

A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular

The importance of recognizing antiphospholipid syndrome in vascular medicine

Andreas Funke¹, Adriana Danowski², Danieli Castro Oliveira de Andrade³, Jozelia Rêgo⁴, Roger Abramino Levy⁵

Resumo

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por trombose arterial ou venosa recorrente e/ou morbidade gestacional e pela presença dos anticorpos antifosfolípidos, podendo apresentar outras manifestações vasculares, como microangiopatia, arteriopatia crônica e SAF catastrófica. Determinados testes laboratoriais para a síndrome (por exemplo, o anticoagulante lúpico) podem sofrer interferência do uso de medicações anticoagulantes, dificultando o diagnóstico. A fisiopatologia da SAF é complexa, sendo enumerados no texto diversos mecanismos patogênicos relacionados à coagulação, ao endotélio e às plaquetas. Por fim, discutimos o tratamento da SAF de acordo com a presença e o tipo de manifestações clínicas, o uso dos anticoagulantes orais diretos e o manejo perioperatório de pacientes com SAF.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípide; anticoagulante do lúpulo; anticorpos anticardiolipina; trombose; autoimunidade.

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by recurrent arterial or venous thrombosis and/or gestational morbidity and by the presence of antiphospholipid antibodies. It can also cause other vascular manifestations such as microangiopathy, chronic arteriopathy and catastrophic APS (CAPS). Certain laboratory tests for the syndrome (for example, the lupus anticoagulant test) can be affected by the use of anticoagulant agents, making diagnosis more difficult. The pathophysiology of APS is complex, and several mechanisms of pathogenesis related to coagulation, endothelium, and platelets are discussed in this article. We conclude by discussing treatment of APS according to the presence and type of clinical manifestations, use of direct oral anticoagulants (DOAs), and perioperative management of patients with APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome; lupus anticoagulant; anticardiolipin antibodies; thrombosis; autoimmunity.

¹Universidade Federal do Paraná – UFPR, Hospital de Clínicas, Curitiba, PR, Brasil.

²Hospital Federal dos Servidores do Estado – HFSE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Universidade Federal de Goiás – UFG, Faculdade de Medicina, Goiânia, GO, Brasil.

⁵Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Dezembro 23, 2016. Aceito em: Abril 24, 2017.

O estudo foi realizado na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por trombose arterial ou venosa recorrente e/ou morbidade gestacional acompanhadas pela presença persistente dos assim chamados “anticorpos antifosfolídeos”²¹ (aPL), detectados através dos exames laboratoriais para anticoagulante lúpico (*lupic anticoagulant*, LA), anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, e anti-β2-glicoproteína I (anti-β2-GPI) IgG e IgM. A SAF pode ocorrer em associação com outra doença autoimune, mais frequentemente o lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou ser observada de forma isolada (SAF primária)^{1,2}.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Qualquer órgão ou sistema pode ser afetado pela SAF. A síndrome manifesta-se mais comumente por trombose venosa profunda (TVP). Suas manifestações, porém, não se limitam ao leito venoso, podendo também manifestar-se através de trombose arterial (com ou sem aterosclerose subjacente), resultando, por exemplo, num acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, ou ainda cursar com microangiopatia trombótica, tal como a observada na nefropatia da SAF³. Também tem sido atribuída à SAF a ocorrência de vasculopatia associada a hiperplasia intimal acentuada e estenose arterial^{3,4}. Por fim, um quadro acelerado de aterosclerose tem sido descrito em pacientes com aPL ou SAF⁵⁻⁷. A frequência das diversas manifestações da SAF, de acordo com a análise de uma grande

coorte (1.000 pacientes) europeia^{8,9}, pode ser vista na Tabela 1.

Raramente, observa-se um quadro devastador e de rápida instalação conhecido como SAF catastrófica (*catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS), caracterizado por múltiplas oclusões vasculares (em mais de três órgãos ou sistemas) num curto período de tempo (menos de 1 semana). Mais da metade dos casos de CAPS ocorre na presença de fatores desencadeantes (gatilhos) identificáveis, tais como infecções bacterianas ou virais, procedimentos cirúrgicos, descontinuação do tratamento anticoagulante, complicações obstétricas, neoplasia e LES concomitante. A CAPS está associada a elevadas taxas de mortalidade, variando de 36,8% a mais de 50% dos casos, conforme diferentes publicações^{10,11}.

■ DIAGNÓSTICO

Os critérios preliminares de classificação publicados em 1999 (Sapporo) e atualizados em 2006 (Sydney)¹² definem como SAF a presença de pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial, conforme especificado na Tabela 2. Esses critérios têm por objetivo a definição das características da síndrome para fins de estudos etiológicos e terapêuticos. Eles também são frequentemente utilizados para diagnóstico preciso da SAF na prática clínica, mas não devem ser considerados requisitos absolutos para a indicação ou não de tratamento.

