

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo

Autoria: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Elaboração Final: 15 de agosto de 2012

Participantes: Levy RA, Danowski A, Rego J, Kakehasi AM,
Funke A, de Carvalho JF, Lima IVS, Wagner A

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A Diretriz foi elaborada a partir da elaboração de 9 questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento da Síndrome Antifosfolípídeo (SAF). As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome/Desfecho), permitindo gerar estratégias de busca (Anexo 1) da evidência nas principais bases primárias de informação científica (MEDLINE/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também foi realizada busca manual da evidência e de teses (BDTD e IBICT). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios de acordo com a categoria da questão: terapêutica (JADAD para Ensaios Clínicos Randomizados e *New Castle Ottawa Scale* para estudos não randomizados). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram selecionados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Realizar uma diretriz que incluísse as questões mais relevantes e controversas no tratamento da SAF, baseada na melhor evidência científica disponível.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF) é uma doença sistêmica autoimune que se caracteriza por trombose arterial e venosa, morbidade gestacional e pela presença de níveis séricos de anticorpos antifosfolípideo elevados e persistentemente positivos. Hoje, é reconhecida como a causa mais frequente de trombofilia adquirida associada a trombozes venosas e arteriais.

A classificação atual idealizada para fins de inclusão de pacientes em protocolos de pesquisa clínica, mas frequentemente utilizada no dia a dia para estabelecer o diagnóstico da SAF¹(D) e indicar um tratamento, foi revisada em 2006 e requer a presença de um critério clínico e um critério laboratorial.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- Trombose Vascular: um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por Doppler ou histopatologia, que exclua vasculite;
- Morbidade Gestacional:
 - Uma ou mais mortes de feto morfológicamente normal, com mais de 10 semanas de idade gestacional, confirmadas por ultrassom (US) ou exame do feto;
 - Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal, com 34 semanas ou menos, em virtude de eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou causas de insuficiência placentária;
 - Três ou mais abortamentos espontâneos, antes de 10 semanas de idade gestacional, sem anormalidades hormonais ou anatômicas maternas, e causas cromossômicas paternas ou maternas excluídas.

CRITÉRIOS LABORATORIAIS

- Lúpus anticoagulante presente no plasma, em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);

- Anticardiolipinas (aCL) IgG ou IgM em títulos moderados (>40) a altos (>80), em duas ou mais ocasiões, com intervalo de, no mínimo, 12 semanas por teste ELISA padronizado;
- Anti-beta2GPI IgG ou IgM presente no plasma, em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas, por teste ELISA padronizado.

A presença de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos é característica principal desta doença e a principal causa de morte nestes pacientes, com vasos de qualquer calibre e de qualquer local podendo ser acometidos. Os eventos mais frequentemente relatados são trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico. Elevado risco de recorrência²(B).

O tratamento da SAF ainda é sujeito a controvérsias, já que qualquer decisão terapêutica potencialmente vai confrontar-se com o risco de uma cobertura antitrombótica insuficiente ou risco excessivo associado à anticoagulação e seus principais efeitos adversos. Atualmente, a indicação do uso perene de anticoagulação oral em casos de trombose arterial, venosa ou microcirculatória é consensual, mas a sua intensidade e possibilidade de interrupção ainda são discutidas. Os novos agentes anticoagulantes (rivaroxabana e dabigatrana), que têm indicação na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular ou após artroplastia de quadril ou do joelho, ainda estão sendo estudados em pacientes com SAF, e os resultados de estudos em curto e médio prazo são esperados em breve. Certamente, novos agentes anticoagulantes, que não requerem monitoramento e com menor risco de

sangramento, são de grande interesse. Uma vez comprovada sua eficácia e segurança, vão consolidar seu lugar no arsenal do tratamento da SAF. A despeito disso, o objetivo atual das investigações em pesquisa é melhorar a abordagem terapêutica da SAF, procurando atuar no processo patogênico desencadeado pelos anticorpos antifosfolípideo. Entre os candidatos, estão agentes de uso potencial na profilaxia primária, como hidroxicloroquina e clopidogrel; aqueles utilizados em situações de maior gravidade, como gamaglobulina endovenosa e rituximabe; e outros, mais recentemente introduzidos, que podem reduzir a produção dos anticorpos, como tocilizumabe e belimumabe.

Ainda existem, a preocupação e o debate com a conduta que deve ser tomada como trombotoprofilaxia primária nos indivíduos com anticorpos antifosfolípidos sem eventos tromboticos prévios.

Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma diretriz que incluísse as questões mais relevantes e controversas no tratamento da SAF, baseada na melhor evidência científica disponível.

1. EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS COM ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDEO POSITIVOS (LA+ OU ACL OU ANTI- B2GP I IGG OU IGM MODERADO OU ALTO), SEM HISTÓRIA PRÉVIA DE TROMBOSE, EXISTE BENEFÍCIO NA ANTICOAGULAÇÃO? E NA ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA?

Pacientes adultos portadores de anticorpo antifosfolípideo, em seguimento médio de 36 meses, e submetidos à trombotoprofilaxia contínua (aspirina), não apresentam diferença no

risco de eventos tromboembólicos. Entretanto, pacientes submetidos a trombotoprofilaxia em situações de risco (cirurgia/imobilização, gravidez/puerpério) têm redução de risco de 31% para eventos trombóticos (NNT: 3)³(B).

A prevenção primária da trombose em pacientes com anticorpo antifosfolipídeo utilizando dose baixa de aspirina (75 mg/dia) em comparação com aspirina associada a varfarina demonstra 5% de eventos trombóticos em ambas as formas de profilaxia e, em 1 a 5 anos, incidência de 4,9 eventos por 100 pacientes ano em ambos os grupos⁴(B). Há redução no risco de eventos trombóticos de 5,0% (NNT:20) em pacientes portadores de anticorpo antifosfolipídeo com a prevenção primária por meio da aspirina e/ou cumarínicos⁵(B).

A profilaxia (dose baixa de aspirina, varfarina em longo prazo ou heparina) da trombose, em pacientes portadores de anticorpo antifosfolipídeo (níveis médio/alto de anticorpo anticardiolipina) e hipertensão arterial, pode reduzir o risco de eventos em 51,2% (NNT: 2)⁶(B).

Em populações com anticorpo antifosfolipídeo positivo, o uso profilático de aspirina pode reduzir o risco de eventos trombóticos em cerca de 17% dos casos em 120 meses (NNT:6)⁷(B). Entretanto, há evidências de que não há diferença entre utilizar ou não a aspirina na profilaxia de eventos trombóticos nesses pacientes, e até de aumento do risco de eventos trombóticos em 6% (NNH: 16) nos pacientes que fazem uso da aspirina⁸(B).

O benefício do uso de trombotoprofilaxia (prevenção primária) é controverso em pacientes sem sintomas clínicos com presença de anticorpo antifosfolipídeo⁹(B).

Em gestantes, com abortamentos espontâneos consecutivos, sem a presença de anticorpos antifosfolipídeo ou sem a definição de causa aparente, o uso de aspirina ou enoxaparina não reduz o risco de novos eventos¹⁰(A).

Recomendação

Devido aos controversos resultados do uso da trombotoprofilaxia (prevenção primária) de eventos trombóticos nos pacientes com anticorpos antifosfolipídeos, não há como recomendar o uso contínuo da aspirina e/ou cumarínicos nesses pacientes, reservando seu uso para situações com elevado risco de trombose.

2. A ANTICOAGULAÇÃO POR TEMPO INDETERMINADO ESTÁ INDICADA EM PACIENTES COM PASSADO DE TROMBOSE VENOSA E PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS? QUAL DEVE SER O INR ALVO?

Em pacientes com antecedente de trombose venosa e presença de anticorpo anticardiolipina em níveis médios/altos e/ou anticoagulante lúpico, o uso de anticoagulação com meta de INR entre 2,0 e 3,0 reduz o risco de recorrência de maneira semelhante à anticoagulação com meta de INR entre 3,0 e 4,0, em comparação à ausência de anticoagulação²(B).

Entre pacientes com anticorpos antifosfolipídeo, a comparação entre nenhum tratamento, e o uso de anticoagulação com varfarina em intensidade moderada (alvo de INR entre 2,0 e 3,0) reduz o risco de trombose venosa em 80% a 90%⁹(B).

Regimes intensivos de anticoagulação (INR entre 3,5 e 4,5) em comparação a regimes convencionais (INR entre 2,0 e 3,0), no tratamento de pacientes com SAF, reduzem o risco de re-

corrência de trombose em índices semelhantes, mas a anticoagulação intensiva aumenta o risco de sangramento leve^{11,12}(B).

