportada em 19% dos pacientes com SAF,<sup>2</sup> e necrose cutânea superficial disseminada ocorre em 3% dos pacientes, sendo caracterizada por lesões purpúricas dolorosas, de início agudo, nos membros, cabeça e nádegas.<sup>30</sup>

Discute-se a associação de doença de Degos (papulose atrófica maligna), anetodermia, esclerose sistêmica progressiva (ESP), lúpus eritematoso discóide (LED) e linfoma de células T com a síndrome antifosfolípide. Especula-se que pacientes com aparente doença de Degos e anticorpos antifosfolípidos positivos tenham SAF com lesões de vasculite livedóide, lembrando papulose atrófica maligna. A anetodermia poderia desenvolver-se devido à isquemia dérmica e conseqüente degeneração de fibras elásticas. Na ESP, títulos elevados de anticorpo anticardiolipina são encontrados em 33% dos pacientes. Propõe-se que esses anticorpos modulem a função plaquetária, resultando em fibrose tecidual e

injúria vascular. Raramente, à SAF podem associar-se lesões de LED, sem evidência clínica e laboratorial de LES. No linfoma de células T, sugere-se que os clones neoplásicos possam induzir a proliferação de linfócitos B com produção de anticorpos antifosfolípidos.<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

### Anticorpos antifosfolípidos

Anticorpos antifosfolípidos formam uma família de auto-anticorpos que exibem extensa gama de alvos específicos, todos reconhecendo várias combinações de fosfolípidos, proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidos ou ambos.<sup>34</sup> Podem ser do tipo IgG, e /ou IgM, ou, menos freqüentemente, IgA.<sup>39</sup> Embora os anticorpos não tenham sido conclusivamente evidenciados como a causa das trombozes e abortos, eles são úteis marcadores laboratoriais na SAF.<sup>40</sup> Os subgrupos mais comuns de anticorpos antifosfolípidos são o anticorpo anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e o anticorpo anti $\beta$ 2-glicoproteína I. Trabalhos recentes trazem novos anticorpos como o antiprotrombina, porém há necessidade de mais estudos para o estabelecimento de sua relevância clínica.<sup>41</sup>

Anticorpos anticardiolipina são detectados atualmente por teste padronizado do tipo Elisa, que mensura a reatividade imunológica a fosfolípidos ou à proteína ligada a fosfolípidos  $\beta$ 2-glicoproteína.<sup>42</sup> Os resultados são expressos quantitativamente:<sup>33</sup>

- fracamente positivos se IgG variar entre 5 e 15GPL (fosfolípide IgG) e se IgM for menor do que 6MPL (fosfolípide IgM);
- moderadamente positivos se IgG variar entre 15 e 80GPL, e IgM entre 6 e 50MPL; e
- fortemente positivos se IgG estiver acima de 80GPL, e IgM acima de 50MPL.

Parece que altos níveis de IgG são mais relevantes clinicamente na previsão da ocorrência de trombozes, trombocitopenia e abortos recorrentes. Muitos casos de títulos baixos ou moderados de anticorpo anticardiolipina têm-se mostrado transitórios, podendo resultar de infecções intercorrentes. Por isso a importância de se repetir o teste de seis a oito semanas depois de um resultado positivo inicial. A persistência do anticorpo anticardiolipina no soro é critério necessário para estabelecimento de SAF.<sup>2</sup>

Anticorpos anti $\beta$ 2-glicoproteína também são detectados por técnica de imunoensaio (Elisa).<sup>43,44</sup> A presença de IgG anti $\beta$ 2-glicoproteína tem alta especificidade para SAF, porém baixa sensibilidade, devendo sua detecção ser associada a anticorpos anticardiolipina.<sup>29</sup> Apesar de sua positividade não ser atualmente incluída nos critérios para SAF, anticorpos anti $\beta$ 2-glicoproteína são associados a trombozes e

outras manifestações de SAF.<sup>34</sup>

Anticorpos anticoagulante lúpico são direcionados contra proteínas ligadas a fosfolípidos, como a  $\beta$ 2-glicoproteína I ou a protrombina, e são detectados por testes que mensuram a coagulação dependente de fosfolípidos.<sup>45</sup> Devido a sua natureza heterogênea, faz-se necessária a realização de mais de um ensaio para correto diagnóstico. Há diferentes métodos para detecção do prolongamento da coagulação (Quadro 4).<sup>34</sup> Os mais utilizados são o PTTa (tempo de trombo-plastina parcial ativada), o TCK (tempo de coagulação de caolim) e o dRVVT (*dilute Russel's Viper Venom Time*). O PTTa previamente era usado como teste de *screening* para o anticorpo anticoagulante lúpico,<sup>2</sup> porém sua sensibilidade em pacientes com SAF é de aproximadamente 30 a 40%. Assim muitos pacientes com SAF têm PTTa normal. O TCK é um bom teste de *screening* para anticoagulante lúpico, entretanto é de difícil técnica e com fatores que dificultam a realização. O dRVVT (à base de veneno de cobra) é o teste mais sensível,<sup>29</sup> sendo então o método de preferência para a detecção da presença do anticorpo anticoagulante lúpico. Para triagem mais completa é necessária uma combinação desses testes.<sup>2</sup>