Tabela 1. Manifestações clínicas da SAF.

Frequentes (> 20% dos casos):	
Tromboembolismo venoso	Trombocitopenia
Abortamento ou perda fetal	AVE/AIT
Migrânea refratária	Livedo reticular
Menos frequentes (10-20% dos casos):	
Doença valvar cardíaca	Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia
Nascimento prematuro	Anemia hemolítica
Doença arterial coronariana	
Incomuns (< 10% dos casos):	
Epilepsia	Demência vascular
Coreia	Trombose de veia ou artéria retiniana
Amaurose fugaz	Hipertensão pulmonar
Úlceras de perna	Gangrena digital
Osteonecrose	Microangiopatia renal
Isquemia mesentérica	
Raras (< 1% dos casos):	
Hemorragia suprarrenal	Mielite transversa
Síndrome de Budd-Chiari	CAPS

AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; CAPS; SAF catastrófica. Adaptado de Ruiz-Irastorza et al.⁹

Tabela 2. Critérios atualizados (Sydney) para classificação da SAF.

Critérios clínicos	1. Trombose venosa*, arterial ou de pequenos vasos Confirmada objetivamente (imagem ou histopatologia**)
	2. Morbidade gestacional (a) uma ou mais ocorrências inexplicadas de morte de feto morfológicamente normal na ou após a 10ª semana de gestação, confirmada por ultrassom ou exame do feto; ou (b) um ou mais nascimentos prematuros (antes da 34ª semana de gestação) de neonato morfológicamente normal devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária; ou (c) três ou mais abortamentos espontâneos inexplicados consecutivos antes da 10ª semana de gravidez, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas.
Critérios laboratoriais	(a) anticoagulante lúpico (LA) detectado conforme as diretrizes da ISTH [§] em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas; ou (b) anticorpo anticardiolipina (aCL) IgG ou IgM detectado no soro ou no plasma em título médio a alto (> 40 unidades GPL ou MPL ou > 99º percentil) em duas ou mais ocasiões separadas por no mínimo 12 semanas, mensurado por ELISA padronizado; ou (c) anticorpo anti-β2-glicoproteína I (anti-β2-GPI) detectado no soro ou no plasma em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas, mensurado através de ELISA padronizado

*Não inclui trombose venosa superficial; **Sem inflamação significativa na parede vascular (vasculite); §Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia. Adaptado de Miyakis et al.¹².

Apenas as manifestações clínicas e achados laboratoriais mais específicos para a SAF foram incluídos nos critérios de classificação. Outros achados clínicos e laboratoriais também associados à SAF são denominados manifestações ou exames “não critério”. Entre as manifestações “não critério” da SAF podem ser citadas a doença valvar cardíaca, o livedo reticular, as úlceras cutâneas, a trombocitopenia, a nefropatia da SAF e as manifestações neurológicas relacionadas aos aPL^{12,13}. Testes laboratoriais não-critério incluem: anticorpos aCL IgA, anti-β2-GPI IgA, anti-fosfatidilserina (aPS), anti-fosfatidiletanolamina (aPE), anti-protrombina isolada (aPT-A), anti-complexo fosfatidilserina-protrombina (aPS/PT) e anti-domínio I da β2-glicoproteína I^{12,14}.

Efeito da terapia anticoagulante na investigação laboratorial da SAF

Na prática, pode ser necessário realizar-se a investigação laboratorial da SAF em pacientes que já estejam sendo tratados com medicações anticoagulantes parenterais ou orais. Nesse contexto, não se espera influência significativa sobre os resultados dos testes de ELISA aCL e anti-β2-GPI, mas pode haver dificuldades no diagnóstico correto do LA.

As diretrizes da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)¹⁵ recomendam realizar-se o exame de LA de 1 a 2 semanas após a descontinuação do tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) ou quando a razão normalizada internacional (RNI) for menor que 1,5. Pode-se utilizar uma ponte terapêutica de heparina de baixo peso molecular (HBPM) quando da descontinuação dos AVK, cuidando-se para que a última administração de heparina tenha ocorrido mais de 12 horas antes da coleta da amostra para o

LA. Uma consideração alternativa é a realização dos exames para LA na vigência do tratamento com AVK, num momento em que a RNI esteja entre 1,5 e < 3,0 e fazendo-se a diluição prévia da amostra de plasma do paciente na proporção de 1:1 com pool de plasma normal. Nesse caso, um LA em título baixo pode não ser detectado, já que a amostra é diluída pela metade.