O tratamento de pacientes com antecedente de trombose venosa e síndrome antifosfolípídeo com varfarina tendo como meta INR entre 3,0 e 4,0 em comparação com INR entre 2,0 e 3,0, conferem índices semelhantes de recorrência: 7,1% e 2,2%, respectivamente¹³(A).

O risco de recorrência de trombose em pacientes com síndrome antifosfolípídeo em um ano sem tratamento é de 29%. O uso de anticoagulação com varfarina (INR 2,0 - 3,0) reduz o risco em 19% (NNT: 5), e quando tem por meta INR > 3,0, associado ou não à aspirina, reduz o risco em 27,5% (NNT: 4). Após 6 meses de cessação do tratamento, o risco aumenta em 100% (NNH: 1)¹⁴(B).

Em pacientes com passado de trombose (venosa ou arterial) e presença de anticorpo antifosfolípídeo, o tratamento com varfarina (INR entre 2,0 e 2,9) e aspirina (75 mg/dia) leva a aumento de 21% no risco de recorrência em 24 meses em comparação à varfarina (INR > 2,9) e aspirina (75 mg/dia)¹⁵(B).

Os pacientes com presença de anticorpos antifosfolípídeo e antecedente de trombose venosa, quando tratados com anticoagulação, tem aumento na probabilidade de sobrevida livre de trombose (recorrência) de 50% e 78% em dois e oito anos, respectivamente¹⁶(B).

Na trombotoprofilaxia de pacientes com síndrome antifosfolípídeo e antecedente de trombose venosa, recomenda-se a manutenção da anticoagulação em longo prazo por meio de anticoagulantes orais, tendo como meta o INR entre 2,0 e 3,0¹⁷(B).

Recomendação

Os pacientes com SAF e antecedente de trombose venosa devem permanecer anticoagulados por tempo indeterminado, tendo como meta o INR entre 2,0 e 3,0.

3. A ANTICOAGULAÇÃO POR TEMPO INDETERMINADO ESTÁ INDICADA EM PACIENTES COM SAF COM PASSADO DE TROMBOSE ARTERIAL? QUAL DEVE SER O INR ALVO?

O índice de recorrência de eventos trombóticos em pacientes com síndrome antifosfolípídeo e antecedente de trombose arterial é maior nos pacientes sem tratamento e menor naqueles recebendo varfarina com INR entre 3,0 e 4,0, em comparação com varfarina em intensidade baixa (INR 2,0 a 3,0) ou somente com aspirina. Pacientes com eventos arteriais estão sob maior risco de recorrência do que eventos venosos²(B).

Varfarina e aspirina parecem ser equivalentes para a prevenção de complicações tromboembólicas em pacientes com um primeiro acidente vascular cerebral isquêmico e anticorpos antifosfolípídeo. Não há diferença no risco de eventos trombóticos arteriais cerebrais (recorrência) com o uso de varfarina (INR 1,4 a 2,8) e aspirina (325 mg/dia)¹⁸(A).

O número de eventos arteriais (isquemias cerebrais transitórias, acidentes vasculares cerebrais ou morte por acidente vascular encefálico) que ocorrem em pacientes com antecedente de eventos trombóticos arteriais e anticorpos antifosfolípídeo, em vigência de trombotoprofilaxia com varfarina intensivo (INR 3,5 a 4,5) ou com varfarina padrão (INR 2,0 a 3,0) é semelhante¹¹(B).

O risco de recorrência de eventos trombóticos em pacientes com anticorpo antifosfolípideo e antecedente de trombose arterial, em três anos de seguimento, em uso de varfarina (INR alvo de 3,1 a 4,0) ou (INR alvo de 2,0 a 3,0) é de 21,4% e de 7,6%, respectivamente¹²(A).

Há redução de 56% no risco de recorrência de eventos arteriais em pacientes com anticorpo antifosfolípideo anticoagulados em comparação com nenhum tratamento. Para pacientes que recebem varfarina intensivo (INR \geq 3,0) com ou sem aspirina, a probabilidade de que não experimentem novo evento trombótico em 5 anos é de 90%¹⁴(B).

Na trombotoprofilaxia de recorrência de eventos arteriais em pacientes com anticorpos antifosfolípideo, o tratamento com varfarina (INR $>$ 2,9) e aspirina 75 mg/dia reduz o risco de eventos em 50% quando comparado apenas com a aspirina na mesma dose. Não há diferença entre o varfarina com INR $>$ ou $<$ do que 2,9 no risco de recorrência de eventos trombóticos¹⁵(B).