Apesar da freqüente concordância entre anticorpo anticoagulante lúpico e anticardiolipina ou anti $\beta$ 2-glicoproteína, esses anticorpos não são idênti-

cos. Alguns anticorpos anticoagulante lúpico reagem com outros fosfolípidos além da cardiolipina ou outras proteínas que não a  $\beta$ 2-glicoproteína I, enquanto algumas anticardiolipinas e anticorpo anti $\beta$ 2-glicoproteína não têm atividade de anticoagulante lúpico.<sup>34</sup> A concordância entre a presença de ambos os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico num mesmo paciente varia entre 50 e 75%.<sup>21</sup> Para o diagnóstico laboratorial de SAF vários testes de anticorpos antifosfolípidos deveriam ser usados, já que o paciente pode ser negativo de acordo com um teste e positivo de acordo com outro.<sup>34</sup>

Em geral anticorpos anticoagulante lúpico são mais específicos para SAF, entretanto anticorpos anticardiolipina são mais sensíveis. A especificidade do anticorpo anticardiolipina para SAF aumenta com a elevação dos títulos e é maior para IgG do que para o isótipo IgM.<sup>34</sup>

Em estudos que associaram a presença de anticorpos antifosfolípidos ao risco de trombose concluiu-se que o anticoagulante lúpico é um claro fator de risco para trombose, independente de seu tipo ou do local que afete, da presença de LES ou dos métodos usados para detectá-lo. Em contraste, anticorpo anticardiolipina e anticorpo anti $\beta$ 2-glicoproteína são possíveis fatores de risco de trombose em algumas situações selecionadas. Já a mensuração de anticor-

QUADRO 4: Classificação e detecção de anticorpos antifosfolípidos

ANTICORPO	MÉTODO DE DETECÇÃO
<b>Anticorpo anticoagulante lúpico</b>	<i>Primeira etapa:</i> prolongamento da coagulação em pelo menos um teste de coagulação fosfolípide dependente <i>in vitro</i> com uso de plasma pobre em plaquetas. Os testes podem ser subdivididos de acordo com a cascata da coagulação. Via extrínseca (tempo de protrombina diluída), via intrínseca (PTT <sub>a</sub> , PTT <sub>a</sub> diluída, tempo de coagulação de sílica-coloidal e tempo de coagulação de caolim), via final comum ( <i>dilute Russel's viper venom time</i> , <i>Taipan venom time</i> , e tempo de textarina e ecarina) <i>Segunda etapa:</i> falha em corrigir o tempo de coagulação prolongado misturando plasma do paciente com plasma normal <i>Terceira etapa:</i> confirmação da presença de anticorpo anticoagulante lúpico por encurtamento ou correção do prolongamento do tempo de coagulação depois da adição de excesso de fosfolípidos ou plaquetas. Quarta etapa: afastamento de coagulopatias com uso de ensaios para fatores específicos se os testes confirmatórios são negativos ou se um fator específico é suspeitado.
<b>Anticorpo anticardiolipina</b>	Imunoensaio de fase sólida (em geral Elisa) é formado por cardiolipina coapta da a placas, geralmente em presença de $\beta$ 2-glicoproteína sérica bovina. Anticorpos anticardiolipina de pacientes com SAF são $\beta$ 2-glicoproteínas I-dependentes; anticorpos de pacientes com doenças infecciosas são $\beta$ 2-glicoproteínas independentes.
<b>Anticorpo anti<math>\beta</math>2-glicoproteína I</b>	Imunoensaio de fase sólida (geralmente Elisa) é formado por $\beta$ 2-glicoproteína humana coaptada a placas.

Fonte: Levine JS et al.<sup>34</sup>

pos antiprotrombina, até o presente, não ajuda a definir o risco de trombose devido à falta de dados que comprovem sua associação clínica com SAF.<sup>39</sup>

#### Histopatologia

Biópsia de pele usualmente é necessária para o diagnóstico diferencial. Ausência de vasculite e o achado de trombose não inflamatória de pequenas artérias e veias da derme e hipoderme são características das lesões cutâneas na síndrome antifosfolípide.<sup>34</sup>

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da síndrome antifosfolípide deve ser realizado com pacientes que apresentem distúrbios tromboembólicos, infecções, vasculite e KPTT (tempo de tromboplastina parcial caolim) alargado.<sup>29</sup>