Um fato a ser destacado, diante da crescente popularidade dos novos anticoagulantes orais diretos (AODs), tais como a rivaroxabana e o etexilato de dabigatrana, no tratamento de pacientes com tromboembolismo venoso, é a ocorrência de resultados falso-positivos nos testes usuais para o LA [tempo de veneno de víbora de Russel diluído (*dilute Russell’s viper venom time*, dRVVT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA)] em vigência de concentrações terapêuticas dessas medicações^{16,17}. No caso específico da rivaroxabana, esse efeito pode ser evitado utilizando-se o tempo de veneno da cobra Taipan ou tempo de ecarina para diagnóstico do LA¹⁸, ou aguardando-se pelo menos 24 horas após a última dose dessa medicação para pesquisa do LA através das técnicas usuais¹⁹.

■ FISIOPATOLOGIA DA SAF

A presença de aPL, especialmente a presença do LA mediado por anticorpos anti-β2-GPI, confere risco aumentado de trombose e/ou morbidade gestacional. A infusão experimental de autoanticorpos oriundos de pacientes com SAF potencializa a formação de trombos em camundongos nos quais tinha sido previamente induzida uma lesão vascular. Entretanto, o mesmo efeito não ocorre na ausência de uma lesão vascular prévia, sugerindo que a ocorrência da SAF se dá através de duas etapas distintas (hipótese *double-hit*):

(1) existência de um estado pró-trombótico latente, induzido pelos autoanticorpos circulantes; (2) lesão ou ativação endotelial (gatilho) desencadeando o evento trombótico. Estudos recentes indicando níveis plasmáticos aumentados de micropartículas circulantes derivadas de plaquetas e de células endoteliais em pacientes com SAF ou aPL corroboram o conceito de um contínuo estado pró-trombótico nesses pacientes^{20,21}.

Potenciais mecanismos envolvidos na patogênese da SAF incluem²²:

- (i) Imunogenicidade aumentada do domínio I da β 2-glicoproteína I plasmática, decorrente do estresse oxidativo;
- (ii) Mudança conformacional da molécula de β 2-glicoproteína I ao ligar-se aos fosfolípidos aniônicos da membrana celular, possibilitando a ligação e efeitos patogênicos subsequentes dos autoanticorpos;
- (iii) Interferência desses autoanticorpos na função da sintetase endotelial de óxido nítrico;
- (iv) Indução pelos aPL do aumento da expressão de fator tecidual em células endoteliais e monócitos;
- (v) Ativação descontrolada do fator XI e consequente predisposição para trombose venosa e arterial;
- (vi) Potencialização da ativação plaquetária pela interação entre β 2-glicoproteína I, receptores plaquetários e anticorpos anti- β 2-GPI;
- (vii) Interferência dos complexos antígeno/anticorpo β 2-GPI/anti- β 2-GPI na função protetora da anexina A5 contra a ativação da coagulação;
- (viii) Ativação de complemento (C3 e C5) mediada por anticorpo, resultando em perda fetal e/ou trombose;
- (ix) Aumento da expressão dos receptores do tipo Toll 7 e 8 (TLR7 e TLR8); e
- (x) Em pacientes com nefropatia da SAF, ativação pelos aPL da via do complexo do alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin complex*, mTORC), induzindo acentuada hiperplasia intimal e vasculopatia²³.

■ TRATAMENTO SAF – MORBIDADE GESTACIONAL

O atendimento de pacientes com SAF obstétrica inclui medidas não farmacológicas, tais como o acompanhamento por equipe multidisciplinar em clínica de gestação de alto risco e o rigoroso controle

clínico e laboratorial, bem como o monitoramento ecográfico do crescimento fetal e da circulação uteroplacentária^{24,25}. Pacientes com história de SAF com manifestações unicamente obstétricas podem ser tratadas, no caso de nova gestação, com aspirina em dose baixa (ADB) (75-100 mg/dia) associada a heparina não fracionada (HNF) ou HBPM em doses profiláticas até 6 semanas após o parto²⁴. Entretanto, gestantes com SAF e história de eventos trombóticos requerem terapia antitrombótica durante toda a gravidez e no puerpério, com a combinação de ADB e dose anticoagulante plena de heparina (HNF ou HBPM)^{24,26}.

Após o término do ciclo gravídico-puerperal, pacientes que apresentaram SAF gestacional, mesmo sem antecedentes de trombose, permanecem sob risco aumentado de eventos trombóticos, recomendando-se, nessas circunstâncias, além do controle dos fatores de risco clássicos para trombose, a profilaxia primária com ADB por prazo indeterminado²⁶.