Pacientes com síndrome antifosfolípideo e trombose arterial devem ser tratados com varfarina (INR $>$ 3,0) ou antiagregante-anticoagulante combinados (INR 2,0–3,0). Pacientes com síndrome antifosfolípideo (triplo-positivo – com os três testes positivos) têm alta frequência de recorrências, mais frequentemente arteriais. Varfarina com meta de INR 2,0–3,0 é mais efetiva do que dose baixa de aspirina ou nenhuma terapia; entretanto, 30% de recorrência ocorrem em pacientes em uso de varfarina (meta de INR 2,0–3,0) durante seguimento de 6 anos¹⁷(B).

Durante 5 anos de tratamento com anticoagulantes orais há redução no risco de recorrência de eventos arteriais em pacientes com síndrome

antifosfolípideo de 11%, quando comparado com pacientes sem tratamento¹⁹(B).

Recomendação

O tratamento de pacientes com antecedente de trombose arterial e anticorpo antifosfolípideo deve ser realizado em longo prazo, com varfarina (INR 2,0–3,0 ou INR $>$ 3,0), associado ou não a antiagregantes. Os estudos prospectivos que não encontraram diferença entre varfarina intensiva e INR padrão incluíram um grupo pequeno de pacientes com trombose arterial, dificultando, portanto conclusões definitivas. Os autores sugerem anticoagulação a longo prazo com varfarina intensiva.

4. A ANTICOAGULAÇÃO POR TEMPO INDETERMINADO ESTÁ INDICADA EM PACIENTES COM SAF QUE APRESENTEM SOMENTE EVENTOS OBSTÉTRICOS? E A ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA?

Em mulheres com síndrome antifosfolípideo obstétrica em uso de aspirina (75–100 mg/dia), tendo utilizado heparina de baixo peso na gestação e após seis semanas do parto, o número de eventos trombóticos em 36 meses pode ser de 3,3/100 pacientes/ano. O fator determinante dos eventos, independente do uso de anticoagulação ou antiagregante, é a presença de dois ou mais anticorpos, sendo o índice de eventos nesse último caso de 4,6/100 pacientes/ano²⁰(C).

A incidência de eventos trombóticos, em cinco anos, em gestantes com manifestações obstétricas da síndrome antifosfolípideo pode ser de 2,5%, ocorrendo em uma das pacientes mesmo na vigência do uso de aspirina. Cerca de 7,4% dos pacientes utilizando anticoagulantes podem apresentar fenômenos hemorrágicos²¹(B).

O tratamento de mulheres com síndrome antifosfolípídeo e manifestações obstétricas com dose baixa de aspirina reduz o risco de eventos trombóticos em 49%, ao longo de oito anos de seguimento²²(B).

Em seguimento de nove anos de pacientes com síndrome antifosfolípídeo de diagnóstico obstétrico (eventos obstétricos), em tratamento com aspirina em baixas doses (100mg/dia), em comparação a pacientes sem anticorpos antifosfolípídeo, há aumento de risco de embolia pulmonar de 31%, de trombose venosa profunda de 103%, de acidente vascular cerebral de 13%²³(B).

Recomendação

Pacientes com diagnóstico de SAF e presença exclusiva de eventos obstétricos devem ser submetidas a tromboprofilaxia de longo prazo com aspirina em baixas doses, visando a redução de eventos trombóticos, especialmente arteriais.

5. GESTANTES PRIMÍPARAS QUE APRESENTEM TESTES PARA ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPÍDEOS POSITIVOS SEM HISTÓRIA PRÉVIA DE TROMBOSE DEVEM RECEBER ALGUMA INTERVENÇÃO?

Em mulheres com testes positivos para anticorpos antifosfolípídeo, consideradas de baixo risco por não terem morbidades associadas (nenhum ou um aborto espontâneo ou nenhuma trombose prévia), o uso de aspirina em baixas doses não reduz o risco de eventos ou complicações²⁴(B).

O risco de tromboembolismo venoso em pacientes gestantes sem antecedentes de eventos trombóticos e presença de anticorpo antifosfolípídeo positivo é semelhante ao risco de gestantes sem anticorpo antifosfolípídeo^{25,26}(B). O risco

de eventos trombóticos em pacientes com antecedentes de eventos obstétricos e anticorpos antifosfolípídeo é de 19% em 12 meses, mas o risco de pacientes com anticorpo antifosfolípídeo e sem antecedentes é de 0% (zero)²⁷(B), não havendo justificativa para o tratamento farmacológico (tromboprofilaxia) nestas pacientes²⁸(B).

