



Consulta de Doenças Auto-imunes
Hospital de São João – PORTO

Helena Ferreira da Silva, Paula Vaz Marques, Fátima Coelho, Carlos Dias

VII Reunión de Internistas Noveis Sur de Galicia

Síndrome Antifosfolípido

Tratamento

- ▶ Hughes, GRV. ***Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.*** Br Med J (Clin Res Ed). **1983** Oct 15;287(6399):1088-9
 - ▶ Laurell e Nilsson (1957) descrevem uma elevada incidência de “anticorpo antilípido” em doentes com Lúpus eritematoso sistémico (LES) e VDRL positivo, que denominaram de “lupus anticoagulant”, o inibidor lúpico (IL).
 - ▶ Mueh *et al* (1980) relacionaram a presença de IL com eventos trombóticos e trombocitopenia (levantaram a possibilidade de existir actividade do anticorpo contra antígeno fosfolípido da membrana plaquetária).
 - ▶ Carreras *et al* (1981) relacionaram IL com trombose arterial recorrente e morte fetal intra-uterina.
 - ▶ Explorou a relação entre IL e eventos trombóticos e a eventual existência de outros “anticorpos antilípidicos” como anticorpos anti-esfingomiélin e anti-cardiolipina (que relaciona com eventos trombóticos venosos e arteriais), sugerindo a redefinição dos testes usados para detecção de anticorpos antilípidicos.
- ▶ Harris, Gharavi *et al* (1983) reconheceram a importância clínica dos anticorpos anticardiolipina.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”

Project

Tratamento

Conclusão

- ▶ “The antiphospholipid syndrome (APS) is defined by occurrence of **venous and arterial thrombosis**, often multiple, and **recurrent fetal losses**, frequently accompanied by **moderate thrombocytopenia**, in the presence of **antiphospholipid antibodies** (aPL), namely lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL), or anti- β_2 glycoprotein-I (β_2 GPI) antibodies.”

Y. Shoenfeld et al. (eds.): *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. DOI:10.1007/978-1-60327-285-8_2, © 2008 Humana Press, Totowa, NJ.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid” Project

Tratamento

Conclusão

Critérios de Classificação Preliminares

Simpósio Sapporo – 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies, 1996

Critérios clínicos

1. Trombose vascular
 1. 1 ou mais episódios
 2. Arterial, venosa ou pequenos vasos
 3. Confirmada por imagem ou Doppler, ou histopatologia
2. Morbilidade gestacional
 1. ≥ 1 morte fetal (≥ 10 semanas) – feto morfologicamente normal
 2. ≥ 1 partos prematuros (< 34 semanas) por eclampsia, pré-eclampsia ou insuficiência placentária
 3. ≥ 3 abortamentos (< 10 semanas) inexplicáveis por cromossomopatia parental ou causas anatómicas / hormonais

Critérios laboratoriais

1. aCL IgG e/ou IgM positivo em ≥ 2 ocasiões, distanciadas em pelo menos 6 semanas, medidos pelo teste ELISA para aCL β_2 GPI-dependentes
2. IL positivo em ≥ 2 ocasiões, distanciadas em pelo menos 6 semanas, segundo orientações da ISTH

SAF definitivo = 1 Critério clínico + 1 Critério laboratorial

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid” Project

Tratamento

Conclusão

Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

antiphospholipid syndrome. J Thromb

Critérios de Classificação (Sydney)

Critérios clínicos

1. Trombose vascular
 1. 1 ou mais episódios
 2. Arterial, venosa ou pequenos vasos
 3. Confirmada por imagem ou Doppler, ou histopatologia
2. Morbilidade gestacional
 1. ≥ 1 morte fetal (≥ 10 semanas) – feto morfollogicamente normal
 2. ≥ 1 partos prematuros (< 34 semanas) por eclampsia, pré-eclampsia ou insuficiência placentária
 3. ≥ 3 abortamentos (< 10 semanas) inexplicáveis por cromossomopatia parental ou causas anatómicas / hormonais

Critérios laboratoriais

1. aCL IgG e/ou IgM positivo, em **título médio-alto (>40 GPL ou MPL, ou > percentil 99)** em ≥ 2 ocasiões, distanciadas em pelo menos **12 semanas**, medidos pelo teste ELISA
2. IL positivo em ≥ 2 ocasiões, distanciadas em pelo menos **12 semanas**, segundo guidelines da ISTH
3. **Anti- β_2 GPI** IgG e/ou IgM positivo em título elevado ($>$ percentil 99) em ≥ 2 ocasiões, distanciadas em pelo menos 12 semanas

SAF definitivo = 1 Critério clínico + 1 Critério laboratorial

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid” Project

Tratamento

Conclusão

Mikadis et al: *International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome*. J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

Lessons from the “Euro-Phospholipid” project

Ricard Cervera *

Department of Autoimmune Diseases, Institut Clínic of Medicine and Dermatology, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