#### Distúrbio tromboembólico

A síndrome antifosfolípide é uma das muitas condições que cursam com um estado de hipercoagulabilidade, em que os fenômenos tromboembólicos podem ocorrer tanto em território venoso quanto arterial.<sup>46</sup> O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças e fatores predisponentes de risco para tromboembolismo, como defeitos nos fatores de coagulação, na lise do coágulo, defeitos metabólicos, alterações plaquetárias, estase (imobilização, cirurgia), hiperviscosidade, defeito na parede dos vasos, uso de contraceptivos orais, terapia com estrógeno, gravidez, puerpério, neoplasia, diabetes, hipertensão, tabagismo, hiperlipidemia.<sup>34</sup>

Ao contrário das outras doenças predisponentes, que podem ser identificadas por meio de exames laboratoriais, a SAF pode mostrar como única alteração a presença dos anticorpos antifosfolípidos. O diagnóstico pode não ser suscitado em pacientes que apresentem sintomatologia de maneira gradual e lenta, podendo levar à isquemia indolente e perda progressiva da função do órgão.<sup>34</sup>

#### Infecções

Quando forem detectados níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos a possibilidade de uma causa infecciosa deve ser considerada. Esses anticorpos são freqüentemente vistos em pacientes com sífilis, doença de Lyme, HIV-1, infecções por *Mycoplasma*, malária e infecções virais tais como hepatite C, infecções por adenovírus, rubéola, varicela e caxumba.<sup>29</sup> O diagnóstico será esclarecido com a realização de testes específicos para a infecção suspeita.

#### Vasculite

A maioria dos pacientes com SAF tem testes de rastreamento para coagulação alterados, trombose

arterial ou venosa e abortos de repetição. Quando a oclusão vascular acontecer na presença de uma doença auto-imune conhecida, como, por exemplo, o LES, a possibilidade de vasculite deve ser considerada.<sup>47</sup> Especialmente em pacientes com SAF catastrófica, a oclusão vascular multissistêmica pode ser vista e pode simular uma vasculite disseminada, como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e coagulação intravascular disseminada (CIVD).<sup>48</sup> Na PTT, é comum encontrar anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos) associada a febre, alterações neurológicas e renais, mas com testes de coagulação normais. Já na CIVD, o paciente costuma apresentar uma doença de base, que evolui com coagulopatia complexa e com a formação dos produtos de degradação da fibrina e KPTT alargado.

#### KPTT alargado

O KPTT aumentado como único achado laboratorial pode ser encontrado nas deficiências adquiridas ou hereditárias dos fatores de coagulação VIII, IX, XI e XII. Também pode ocorrer pela presença de um fator inibidor, o qual pode ser fator específico (por exemplo, um anticorpo contra fator VIII) ou não específico (por exemplo, heparina ou anticoagulante lúpico). Por essa razão KPTT é considerado um bom teste de *screening* para pesquisa de inibidores tais como o anticoagulante lúpico.<sup>49</sup> Para diferenciar a deficiência de um fator ou a presença de um inibidor, é necessária a utilização de plasma normal. Na SAF, existe uma falha na correção do KPTT mesmo após a infusão de plasma normal. O achado de anticorpos antifosfolípidos ajudam a confirmar o diagnóstico. Na presença de inibidores de fatores específicos, tais como o anticorpo antifator VIII, o KPTT encontra-se alargado devido à redução nos níveis do fator de coagulação. Após mistura 1:1 com plasma normal, ocorre a correção imediata de seus valores, porém o KPTT tornar-se-á prolongado novamente dentro de uma ou duas horas à temperatura de 37°C.<sup>29</sup> Os efeitos inibitórios dos produtos de degradação da fibrina na CIVD também podem prolongar o KPTT. Além disso, dependendo do sistema de reagente usado, os efeitos da heparina (terapêutico ou contaminação) também podem ser detectados por meio de prolongamento no KPTT, mesmo em concentrações consideradas baixas, como 0,05U/ml.<sup>29</sup>

#### Livedo reticular

Uma alteração da coloração da pele muito freqüente em pacientes com SAF também pode ser encontrada de maneira fisiológica (*cutis marmorata*), idiopática, congênita e fazendo parte de doenças do colágeno (PAN, dermatomiosite, LES), infecções crônicas (sífilis, tuberculose), obstrução intravascular (embolia, trombocitemia, crioglobulinemia), doença



da parede dos vasos (arteriosclerose), linfomas e por drogas (amantadina, quinina).

### Úlceras cutâneas

Dentro das manifestações dermatológicas comuns da SAF, as úlceras cutâneas devem ser diferenciadas das úlceras de etiologia vascular (arterial, venosa, vasculite de pequeno, médio e grande calibre e linfáticas), de origem neuropática (diabetes, hanseníase, *tabes dorsalis* e siringomielia), origem metabólica (gota, doença de Gaucher), origem hematológica (anemia falciforme, esferocitose, talassemia, leucemia), traumáticas (pressão), frio, radiodermite, queimaduras, factícia, origem neoplásica (carcinomas basocelular e escamocelular, sarcomas, linfomas e metástase), infecciosas (bacterianas, fúngicas e por protozoários), paniculites e o pioderma gangrenoso.