Recomendação

Pacientes primíparas com presença de anticorpos antifosfolípídeo e sem antecedentes de eventos trombóticos não devem receber tratamento farmacológico durante a gestação.

6. A ANTICOAGULAÇÃO ORAL ESTÁ INDICADA PARA AS GESTANTES (ENTRE 14 E 35 SEMANAS) COM SAF E TROMBOSE PRÉVIA? QUAL DEVE SER O INR ALVO?

Há recomendações para o uso de anticoagulantes orais durante a gestação (16^a a 36^a semanas), ou até mesmo por seis semanas após o parto²⁹(D), em pacientes com anticorpo antifosfolípídeo e antecedente, sobretudo de trombose arterial, baseando-se na extrapolação do uso de anticoagulantes orais em pacientes semelhantes, mas sem gravidez, e no fato do menor risco teratogênico dessas medicações nessa fase da gestação³⁰(D).

Em pacientes com síndrome antifosfolípídeo, a recorrência de eventos pode ocorrer em 20% dos pacientes mesmo durante a utilização de anticoagulantes orais (80% com INR 2,0-3,0 e 20% com INR > 3,0)²¹(B). O uso de anticoagulante oral (INR 2,0-3,0) em 80% de pacientes com síndrome antifosfolípídeo, reduz o risco de recorrência de tromboembolismo em cinco anos em 22% (NNT: 5)¹⁹(B). Entretanto, o uso específico em gestantes não foi estudado de maneira apropriada.

Recomendação

Pacientes gestantes com SAF e antecedente de eventos tromboembólicos não devem ser tratadas com anticoagulação oral, uma vez que seu uso nessa população não foi adequadamente estudado.

7. O USO DE HEPARINA ESTÁ INDICADA PARA AS GESTANTES COM SAF E TROMBOSE PRÉVIA? QUAL ESQUEMA POSOLÓGICO DEVE SER USADO PARA HEPARINA NÃO FRACIONADA E DE BAIXO PESO MOLECULAR?

○ tratamento de gestantes com síndrome antifosfolípídeo e antecedente de eventos tromboembólicos (venosos ou arteriais), utilizando dalteparina (5.000 UI/dia subcutânea (SC) uma vez ao dia e aumentando para 2 vezes ao dia entre a 16^a e 20^a semana gestacional) pode determinar redução de 100% nos eventos trombóticos, em 35 semanas de seguimento³¹(B).

Em gestantes com história de evento tromboembólico e síndrome antifosfolípídeo, o tratamento com heparina de baixo peso molecular em dose plena associado à aspirina, durante a gravidez e por mais seis semanas pós-parto, pode reduzir o risco de recorrência de eventos trombóticos em 100% (NNT:1)³²(B).

Já a comparação entre heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 1 mg/kg/dia) associado a 100 mg de aspirina e varfarina (INR 2 a 2,5) da 14^a à 34^a semana gestacional em pacientes com síndrome antifosfolípídeo, e com episódio trombótico prévio, demonstra que há aumento de 28,9% no risco de trombose nas pacientes medicadas com varfarina (NNH: 4) em comparação com a heparina de baixo peso e aspirina³³(B).

Pacientes gestantes com SAF e episódios prévios de trombose possuem um elevado índice de trombose recorrente, devendo manter tratamento antitrombótico durante a gestação e no pós-parto. ○ regime padrão combina o tratamento com aspirina em baixa dose e heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular). A varfarina, excetuando-se entre a 6^a e 12^a semana, pode ser alternativa à heparina, devendo ser reiniciada após o parto³⁴(D).

Apesar da ausência de evidência científica de boa qualidade, os autores recomendam com base em séries e relatos de casos e na experiência pessoal.

Recomendações

○ uso de heparina de baixo peso molecular SC (dalteparina 5.000UI/dia ou enoxaparina 1 mg/kg/dia, duplicando uma ou outra após a 16^a semana), associado à aspirina (100 mg/dia), durante a gestação e no pós-parto reduz a ocorrência de trombose materna e perda fetal. A varfarina é opção após a 13^a semana gestacional.