■ TRATAMENTO DA SAF – MANIFESTAÇÕES TROMBÓTICAS

Estratificação do risco de trombose e de hemorragia

Qualquer decisão terapêutica em pacientes com SAF deve levar em consideração o risco de recorrência de trombose e os riscos decorrentes do tratamento anticoagulante (por exemplo, hemorragia)²⁷. Recomenda-se de forma geral a estratificação do risco de trombose através da identificação dos fatores de risco cardiovascular (principalmente tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, e obesidade), da presença ou não de doença autoimune associada (por exemplo, LES) e da configuração ou não de um perfil de aPL de alto risco²⁷, que inclui (1) positividade do LA; (2) positividade tripla, isto é, presença concomitante de LA, aCL e anti- β 2-GPI; (3) Níveis altos e persistentes de aCL em pacientes com LES. Fatores que podem aumentar o risco de complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante incluem o uso associado de aspirina (especialmente se > 100 mg/dia), idade > 75 anos, hemorragia grave prévia, polifarmácia, câncer e alterações de substância branca cerebral (leucoaraiose)²⁷.

Tromboprofilaxia secundária

Pacientes que sofreram um ou mais eventos trombóticos e que preenchem os critérios de classificação da SAF apresentam risco aumentado de recorrência desse tipo de eventos, sendo indicada terapia anticoagulante a longo prazo. No caso de trombose venosa prévia, indica-se o uso de AVK com uma meta de RNI de

2,0 a 3,0. Para pacientes com SAF e trombose arterial, a recomendação prevalente^{1,26,27}, baseada na opinião de especialistas, é o tratamento a longo prazo com AVK e uma meta de RNI >3,0 (regime intensivo), ou RNI de 2,0 a 3,0 em associação com antiagregação plaquetária (ADB). O tratamento de pacientes com eventos trombóticos mas que não preenchem critérios de classificação para SAF, isto é, que têm apenas positividade em baixos títulos e/ou não persistente dos aPL, não deve ser distinto daquele a ser indicado se esses exames fossem negativos²⁷.

A duração da trombotoprofilaxia secundária, no caso de SAF com trombose arterial ou venosa confirmada pelos critérios de classificação (Tabela 2), é por prazo indeterminado. Porém, no caso de um primeiro evento de trombose venosa que tenha um fator precipitante transitório identificado e um perfil de baixo risco de aPL (positividade isolada, não persistente e em títulos baixos de aCL ou anti-β2-GPI, portanto critérios insuficientes para SAF), pode ser considerada a descontinuação do tratamento anticoagulante após 3 a 6 meses, decisão essa que pode ser eventualmente subsidiada por exames de eco-Doppler e dímero-D visando excluir trombose venosa residual significativa.

Trombotoprofilaxia primária

A trombotoprofilaxia primária de longo prazo em pacientes portadores de aPL mas sem trombose prévia é um tema controverso. Um estudo prospectivo não indicou benefício do uso da ADB²⁸, porém uma metanálise de 11 estudos detectou uma ação protetora dessa intervenção contra eventos trombóticos (arteriais mas não venosos), e embora essa proteção tenha desaparecido quando a análise foi restrita a apenas estudos prospectivos e de melhor qualidade^{1,29}, outra metanálise que usou dados individuais de pacientes de cinco coortes voltou a encontrar evidência de proteção³⁰.

As seguintes recomendações da força-tarefa conduzida durante o 13º Congresso Internacional de Anticorpos Antifosfolípidos²⁷ permanecem válidas quanto à abordagem de pacientes com aPL mas sem antecedentes de trombose: (1) avaliação e abordagem dos fatores de risco cardiovascular associados; (2) uso de HBPM ou equivalente durante períodos de risco aumentado de eventos tromboembólicos (cirurgia, imobilização, puerpério); (3) prescrição de antiagregante plaquetário (ADB) para pacientes de maior risco, tais como pacientes com fatores de risco pró-trombóticos concomitantes e pacientes com perfil de alto risco de aPL (ver acima); e (4) uso de antiagregante plaquetário (ADB) e hidroxicloroquina

em pacientes com LES e que sejam positivos para o LA ou possuam níveis altos e persistentes de aCL.

Anticoagulantes orais diretos não inibidores de vitamina K

A trombotoprofilaxia secundária a longo prazo com varfarina ou outros AVK apresenta vários inconvenientes, tais como a necessidade de monitoramento regular do RNI, a existência de múltiplas interações medicamentosas e alimentares e, em alguns casos, dificuldade em se atingir ou manter níveis adequados e estáveis de anticoagulação. Outro problema levantado na literatura é a interação variável entre o LA e os reagentes utilizados na avaliação do tempo de ativação de protrombina (TAP), por vezes resultando em valores basais prolongados e menor confiabilidade dos valores de RNI no monitoramento da intensidade da anticoagulação^{16,31}.