Na gangrena e necrose cutânea que ocorrem na SAF, os anticorpos antifosfolípidos podem estar associados a outros fatores circulantes patogênicos, tais como crioglobulinas, anticorpos de hepatite ou anticorpos antiendoteliais.<sup>2</sup>

Pacientes com LES e anticorpos antilúpicos podem apresentar-se com úlceras que, ao involuírem, deixam cicatrizes com centro atrófico porcelânico, mimetizando a doença de Degos.

Essa síndrome é entidade rara, com êxito letal em 50% dos casos, e os anticorpos antifosfolípidos são negativos.<sup>2</sup>

### TRATAMENTO

No tratamento da SAF devem ser considerados a profilaxia primária, a prevenção de trombozes de repetição, o tratamento da trombose aguda e o manejo durante a gravidez.

#### Profilaxia

Os pacientes que apresentam anticorpos positivos sem história de trombose não têm indicação de tratamento medicamentoso profilático.<sup>2</sup> No entanto, os fatores de risco associados com trombose, como hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia, uso de contraceptivos e imobilização prolongada, devem ser eliminados.<sup>50</sup>

O uso profilático de aspirina, em baixas doses, é útil na prevenção de trombozes em mulheres com abortos de repetição, mas não previne trombose venosa profunda em homens com SAF.<sup>29,34,50</sup> No LES e SAF secundária, a hidroxicloroquina tem efeito protetor comprovado contra trombozes, além de redução do colesterol e da glicemia.<sup>2,29,34</sup>

Pacientes que são submetidos a cirurgias e necessitam de imobilização prolongada, requerem uso de heparinização profilática, e na SAF, algumas

vezes, as doses devem ser maiores do que as habituais, de 25.000 a 40.000U/dia, devido à resistência aos efeitos do anticoagulante.<sup>2</sup>

### Tratamento das complicações obstétricas

A presença de anticorpos antifosfolípidos aumenta o risco de aborto no período fetal (10 ou mais semanas de gestação) e de parto prematuro devido à insuficiência uteroplacentária.<sup>2,34</sup> O tratamento tem evoluído e diminuído o número dessas complicações (Quadro 5).

O uso de prednisona, na dose de 40mg/dia, diminuiu a incidência de abortos, porém aumentou o número de partos pré-termo e a morbidade materna,<sup>32,51,52</sup> incluindo diabetes, hipertensão e sepse.<sup>32</sup> Embora imunoglobulinas endovenosas sejam usadas para o tratamento de algumas doenças auto-imunes na gravidez, estudos randomizados não demonstraram benefícios em comparação com o tratamento com heparina na SAF.<sup>34,51,52</sup>

Muitos estudos prospectivos têm mostrado que o tratamento com heparina associada com baixas doses de aspirina é mais efetivo em prevenir abortos em pacientes com SAF do que a aspirina isoladamente,<sup>2,29,32,34,40,51,52</sup> devendo ser iniciado tão logo a gravidez seja confirmada.<sup>34,40</sup> A dose de aspirina deve ser de 81mg/dia, porém a dosagem da heparina é assunto controverso.<sup>2,29,32,34,51,52</sup> Alguns autores recomendam doses de 5.000U SC[?] de 12/12 horas, na ausência de história prévia de trombozes,<sup>32,52</sup> outros recomendam doses variáveis conforme a fase da gravidez e a história prévia de trombose.<sup>32,51</sup>

A heparina não fracionada pode ser substituída pela heparina de baixo peso molecular, com a vantagem de administração diária, de reduzir os riscos de plaquetopenia e de osteoporose induzidas pela heparina não fracionada.<sup>29,32,34,40</sup> As heparinas de baixo peso molecular usadas na gravidez são enoxaparina 40mg/dia e dalteparina 5.000U/dia.<sup>29</sup>

A descoberta acidental de anticorpos antifosfolípidos durante a gravidez, sem história clínica de problemas como eventos tromboembólicos ou lupus eritematoso sistêmico, não requer tratamento.<sup>29</sup>

Pacientes que usam warfarin por trombozes anteriores devem ter seu tratamento substituído por heparina durante a gravidez, devido a seus efeitos teratogênicos.<sup>2,32</sup>

### Síndrome antifosfolípide catastrófica

Essa manifestação rara da SAF, caracterizada por oclusão vascular generalizada, com frequência resultando em morte, pode não responder à terapia anticoagulante isolada. O tratamento é realizado com uma combinação de anticoagulação, esteróides e

**QUADRO 5: Tratamento obstétrico da SAF com heparina subcutânea****Abortos no período embrionário e pré-eclâmpsia recorrentes sem história de eventos trombóticos**