Recomenda-se que as pacientes gestantes com SAF e trombose prévia mantenham dose plena e não profilática de heparina de baixo peso molecular associada à aspirina durante a gestação, devido ao elevado risco de novos eventos tromboembólicos neste período.

8. EXISTE DIFERENÇA NO MANEJO DE GESTANTES COM PASSADO DE PERDAS FETAIS TARDIAS OU PASSADO DE ABORTAMENTOS PRECOSES? HÁ VANTAGENS NA UTILIZAÇÃO DE ASPIRINA?

○ tratamento de pacientes com síndrome antifosfolípídeo e antecedentes de abortamentos precoces ou perdas fetais tardias, e em nova gestação, pode ser realizado com aspirina em

baixas doses e heparina de baixo peso molecular. Entretanto, sob o mesmo tratamento, os desfechos em pacientes com antecedentes de abortamentos precoces em comparação àquelas com perdas fetais tardias são diferentes, havendo maior número de partos prematuros e neonatos pequenos para a idade gestacional nas pacientes com antecedente de perdas fetais tardias³⁵(B).

A comparação entre heparina de baixo peso e aspirina isolados, no tratamento de gestantes com síndrome antifosfolípídeo e antecedente de abortamentos de repetição, demonstra aumento na sobrevida fetal e no peso do recém-nascido de 14% (NNT:7), nas pacientes medicadas com a heparina³⁶(B).

○ uso de aspirina no tratamento de pacientes gestantes com síndrome antifosfolípídeo e abortamentos de repetição não produz benefícios com relação às complicações pré-natais (ex.: parto prematuro) ou aos desfechos neonatais (ex.: peso)³⁷(B).

Os desfechos neonatais e obstétricos ocorrem em número semelhante em pacientes gestantes, com a presença de anticorpo antifosfolípídeo e antecedentes de abortamento de repetição, tratadas com aspirina e heparina de baixo peso molecular, em comparação com apenas a aspirina^{38,39}(A). Entretanto, quando a associação da aspirina é realizada com heparina não fracionada, há aumento na sobrevida do recém nascido de 29% (NNT: 3)⁴⁰(A).

Recomendação

○ tratamento de gestantes, com anticorpo antifosfolípídeo e antecedentes de abortamentos precoces ou tardios, deve ser realizado com heparina (não-fracionada ou de baixo peso molecular) e aspirina.

9. HÁ VANTAGENS NA ASSOCIAÇÃO DE OUTROS MEDICAMENTOS (CORTICOIDE, IMUNOGLOBULINA, RITUXIMABE) AO USO DO ANTICOAGULANTE NA SÍNDROME CATASTRÓFICA (CAPS)?

Considerando a presença ou ausência de um único tratamento, a melhora ocorre em 63,1% dos episódios de CAPS tratados com anticoagulantes versus 22,2% em episódios não tratados com anticoagulantes (NNT: 2). Além disso, não há diferença de melhora entre a presença ou ausência do tratamento individual com outros agentes, como corticoides, plasmaférese, imunoglobulina ou antiagregantes, sendo o uso individual de corticoides o que produz menor recuperação^{41,42}(B).

Quando há associação de tratamentos, a combinação mais comum é de anticoagulantes e corticoides, seguida de anticoagulantes, corticoides, plasmaférese e/ou imunoglobulina. Não há diferença na taxa de recuperação entre as diversas combinações, como também entre combinar ou não com anticoagulantes^{41,42}(B).

Não há estudos de boa qualidade comprovando o benefício da associação de outras medicações ao anticoagulante no tratamento de pacientes com síndrome catastrófica. Apesar da limitação de evidência científica de boa qualidade, os autores recomendam com base em séries e relatos de caso e na experiência pessoal.

Recomendação

Recomenda-se a associação de corticoide, plasmaférese e/ou rituximabe à terapia anticoagulante, devido a alta mortalidade desta condição.

Anexo 1

Estratégias de busca e palavras utilizadas na busca por questão clínica:

PICO 1

Em indivíduos assintomáticos com anticorpos antifosfolípeo positivos (LA+ ou aCL ou anti- B2GP I IgG ou IgM moderado ou alto) sem história prévia de trombose, existe benefício na anticoagulação? E na antiagregação plaquetária?

(Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND (Platelet Aggregation Inhibitors OR Anticoagulants OR Coumarins OR Heparin OR Aspirin) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms])

PICO 2

A anticoagulação por tempo indeterminado está indicada em pacientes com passado de trombose venosa e presença de anticorpos antifosfolípeos? Qual deve ser o INR alvo?

(Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND (Anticoagulants OR Coumarins OR Heparin) AND Embolism and Thrombosis AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

PICO 3

A anticoagulação por tempo indeterminado está indicada em pacientes com SAF com passado de trombose arterial? Qual deve ser o INR alvo?

(Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND (Anticoagulants OR Coumarins OR Heparin OR INR) AND (Embolism and Thrombosis OR Arterial Occlusive Diseases) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

PICO 4

A anticoagulação por tempo indeterminado está indicada em pacientes com SAF que apresentem somente eventos obstétricos? E a antiagregação plaquetária?

Pregnancy Complications AND (Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND (Platelet Aggregation Inhibitors OR Anticoagulants OR Coumarins OR Heparin OR Aspirin) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

PICO 5

Gestantes primíparas que apresentem testes para anticorpos antifosfolípeos positivos sem história prévia de trombose devem receber alguma intervenção?

Pregnancy AND (Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

PICO 6

A anticoagulação oral está indicada para as gestantes (entre 14 e 35 semanas) com SAF e trombose prévia? Qual deve ser o INR alvo?

Pregnancy AND (Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND (Embolism and Thrombosis OR Arterial Occlusive Diseases) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

Anexo 1

Estratégias de busca e palavras utilizadas na busca por questão clínica:

PICO 7

O uso de heparina está indicada para as gestantes com SAF com trombose prévia? Qual esquema posológico deve ser usado para heparina não fracionada e de baixo peso molecular?

Pregnancy AND (Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND heparin AND (Embolism and Thrombosis OR Arterial Occlusive Diseases) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

PICO 8

Existe diferença no manejo de gestantes com passado de perdas fetais tardias ou passado de abortamentos precoces? Há vantagens na utilização de aspirina?

Pregnancy AND (Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND heparin AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

PICO 9

Há vantagens na associação de outros medicamentos (corticoide, imunoglobulina, rituximabe) ao uso do anticoagulante na síndrome catastrófica (CAPS)?

(Antiphospholipid Syndrome OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome OR Antiphospholipid Antibody Syndrome OR Anti-Phospholipid Syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid) AND Catastrophic AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Comparative study OR Epidemiologic methods)

REFERÊNCIAS

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.: International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95.
3. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicenter follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1083-6.
4. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed P, Tektonidou M, Aguirre A, Mico L, et al. Primary prevention of thrombosis in Antiphospholipid Antibodies Positive patients: a prospective, multicenter, randomised, open trial comparing low dose aspirin with low dose aspirin plus low intensity oral anticoagulation [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10 :1285.
5. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39-45.
6. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:397-9.
7. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008;17:11-5.
8. Erkan D, Harrison MJ, Levy RA, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382-91.
9. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
10. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004734.
11. Finazzi G, Marchioli R, Branchaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphos-

- pholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
12. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res* 2005;115:3-8.
 13. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis 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.
 14. 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.
 15. Rivier G, Herranz MT, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments. *Lupus* 1994;3:85-90.
 16. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.
 17. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18.
 18. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84.
 19. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-42.
 20. Lefèvre G, Lambert M, Bacri JL, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, et al. Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus* 2011;20:861-5.
 21. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-32.
 22. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7.
 23. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric an-

- tiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood* 2012;119:2624-32.
24. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1099-100.
 25. Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis--a population-based case-control study. *Thromb Res* 2010;125:e222-7.
 26. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod* 2005;20:1729-32.
 27. Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:61-6.
 28. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
 29. Levy RA, Jesús GR, Jesús NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. *Lupus* 2010;19:457-9.
 30. Derksen RH, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Christiaens GC. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 2001;60:1-3.
 31. Hunt BJ, Gattens M, Khamashta M, Nelson-Piercy C, Almeida A. Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate-dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:735-9.
 32. Hunt BJ, Khamashta M, Lakasing L, Williams FM, Nelson Piercy C, Bewley S, et al. Thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome pregnancies with previous cerebral arterial thrombotic events: is warfarin preferable? *Thromb Haemost* 1998;79:1060-1.
 33. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:1379-84.
 34. Jesus GR, Santos FC, Oliveira CS, Mendes-Silva W, Jesus NR, Levy RA. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:79-86.
 35. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al.

- Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19:58-64.
36. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:641-7.
37. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-12.
38. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
39. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13.
40. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
41. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76.
42. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240-5.