AODs, incluindo um inibidor direto da trombina (etexilato de dabigatran), e dois inibidores diretos do fator Xa (rivaroxaba e apixabana), estão disponíveis comercialmente em nosso país, possuindo como indicações aprovadas, entre outras, a profilaxia de TVP e/ou tromboembolismo venoso. A eficácia e segurança do seu emprego para essas indicações foram confirmadas por pelo menos três revisões sistemáticas³²⁻³⁴. Essas medicações apresentam como vantagens com relação ao uso de AVK: administração em doses fixas, geralmente sem a necessidade de monitoramento laboratorial da sua ação anticoagulante; a ausência de interações significativas com álcool ou alimentos; e um menor número de interações medicamentosas relevantes^{16,17}.

Diante das inconveniências no uso dos AVK e das vantagens trazidas pelos AODs, é natural que exista o interesse de utilizar esses medicamentos mais novos também no tratamento da SAF. Estima-se que quase 10% dos pacientes com TVP sejam portadores de SAF³⁵, do que se depreende que provavelmente houve pacientes com SAF incluídos nos estudos dos AODs. Entretanto, considerando-se não ter havido documentação sistemática da positividade de aPL naqueles estudos, seus resultados podem não ser generalizáveis a pacientes com SAF³⁶. Além disso, a intervenção comparada naqueles mesmos estudos foi a varfarina com alvo de RNI de 2,5 (2,0-3,0), geralmente apropriada para a profilaxia secundária de trombose venosa, mas podendo representar um nível de proteção insuficiente para pacientes com SAF, particularmente aqueles com trombose arterial. Há atualmente, segundo o conhecimento dos autores, pelo menos dois estudos clínicos em andamento avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com

SAF: o estudo *Rivaroxaban In Antiphospholipid Syndrome* (RAPS)³⁶, o qual vem recrutando pacientes com SAF e antecedentes de trombose venosa, e o estudo *Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome* (TRAPS)³⁷, cuja população estudada é a de pacientes com SAF e trombose venosa, arterial ou microvascular, e perfil de positividade tripla de aPL. Os resultados desses estudos, quando disponíveis, poderão esclarecer melhor o papel dos AODs no tratamento de pacientes com SAF.

Se por um lado os resultados de estudos clínicos específicos ainda não estão disponíveis, podem-se encontrar na literatura diversos relatos de casos e/ou de séries de casos do uso de AODs em pacientes com SAF, trazendo experiências contraditórias. Numa série¹⁶ de 35 pacientes com SAF e antecedentes de trombose venosa com indicação de anticoagulação em intensidade moderada (RNI 2 a 3), mas com dificuldade de atingir ou manter a meta terapêutica, efetuou-se a troca dos AVK por rivaroxabana 20 mg ao dia, não se observando novas ocorrências de tromboembolismo venoso durante um seguimento mediano de 10 (6-24) meses. Em outra publicação³⁸, relata-se o tratamento de 26 pacientes com SAF e antecedentes de trombose venosa e/ou arterial prévia com dabigatrana ou rivaroxabana. Após um seguimento mediano de 19 (8-29) meses, ocorreu descontinuação do tratamento em apenas quatro casos (trombose recorrente em um paciente, complicações hemorrágicas em duas pacientes e recorrência de migrânea em uma paciente). Entretanto, também encontramos na literatura relatos de experiências bastante desfavoráveis do uso de AODs em pacientes com SAF. Schaefer et al.³⁹ reportaram três casos (dois de SAF primária com eventos arteriais e um de SAF e LES com eventos venosos) que apresentaram novos eventos trombóticos após a troca da varfarina por um AOD (dabigatrana ou rivaroxabana). Win & Rodgers relatam também três casos de SAF de difícil tratamento que apresentaram novos eventos trombóticos ou isquêmicos em vigência do uso de rivaroxabana ou dabigatrana⁴⁰. Em outra série de casos, relatada por Signorelli et al.⁴¹, oito pacientes com SAF e história prévia de trombooses venosas e/ou arteriais (três deles com tripla positividade de aPL) desenvolveram novos eventos trombóticos durante tratamento com rivaroxabana, reportando-se o reinício do tratamento com AVK em sete desses pacientes, sem nova recidiva de trombose desde então.

As recomendações da força-tarefa de tendências terapêuticas na síndrome antifosfolípide, conduzida durante o 14º Congresso Internacional sobre Anticorpos Antifosfolípidos⁴², são de que os AVK continuem

sendo a base da anticoagulação em pacientes com SAF trombótica, podendo se considerar o uso de AODs em pacientes com tromboembolismo venoso recorrente ou inicial que ocorra na ausência ou sob níveis subterapêuticos de anticoagulação e apenas se houver alergia ou intolerância conhecida aos AVK ou controle anticoagulante inadequado. Conforme as mesmas recomendações, não há dados que recomendem o uso dos AODs em pacientes com SAF e tromboembolismo venoso recorrente observado sob níveis terapêuticos de anticoagulação ou que apresentem trombose arterial pela SAF. Além disso, essas recomendações alertam para o papel crucial da aderência dos pacientes ao tratamento com AODs, uma vez que seu efeito anticoagulante não é usualmente monitorado, não sendo portanto a má aderência do paciente ao uso de AVK justificativa para a indicação de um AOD. Por fim, advertem quanto à inexistência de antídotos para os AODs no caso de complicações hemorrágicas graves ou necessidade urgente de cirurgia.