A. Heparina não fracionada 5.000-7.500U 12/12 horas no primeiro trimestre; 5.000-10.000U 12/ 12 horas no segundo e terceiro trimestres

B. Heparina de baixo peso molecular:

- 1) enoxaparina 40mg/dia ou dalteparina 5.000U/dia ou
- 2) enoxaparina 30mg 12/12 horas ou dalteparina 5.000U 12/12 horas

**Óbito fetal ou pré-eclâmpsia precoce ou insuficiência placentária grave**

A. Heparina não fracionada 7.500-10.000U 12/12 horas no primeiro trimestre; 10.000U 12/12 horas no segundo e terceiro trimestres

B. Heparina de baixo peso molecular:

- 1) enoxaparina 40mg/dia ou dalteparina 5.000U/dia ou
- 2) enoxaparina 30mg 12/12 horas ou dalteparina 5.000U 12/ 12 horas

**Anticoagulação em mulheres com eventos trombóticos prévios**

A. Heparina não fracionada 7.500U cada 8-12 horas

B. Heparina de baixo peso molecular

- 1) ajustada ao peso (enoxaparina 1mg/kg 12/12 horas ou dalteparina 200U/kg 12/12 horas) ou
- 2) doses intermediárias (enoxaparina 40mg/dia ou dalteparina 5.000U/dia nas primeiras 16 semanas de gestação e a cada 12 horas a partir da 16ª semana)

Fonte: Luzzana C et al.<sup>51</sup>

plasmaférese ou imunoglobulina endovenosa.<sup>2,29,32,34,50</sup> O uso de agentes fibrinolíticos não tem benefício comprovado.

**Tratamento após o evento trombótico primário**

Não há nenhuma evidência de que o tratamento agudo da trombose secundária à SAF deva ser diferente do tratamento da trombose aguda por outra causa.<sup>20</sup> A terapia inicial é com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, seguida por warfarin.<sup>32,51</sup> Como os pacientes com SAF e trombose são de alto risco para episódios recorrentes de tromboembolismo, terapia anticoagulante oral prolongada, talvez por toda a vida, é a garantia de prevenção de novos episódios.<sup>29</sup> O anticoagulante oral mais usado é o warfarin. Os estudos ainda mostram resultados variados quanto à intensidade do tratamento anticoagulante.<sup>32,40,50,51</sup> Alguns indicam que há menor risco de novos episódios de trombose com tratamento intensivo com warfarin, mantendo um RNI > 3,<sup>2,29,53,54</sup> enquanto outros estudos, incluindo um prospectivo,<sup>55</sup> mostram que no controle o RNI pode ser mantido entre dois e três, com índices de recorrência semelhantes aos dos pacientes com RNI > 3, porém com menor risco de sangramento.<sup>34,55,56</sup>

As manifestações cutâneas em geral respondem ao tratamento da doença de base. Há estudos que

relatam cura de úlceras crônicas por vasculite livedoide após uso de agentes fibrinolíticos.<sup>2</sup>

**EVOLUÇÃO, PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES**

As manifestações clínicas da SAF são bastante heterogêneas, o que determina evolução bastante variável.<sup>57,58</sup>

Embora a associação das manifestações clínicas com a presença do anticorpo antifosfolípide seja mais evidente na SAF primária, não há diferença na evolução quanto às formas primária e secundária.<sup>34</sup>

Existem poucos dados consistentes na literatura sobre o prognóstico e a evolução clínica dos pacientes. Alguns estudos recentes sugerem três formas de evolução:<sup>59</sup>

1. manifestação clínica isolada ou associada num único episódio (por exemplo, livedo reticular isolado e livedo reticular + isquemia cerebral);

2. episódios recorrentes: a SAF apresenta-se frequentemente com recorrência de suas manifestações clínicas, sobretudo eventos trombóticos.<sup>57,60,61</sup> Títulos de anticorpos anticardiolipina superiores a 40, associados a episódio prévio de trombose, são fatores de risco independentes para um novo episódio de trombose. Pacientes com LES e anticorpos anticardiolipina positivo também têm maior predisposição para eventos trombóticos de repetição. O tempo médio entre o primeiro episódio e o segundo evento é de três anos.

A gravidade da manifestação clínica inicial e a presença de anticorpo anti $\beta$ 2-GPI no primeiro episódio da doença sugerem um pior prognóstico, já que o tempo médio para o segundo evento se reduz para menos de 12 meses;<sup>57,62</sup>

3. síndrome antifosfolípide catastrófica (SAC) ou síndrome de Asherson: é variante incomum da SAF, caracterizada predominantemente por doença obstrutiva de pequenos vasos, afetando pelo menos três diferentes órgãos em período que varia de dias a semanas. Clinicamente manifesta-se sob três formas distintas:<sup>48</sup>

- a. evento inicial da SAF;
- b. evolução da SAF primária: forma mais comum;
- c. evolução da SAF secundária (associada comumente ao LES).