Available online 3 December 2007

Abstract

The “Euro-Phospholipid” project started in 1999 with a multicentre, consecutive and prospective design. A total cohort of 1000 patients with antiphospholipid syndrome (APS), derived from 13 countries (Belgium, Bulgaria, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, the Netherlands, Portugal, Spain and United Kingdom), has been followed since then by a European consortium that was created as part of the network promoted by the “European Forum on Antiphospholipid Antibodies”, a study group devoted to the development of multicentre projects with large populations of APS patients. This project allowed the identification of the prevalence and characteristics of the main clinical and immunological manifestations at the onset and during the evolution of APS and demonstrated that it is possible to recognize more homogeneous subsets of clinical significance.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Antiphospholipid antibodies; Anticardiolipin antibodies; Lupus anticoagulant

Estudo multicêntrico (20 centros terciários / 13 países)

Coorte de 1000 doentes com síndrome antifosfolípido (SAF) definitivo segundo os critérios preliminares

Objectivos:

1. Identificar a prevalência e caracterizar as principais manifestações clínicas e imunológicas na apresentação e evolução do SAF.
2. Definir padrões de expressão da doença

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crítérios

O “Euro-Phospholipid” Project

Objectivo

Métodos

Resultados

Conclusão

Outras manifestações	EPP (%)
Enxaqueca	20,2
Epilepsia	7
Demência multi-enfarte	2,5
Coreia	1,3
Encefalopatia aguda	1,1
Amnésia transitória	0,7
Ataxia cerebelosa	0,7
Mielopatia transversa	0,4
Hemibalismo	0,3
Hipertensão pulmonar	2,2
Microtrombose pulmonar	1,5
Alveolite fibrosante	1,2
ARDS, hemorragia pulmonar, trombose arterial pulmonar	0,7
Cardiopatía valvular	11,6
Angina	2,7
Miocardíopatia	2,9
Vegetações	2,7
Retrombose de bypass coronário	1,1
Trombo intra-cardíaco	0,4

Outras manifestações	EPP (%)
Trombose glomerular, enfarte renal, trombose artéria renal, trombose veia renal	2,7
Isquemia esofágica / mesentérica	1,5
Enfarte esplénico	1,1
Enfarte pancreático	0,5
S Addison	0,4
S. Budd-Chiari, trombose pequenas veias hepáticas	0,7
Livedo reticularis	24,1
úlceras	5,5
Pseudo-vasculite	3,9
Gangrena digital	3,3
Necrose cutânea	2,1
Hemorragias punctiformes	0,7
Artralgia	38,7
Artrite	27,1
Necrose óssea avascular	2,4
Amaurose fugax	5,4
Neuropatia óptica	1
Trombocitopenia (<100 000)	29,6
Anemia hemolítica	9,7

Doentes com anticorpos antifosfolípido + mas sem trombose prévia

Não existe evidência de existir maior risco trombótico
nestes doentes em relação à população geral.

O risco trombótico parece estar aumentado em doentes com
Lupus eritematoso sistémico independentemente da presença de
anticorpos antifosfolípido.

Parece existir maior risco de perda fetal e parto prematuro.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Quem tratar
- ▶ Risco Trombótico

Conclusão

Doentes com anticorpos antifosfolípido + mas sem trombose prévia

Não existe evidência de existir maior risco trombótico
nestes doentes em relação à população geral.

O risco trombótico parece estar aumentado em doentes com
Lupus eritematoso sistémico independentemente da presença de
anticorpos antifosfolípido.

Parece existir maior risco de perda fetal e parto prematuro.

Doentes com anticorpos antifosfolípido + com perda fetal mas sem trombose prévia

Têm maior risco de evento trombótico.
Baseado num estudo retrospectivo.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Quem tratar
- ▶ Risco Trombótico

Conclusão

Doentes com anticorpos antifosfolípido + mas sem trombose prévia

Não existe evidência de existir maior risco trombótico nestes doentes em relação à população geral.

O risco trombótico parece estar aumentado em doentes com Lupus eritematoso sistémico independentemente da presença de anticorpos antifosfolípido.

Parece existir maior risco de perda fetal e parto prematuro.

Doentes com anticorpos antifosfolípido + com perda fetal mas sem trombose prévia

Têm maior risco de evento trombótico.

Baseado num estudo retrospectivo.

Doentes com anticorpos antifosfolípido + com trombose prévia

Têm maior risco de recorrência de evento trombótico, sobretudo nos primeiros 6 meses. Baseado em estudos retrospectivos e prospectivos.

O evento trombótico tende a ocorrer no mesmo território do primeiro evento.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Critérios

O “Euro-Phospholipid” Project

Tratamento

- ▶ Quem tratar
- ▶ Risco Trombótico

Conclusão

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crítérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Quem tratar
- ▶ Risco Hemorrágico

Conclusão

Doentes com SAF e anticoagulação

A hemorragia major ocorre com uma frequência de 2 a 3% ao ano, comparável à observada em doentes sem SAF e sob anticoagulação.

Nos doentes com anticorpos anti-protrombina podem, raramente, apresentar diátese hemorrágica sob anticoagulação.

Tromboembolismo venoso no SAF

**Heparina não fraccionada (HNF) ou
Heparina de baixo peso molecular (HBPM)**

≥ 5 dias

Varfarina

Iniciar imediatamente

Objectivo: INR 2-3.