Um resumo do tratamento da SAF de acordo com o tipo de manifestação (gestacional ou trombótica) pode ser encontrado na Tabela 3. As trombopprofilaxias primária e secundária da SAF estão sumarizadas na Tabela 4.

Tratamento da SAF catastrófica (CAPS)

Pela sua gravidade, a CAPS requer abordagem imediata e vigorosa. Fatores precipitantes reversíveis (por exemplo, infecções) devem ser identificados e tratados. Análises de séries e relatos de casos^{10,11,43-45} indicam maior sobrevida com o uso de terapia combinada tríplice que inclui a anticoagulação plena com heparina e a corticoterapia em doses altas associadas à plasmaférese e/ou imunoglobulina intravenosa (IgIV), sendo esta última preferencial se houver infecção ativa. Caso se use ambas (plasmaférese e IgIV), a sequência de plasmaféreses deverá ser concluída previamente ao início da administração de IgIV. Na presença de LES ou outra doença autoimune subjacente à CAPS, tratamento adicional com ciclofosfamida ou outro imunossupressor poderá ser indicado. O uso de rituximabe tem sido aventado no tratamento de CAPS refratária, recidivante, na presença de anemia hemolítica microangiopática ou quando a anticoagulação for contraindicada devido a complicações hemorrágicas concomitantes¹¹.

Manejo perioperatório de pacientes com aPL ou SAF⁴⁶

A realização de um procedimento cirúrgico em pacientes com aPL ou SAF pode precipitar a ocorrência de eventos trombóticos⁴⁷ e mesmo de CAPS¹¹.

Tabela 3. Resumo do tratamento da SAF.

SAF com morbidade gestacional	
Medidas gerais	Equipe multidisciplinar. Monitoramento clínico/laboratorial/ecográfico
Farmacoterapia	Sem trombose prévia: ADB + dose profilática de HNF ou HBPM Com trombose prévia: ADB + dose terapêutica de HNF ou HBPM Após o parto/puerpério: ADB
SAF com Manifestações trombóticas	
Medidas gerais	Estratificação de risco para trombose e/ou hemorragia
Farmacoterapia	Trombopprofilaxia secundária

Tabela 4. Trombopprofilaxia na SAF.

Trombopprofilaxia secundária (SAF confirmada)	
Trombose venosa	Anticoagulação com AVK, RNI 2,0 a 3,0
Trombose arterial	Anticoagulação com AVK, RNI > 3,0 ou Anticoagulação com AVK, RNI 2,0 a 3,0 + ADB
Trombopprofilaxia primária (positividade de aPL, ausência de critérios clínicos)	
Geral	Trombopprofilaxia com HBPM ou equivalente em períodos de alto risco (cirurgia, imobilização, puerpério)
Com fatores de risco associados (risco Cardiovascular, perfil de aPL de alto risco)	ADB
Pacientes com LES e positividade para o LA ou níveis altos/persistentes de aCL	ADB + hidroxicloroquina

É portanto necessário um planejamento pré-operatório adequado visando a sua profilaxia. A equipe médica (clínico, cirurgião, anestesiológista) deverá, de comum acordo, definir a abordagem referente à cronologia da suspensão pré-operatória dos AVK, uso da ponte de HBPM, aplicação de dispositivos de compressão intermitente, deambulação pós-operatória precoce, reintrodução pós-operatória dos AVK e estratégia de monitoramento laboratorial⁴⁶. Essa abordagem deverá levar em consideração a história de eventos trombóticos ou hemorrágicos, a existência de um perfil clinicamente relevante de aPL (título > 40 unidades GPL ou MPL, persistência > 12 semanas, e a detecção do LA feita de acordo com as diretrizes da ISTH) e a presença de outros fatores de risco para trombose ou hemorragia^{46,48}. Embora 20 a 40% dos pacientes com SAF apresentem trombocitopenia, mais comumente acima de 70.000 plaquetas/mm³, esta raramente resulta em hemorragia significativa e não reduz o risco de trombose⁴⁹. Na ausência de terapia anticoagulante, um TTPA aumentado (acima do valor de referência) pode refletir a presença do LA e um TAP minimamente prolongado (acima do limite superior de normalidade) pode indicar a presença de anticorpos antiprotrombina. Alterações mais acentuadas do TAP (RNI > 2,0) requerem investigação de outras causas incluindo a hipoprotrombinemia associada ao LA^{46,50}.