É ainda desconhecido o motivo por que alguns pacientes desenvolvem eventos tromboembólicos em grandes vasos (SAF), e outros em pequenos vasos (SAC). Apesar de mais de 45% dos pacientes não apresentarem fator desencadeante bem definido, postula-se que infecções, trauma, coagulopatias, uso de medicamentos, neoplasias, gestação e agudização do LES podem estar envolvidos como desencadeadores dessa síndrome.<sup>48</sup>

O rim é o órgão mais acometido, seguido de pulmão, SNC, coração e pele (55% a 66%). As manifestações dermatológicas mais comuns são livedo reticular, necrose da pele e púrpura.<sup>34</sup>

A mortalidade é de 50% e devida à disfunção de múltiplos órgãos.<sup>34,48,59</sup>

O prognóstico dos pacientes com SAF é bas-

tante variável e depende de diferentes fatores:

**1. gravidade da manifestação clínica inicial:** o tipo de manifestação clínica inicial afeta tanto a taxa como o tipo de evento subsequente. Se clínica associada a altos títulos de anticorpo anticardiolipina (superior a 40); se duas manifestações clínicas associadas (por exemplo, livedo reticular e trombose venosa) ou anemia hemolítica como manifestação inicial, o prognóstico é pior;<sup>57,59</sup>

**2. história mórbida progressa:** episódio anterior de trombose aumenta a probabilidade de novo evento;<sup>60</sup>

**3. altos níveis de anticorpos:** presença de anti $\beta$ 2-GPI no quadro inicial aumenta a probabilidade de complicações em mais de 50%;

**4. terapia adequada:** o uso de anticoagulantes diminui a probabilidade de eventos sérios em cerca de 78 a 91%;<sup>34,57,60</sup>

**5. neoplasias:** a prevalência de neoplasias durante a evolução da SAF é de 17 a 20%.<sup>60</sup>

## COMENTÁRIOS

A síndrome antifosfolípide é desordem multisistêmica associada a uma variedade de anticorpos circulantes cujo alvo são diferentes complexos de fosfolípidos. As principais manifestações clínicas são as perdas fetais e as complicações tromboembólicas arteriais e/ou venosas, que podem manifestar-se com lesões cutâneas. É importante para o dermatologista reconhecer os sinais cutâneos associados a essa síndrome, colaborando com seu diagnóstico e o tratamento precoce. □

## REFERÊNCIAS

1. Marai I, Zandman-Goddard G, Schoenfeld Y. The systemic nature of antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 365-72.
2. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:970-82.
3. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bey syphilis. *Deuts Che Méd Wochenschr.* 1906; 32: 745-2.
4. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Méd.* 1941; 48: 484-6.
5. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1952; 31:621-2.
6. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating antibodies. *J Lab Clin Méd.* 1963; 62: 416-30.
7. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired Inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb.* 1972; 1: 75-95.
8. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezine D. Intrauterine death and circulating anticoagulant "antithromboplastin". *Acta Méd Scand.* 1975; 197:153-9.
9. Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1985; 3:285-6.
10. Harris EM, Hughes GR, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies: an elderly statesman dons new garments. *J Rheumatol.* 1987; 13: S208-13.
11. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990; 335: 1544-7.
12. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis AS. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 4120-4.
13. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003; 101: 1827-32.