Não está indicado para profilaxia primária

Duração: ***ad eternum***

Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: A Systematic Review. JAMA 2006; 295:1050-7.

Bertolaccini ML, Kamashta MA. Laboratory Diagnosis and Management Challenges in the Antiphospholipid Syndrome. Lupus (2006) 15, 172-178.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Tromboembolismo venoso no SAF

**Heparina não fraccionada (HNF) ou
Heparina de baixo peso molecular (HBPM)**

≥ 5 dias

Varfarina

Iniciar imediatamente

Objectivo: INR 2-3.

Não está indicado para profilaxia primária

Duração: ***ad eternum***

Outras medidas terapêuticas no SAF

**Corticosteróides sistémicos em altas doses ou
Imunossupressores ou
Plasmaferese**

Carácter temporário

Dirigido ao tratamento de doença auto-imune de base ou no SAF
catastrófico

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crítérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Trombose arterial no SAF

Cerebral

A forma mais comum de evento arterial no SAF.

Varfarina (INR 1,4-2,8) ou **Aspirina** (325 mg)

Varfarina (INR 3-4)

Não cerebral

Varfarina (INR 2-3)

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Tratamento anti-trombótico no SAF gravidez

Na grávida com morte fetal após as 10 semanas mas sem eventos trombóticos, o tratamento é controverso.

HNF / HBPM (dose profiláctica) e Aspirina (100 mg)

Durante a gravidez

Iniciar a aspirina no período pré-concepção.

Iniciar HNF/HBPM assim que confirmada gravidez intra-uterina. Interromper no período final do 3º trimestre.

Controvérsias

Trombopprofilaxia primária

Doentes com anticorpos antifosfolípido positivos mas sem critério clínico para SAF

Aspirina (100 mg)

No doente assintomático (não gravidez)

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crítérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Controvérsias

Trombopprofilaxia primária

Doentes com anticorpos antifosfolípido positivos mas sem critério clínico para SAF

Aspirina (100 mg)

No doente assintomático (não gravidez)

Trombose arterial não cerebral

P.e. enfarte agudo do miocárdio

Varfarina (INR 2-3)

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Controvérsias

Trombopprofilaxia primária

Doentes com anticorpos antifosfolípido positivos mas sem critério clínico para SAF

Aspirina (100 mg)

No doente assintomático (não gravidez)

Trombose arterial não cerebral

P.e. enfarte agudo do miocárdio

Varfarina (INR 2-3)

Trombose recorrente sob anticoagulação

Se INR < limites terapêuticos

Ajustar **Varfarina** para INR 2-3

Se INR 2-3

Intensificar **Varfarina** para INR 2,5-3,5 / 3-4 ou

Mudar para **HNF / HBPM** ou

Associar **Varfarina (INR 2-3) + Aspirina (100 mg)**

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

- ▶ Trombose Venosa
- ▶ Trombose Arterial
- ▶ SAF grávida
- ▶ Controvérsias

Conclusão

Trombocitopenia

Habitualmente, trombocitopenia ligeira

As formas moderadas a graves não são contra-indicação para a hipocoagulação

Nalguns casos, grave e refractária aos corticosteróides
Requer tratamento imunossupressor com **azatioprina, danazol, IgIV, rituximab.**

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crterios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

Conclusão

SAF definitivo

Trombose Venosa

1º episódio

**Episódio recorrente
sem hipocoagulação
ou INR abaixo do
objectivo**

Varfarina (INR 2-3)

Ad eternum

**Episódio recorrente
sob varfarina**

Trombose Arterial

Cerebral

1º episódio

**Episódio recorrente
sem hipocoagulação
ou aspirina ou INR
abaixo do objectivo**

Varfarina (INR 1,4-2,8)

Ad eternum

**Episódio recorrente
sob varfarina ou
aspirina**

Não cerebral

1º episódio

**Episódio recorrente
sem hipocoagulação
ou INR abaixo do
objectivo**

Varfarina (INR 2-3)

Ad eternum

**Episódio recorrente
sob varfarina**

HBPM / HNF / Varfarina (INR 3-4) / Varfarina + Aspirina

Atc anti-fosfolípido +

Sem evento trombótico

Grávida

**Considerar a profilaxia
HBPM ou HNF
+
Aspirina
(sobretudo se perda fetal
prévia)**

Não Grávida

**Não tratar
ou
Aspirina baixa dose**

- ▶ A investigação, actualmente, tem versado a patogénese e as manifestações clínicas do SAF.
- ▶ Os estudos prospectivos sobre o melhor tratamento no SAF focam o tromboembolismo venoso e o acidente vascular cerebral isquémico.
- ▶ Estão em curso estudos prospectivos destinados a esclarecer a trombopprofilaxia primária.
- ▶ São necessários estudos randomizados para esclarecer a melhor terapêutica para o SAF nos diferentes contextos e padrões.

Síndrome Antifosfolípido

Definição

Crítérios

O “Euro-Phospholipid”
Project

Tratamento

Conclusão