14. Fessler BJ. Thrombotic syndromes and auto immune diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23:461-79.
15. Zanon E, Saggiorato G, Ramon R. Anti-prothrombin antibodies as a potential risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 255-8.
16. Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996; 93: 1579-87.
17. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 355-77.
18. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 77-82
19. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1028-39.
20. Cervera R, Piette JC, Fornt J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-27.
21. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 149-71.
22. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco T. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *Am J Med.* 1995; 99: 473-9.
23. Sebastiani GD, Galeazzi M, Morozzi G, Marcolongo R. The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 25: 414-20.
24. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis AS. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991; 49: 193-280.
25. Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am.* 1997; 81: 151-77.
26. Salmon JE, Girrardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun.* 2004; 7: 133-48.
27. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2211-9.
28. Carmo-Pereira S, Bertolaccini ML, Escudero-Contreras A. Value of IgA anticardiolipin and anti-beta 2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 540-3.
29. Gezer S. Antiphospholipid Syndrome. *Dis Mon.* 2003; 49: 696-741.
30. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North. Am* 2001; 27: 507-24.
31. Amigo MC, Khamashta MA. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26: 331-48.
32. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome. An overview. *CMAJ.* 2003; 168: 1675-82.
33. Mulinari-Brenner FA, Pizzol ASD, Manfrinato LC, Santamaria JR, Gemelli JJ. *An Bras Dermatol.* 2000; 75: 219-24.
34. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 752-63.
35. Diógenes MJN, Diógenes PCN, Carneiro RMM, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol.* 2004; 43:632-7.
36. Alegre VA, Winkelmann RK, Gastineau DA. Cutaneous thrombosis, cerebrovascular thrombosis and lupus anticoagulant- the Sneddon syndrome. Report of 10 cases. *Int J Dermatol.* 1990; 29: 45-9.
37. Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KMA. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome?. *Neurology.* 1988; 38: 798-800.
38. Gantcheva M. Dermatologic aspects of antiphospholipid syndrome. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 173-80.
39. Galli M. Antiphospholipid syndrome: association between laboratory tests and clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004; 33: 249-55.
40. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999; 353: 1348-53.
41. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Immun.* 2004; 112: 144-9.
42. Myers B, Gould J. The place of beta 2 glycoprotein 1 in the assessment of antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; 14: 1-2.
43. Reddel SW, Krilis AS. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6: 775-82.
44. Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F, Sepp NT. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta 2-glycoprotein antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 135: 148-53.
45. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombol.* 2001; 12: 89-93.
46. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In Lee GR, Foersten J, Kukens J, et al. Editors. *Wintrobe Clinical Hematology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p.1781-820.
47. Golan TD. Lupus vasculitis: differential diagnosis with antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2002; 4: 18-24.
48. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's syndrome) in 2004- a review. *Autoimmune Rev.* 2005; 4: 48-54.
49. Alving BM, Barr CF, Tang DB. Correlation between lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies in patients with prolonged activated partial thromboplastin times. *Am J Méd.* 1990; 88: 112-6.
50. Loskshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Méd.* 2003; 349: 1133-8.
51. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, Meroni PL. Update on the antiphospholipid syndrome. *J Nephrol.* 2002; 15: 342-8.
52. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnant-a systematic review of randomized therapeutic trial. *Thrombosis Research.* 2004; 114: 419-26.
53. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med.*

- 2005; 339: 93-102.
54. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332 : 993-7.
  55. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Math. M, Denburg J, Hirsh J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349:1133-8.
  56. Crowther M, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thrombosis Research.* 2005; 115: 3-8.
  57. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q J Med.* 2000; 93: 525-30.
  58. Buhler-Singer S, von Hintzenstern J, Fartasch M, Hornstein OP. Anticardiolipin syndrome with only skin involvement. *Hautzart.* 1994; 45: 394-7.
  59. Piette WW. Antiphospholipid antibody syndrome: the problems and the promise. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 1080.
  60. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian register. *Am J Med.* 1996; 100: 530-6.
  61. Rosove MH, Petronella MC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med.* 1992; 117: 303-8.
  62. Camps Garcia MT, Gutierrez Rueda A, Guil Garcia M, Perello-Gonzalez Moreno I, Garcia Portales R, Belmonte Lopez A, et al. Clinical and analytical manifestations of primary antiphospholipid antibody syndrome. *An Med Interna.* 1993;10:576-82.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Jesus Rodriguez Santamaria  
Rua General Aristides Athayde Junior, 1039 -  
Bigorribo  
80710-520 Curitiba PR  
Tel.: (41) 3233-7479 / Fax: (41) 3233-7479  
E-mail: jsantamaria@uol.com.br



1. Quanto aos mecanismos de indução de trombose pelos anticorpos antifosfolípide (AAF), assinale a resposta correta:
  - a) a presença de lesão vascular associada à presença de um AAF é requisito para complicação trombótica
  - b) AAFs ligam-se a fosfolípidos de membrana das plaquetas, resultando em diminuição de sua adesão e agregação
  - c) AAFs não interferem na formação do complexo de controle da coagulação
  - d) vasoespasmos e isquemia não estão associados à lesão da célula endotelial
2. Sobre a epidemiologia da SAF, podemos fazer várias afirmações, exceto:
  - a) AAFs podem ser encontrados em proporção que varia até de um a 5% da população saudável
  - b) AAFs podem ser encontrados em 50% dos pacientes com LES
  - c) SAF pode contribuir para aumento na frequência de acidentes cerebrovasculares
  - d) há predominância de SAF em pacientes caucasianos
3. Anticorpos antifosfolípidos são dirigidos contra:
  - a) fosfolípidos e proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidos
  - b) proteínas do complexo MHC classe III
  - c) proteínas plasmáticas ligadas a carboidratos
  - d) antígenos nucleares
4. Anticorpos antifosfolípidos podem ser encontrados nas infecções relacionadas abaixo, exceto:
  - a) HIV
  - b) Hepatite C
  - c) impetigo
  - d) rubéola
5. Estas manifestações são características clínicas da síndrome antifosfolípide, exceto:
  - a) trombocitose
  - b) trombose arterial
  - c) vegetações de válvulas cardíacas
  - d) aborto ou morte fetal
6. Qual a percentagem aproximada de pacientes que manifestam lesões cutâneas como primeiro sinal da síndrome antifosfolípide?
  - a) 5%
  - b) 20%
  - c) 40%
  - d) 80%
7. As úlceras cutâneas são uma das manifestações clínicas mais frequentes da síndrome antifosfolípide (SAF), podendo causar cicatrizes atróficas. São típicas da SAF:
  - a) úlceras de vasculite livedóide, úlceras orais, úlceras lembrando doença de Degos
  - b) úlceras de vasculite livedóide, úlceras lembrando pioderma gangrenoso, úlceras neurotróficas
  - c) úlceras de vasculite livedóide, úlceras orais, úlceras neurotróficas
  - d) úlceras de vasculite livedóide, úlceras lembrando pioderma gangrenoso, úlceras periungueais
8. A síndrome de Sneddon caracteriza-se por:
  - a) livedo reticular + síndrome antifosfolípide
  - b) livedo reticular + acidentes cerebrovasculares
  - c) síndrome antifosfolípide + acidentes cerebrovasculares
  - d) livedo reticular + presença de anticorpos antifosfolípidos
9. Anticorpos anticardiolipina são detectados atualmente por:
  - a) testes de coagulação
  - b) imunofluorescência direta
  - c) imunoensaio de fase sólida (Elisa padrão)
  - d) fixação de complemento
10. Marque a resposta correta:
  - a) o VDRL é um teste específico e sensível para SAF
  - b) anticorpos anticardiolipina contra a  $\beta$ 2-glicoproteína I são mais específicos do que anticorpos contra fosfolípidos
  - c) anticorpos anticoagulante lúpico são direcionados principalmente contra  $\beta$ 2-glicoproteína e fibrinogênio
  - d) o PTTa é um teste altamente sensível para SAF
11. O diagnóstico diferencial da SAF deve ser realizado com as doenças relacionadas abaixo, exceto:
  - a) vasculite
  - b) tromboembolismo
  - c) infecções
  - d) psoríase
12. A SAF castrotrófica caracteriza-se por oclusão multissistêmica e pode simular as seguintes doenças:
  - a) púrpura trombocitopênica trombótica e coagulação intravascular disseminada
  - b) hemofilia e púrpura trombocitopênica trombótica
  - c) púrpura trombocitopênica idiopática e mielodisplasia
  - d) coagulação intravascular disseminada e mieloma múltiplo

13. Quanto à profilaxia da SAF, as afirmações abaixo são corretas, exceto:
- todos os pacientes com anticorpos positivos devem receber antiagregantes plaquetários
  - fatores associados a trombose, como hipertensão, devem ser controlados
  - a hidroxicloroquina pode ser usada em pacientes com LES e SAF secundária
  - pacientes com SAF e com necessidade de imobilização prolongada podem necessitar de altas doses de anticoagulantes.
14. Na SAF associada à gestação, qual o melhor tratamento?
- aspirina
  - warfarin
  - aspirina e warfarin
  - aspirina e heparina
15. Quanto ao uso de anticoagulantes na gravidez:
- o uso de warfarin é recomendado
  - as doses de heparina podem variar durante a gestação
  - aspirina isoladamente é útil
  - anticoagulantes orais podem ser usados sem restrição
16. No tratamento da trombose na SAF:
- o tratamento prolongado com anticoagulação não é necessário
  - controle do RNI não é necessário
  - o tratamento inicia-se com heparina e continua com warfarin
  - o tratamento é diferente das trombozes originadas por outras causas
17. Quanto à evolução da SAF, pode-se afirmar:
- é pior na forma primária
  - é pior na forma secundária
  - não existe diferença entre as duas formas
  - a SAF catastrófica é comum
18. Quanto ao prognóstico da forma recorrente da SAF, qual é o evento mais comum?
- livedo reticular
  - isquemia cerebral
  - úlceras de perna
  - fenômenos trombóticos
19. Os fatores abaixo são de mau prognóstico na SAF, exceto:
- títulos de anticardiolipina superiores a 40
  - episódio prévio de trombose
  - gravidade da manifestação clínica inicial
  - ausência de anticorpo antibeta 2-glicoproteína I
20. Quanto à síndrome antifosfolípide catastrófica, as afirmações abaixo são corretas, exceto:
- pode ser evento inicial da SAF
  - pode ser evolução da SAF primária
  - pode ser evolução da SAF secundária
  - é a forma associada à oclusão predominante de grandes vasos

**GABARITO**

Lúpus eritematoso cutâneo - aspectos clínicos e laboratoriais. 2005;80(2):119-31.

1- d	11- a
2- c	12- c
3- b	13- c
4- a	14- s
5- d	15- b
6- d	16- a
7- d	17- a
8- a	18- d
9- c	19- a
10- b	20- d