A prevenção da trombose perioperatória em pacientes com SAF inclui medidas gerais, tais como (i) minimizar a manipulação intravascular de acesso e monitoramento; (ii) reduzir a estase venosa, evitando o uso de torniquetes na coleta de sangue e reduzindo a frequência de insuflação dos manguitos de pressão arterial; (iii) trombopprofilaxia, combinando modalidades mecânicas (meias de compressão gradual ou dispositivos de compressão pneumática intermitente) e medidas farmacológicas⁴⁶. A trombopprofilaxia farmacológica perioperatória em pacientes com SAF sob anticoagulação oral com AVK é feita de forma parenteral com o uso de uma ponte com HBPM (enoxaparina) ou HNF, transicionando-se assim que possível para os AVK no pós-operatório (a HNF ou HBPM só deverá ser suspensa quando a RNI estiver no alvo)^{46,51}. A ocorrência de complicações hemorrágicas não elimina o risco de tromboembolismo, sendo recomendado nessa situação o uso intensivo das modalidades mecânicas e, assim que possível, o reinício das medidas farmacológicas de trombopprofilaxia⁴⁶.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SAF apresenta grande importância para a medicina vascular, por ser uma causa reconhecida de trombose venosa e/ou arterial recorrentes. Seu diagnóstico depende do reconhecimento de suas manifestações

clínicas trombóticas e/ou gestacionais e da solicitação e interpretação adequada de testes laboratoriais para a síndrome. O resultado do exame para o LA pode modificar-se pelo uso de medicações anticoagulantes parenterais ou orais, sendo recomendado um cuidado especial na seleção do momento da coleta da amostra e na sua interpretação nessas circunstâncias. Um crescente número de mecanismos patogênicos da SAF vem sendo desvendado, o que pode viabilizar o desenvolvimento de opções terapêuticas novas que não envolvam o uso de anticoagulantes. A adequada abordagem terapêutica desses pacientes deve levar em consideração a história de eventos trombóticos e/ou morbidade gestacional prévia e outros fatores de risco cardiovascular associados. Embora os AODs tenham vários benefícios frente ao uso de varfarina ou de outros AVK no tratamento e profilaxia da trombose venosa na população geral, sua eficácia na SAF ainda aguarda confirmação em estudos específicos. O manejo perioperatório de pacientes com SAF requer cuidados especiais voltados à profilaxia tanto de manifestações tromboembólicas quanto de complicações hemorrágicas.

REFERÊNCIAS

- Merashli M, Noureldine MHA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(6):653-62. PMID:25851448. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12449>.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5. PMID:24461539. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>.
- Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):397. PMID:24357443. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0397-0>.
- Christodoulou C, Sangle S, D'Cruz DP. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(6):907-10. PMID:17403711. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem040>.
- Belizna CC, Richard V, Primard E, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(6):373-80. PMID:17977581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.08.002>.
- Ames PRJ, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(1):29-35. PMID:18987784. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-008-8099-5>.
- Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):214-22. PMID:25461836. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.003>.
- Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27. PMID:11953980. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-509. PMID:20822807. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X).
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. PMID:12892393. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu3940a>.
- Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707. PMID:24657970. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.002>.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. PMID:16420554. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):209. PMID:25166960. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4549>.
- Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, Isenberg DA, Giles IP. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: a systematic review. *Rheumatology*. 2015;54(11):2042-50. PMID:26152548. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev226>.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40. PMID:19624461. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>.
- Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):476-7. PMID:25923780. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000247>.
- Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331. PMID:23649961. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0331-5>.
- Van Os GMA, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JCM, de Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time. *J Thromb Haemost* JTH. 2011;9(8):1657-9. PMID:21668740. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04395.x>.
- Góralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):473-5. PMID:25402189. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000235>.
- Chaturvedi S, Cockrell E, Espinola R, et al. Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations. *Thromb Res*. 2015;135(1):102-8. PMID:25467081. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.011>.
- Breen KA, Sanchez K, Kirkman N, et al. Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2015;135(2):368-74. PMID:25496997. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.027>.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44. PMID:23484830. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1112830>.

23. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12. PMID:25054716. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312890>.
24. Jesus GRR, dos Santos FC, Oliveira CS, Mendes-Silva W, Jesus NR, Levy RA. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):79-86. PMID:22105547. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0218-2>.
25. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11(4):288-95. PMID:22001418. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.006>.
26. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípico. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):184-92. PMID:23856795. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000200005>.
27. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruz I, 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(2):206-18. PMID:21303837. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310395803>.
28. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, 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(7):2382-91. PMID:17599766. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22663>.
29. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-91. PMID:24189281. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014>.
30. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200. PMID:25461472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.019>.
31. Rosborough TK, Jacobsen JM, Shepherd MF. Factor X and factor II activity levels do not always agree in warfarin-treated lupus anticoagulant patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):242-4. PMID:20182349. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e32833581a3>.
32. Tahir F, Riaz H, Riaz T, et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials: a systematic review of the literature. *Thromb J*. 2013;11(1):18. PMID:24007323. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-11-18>.
33. Kakkos SK, Kirkilicis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(5):565-75. PMID:24951377. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>.
34. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160064. PMID:27487187. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160064>.
35. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Jesus GR, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1869-73. PMID:23861221. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22066>.
36. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24(10):1087-94. PMID:25940537. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315581207>.
37. ClinicalTrials.gov [site na Internet]. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS). USA; 2014. [citado 2015 nov 7]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02157272>
38. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680-5. PMID:25864630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.007>.
39. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):947-50. PMID:25118790. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0272>.
40. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014;89(10):1017. PMID:25043836. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23797>.
41. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):801-5. PMID:26219490.
42. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):685-96. PMID:24468415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.053>.
43. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):239-49. PMID:27886797. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.004>.
44. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine*. 1998;77(3):195-207. PMID:9653431. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199805000-00005>.
45. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 2001;80(6):355-77. PMID:11704713. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200111000-00002>.
46. Saunders KH, Erkan D, Lockshin MD. Perioperative management of antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(7):426. PMID:24828479. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0426-7>.
47. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2002;41(8):924-9. PMID:12154210. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.924>.
48. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):32-41. PMID:22083219. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.171>.
49. Arkfeld DG, Weitz IC. Immune thrombocytopenia in patients with connective tissue disorders and the antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(6):1239-49. PMID:19932431. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.010>.

50. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine*. 2012;91(5):251-60. PMID:22932789. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31826b971f>.
51. Orfanakis A, Deloughery T. Patients with disorders of thrombosis and hemostasis. *Med Clin North Am*. 2013;97(6):1161-80. PMID:24182725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.07.004>.

Correspondência

Andreas Funke
Universidade Federal do Paraná – UFPR, Hospital de Clínicas
Rua General Carneiro, 181, Uniclin, 12º andar – Alto da Glória
CEP 80060-900 - Curitiba (PR), Brasil
Tel.: (41) 3360-1098
E-mail: afunke@ufpr.br

Informações sobre os autores

AF - Especialista em Reumatologia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR); Médico Reumatologista e Responsável pelo Ambulatório de SAF e Vasculites do Hospital de Clínicas da UFPR; Membro da Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

AD - Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Médica Reumatologista e Responsável pela Clínica de Lupus do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro; Membro da Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

DCOA - Pós-doutora em Autoimunidade pela Universidade de Cornell/HSS; Professora Assistente da Disciplina de Reumatologia da FMUSP; Membro da Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

JR - Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG); Professora Adjunta de Reumatologia da Faculdade de Medicina da UFG; Membro da Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

RAL - Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Professor Associado da UERJ; Membro da Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: AF, AD, DCOA, JR, RAL

Análise e interpretação dos dados: AF

Coleta de dados: AF

Redação do artigo: AF, AD, DCOA, JR, RAL

Revisão crítica do texto: AD, RAL

Aprovação final do artigo*: AF, AD, DCOA, JR, RAL

Análise estatística: N/A.

Responsabilidade geral pelo estudo: AF

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao
J Vasc Bras.

The importance of recognizing antiphospholipid syndrome in vascular medicine

A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular

Andreas Funke¹, Adriana Danowski², Danieli Castro Oliveira de Andrade³, Jozelia Rêgo⁴, Roger Abramino Levy⁵

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by recurrent arterial or venous thrombosis and/or gestational morbidity and by the presence of antiphospholipid antibodies. It can also cause other vascular manifestations such as microangiopathy, chronic arteriopathy and catastrophic APS (CAPS). Certain laboratory tests for the syndrome (for example, the lupus anticoagulant test) can be affected by the use of anticoagulant agents, making diagnosis more difficult. The pathophysiology of APS is complex, and several mechanisms of pathogenesis related to coagulation, endothelium, and platelets are discussed in this article. We conclude by discussing treatment of APS according to the presence and type of clinical manifestations, use of direct oral anticoagulants (DOAs), and perioperative management of patients with APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome; lupus anticoagulant; anticardiolipin antibodies; thrombosis; autoimmunity.

Resumo

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por trombose arterial ou venosa recorrente e/ou morbidade gestacional e pela presença dos anticorpos antifosfolípicos, podendo apresentar outras manifestações vasculares, como microangiopatia, arteriopatia crônica e SAF catastrófica. Determinados testes laboratoriais para a síndrome (por exemplo, o anticoagulante lúpico) podem sofrer interferência do uso de medicações anticoagulantes, dificultando o diagnóstico. A fisiopatologia da SAF é complexa, sendo enumerados no texto diversos mecanismos patogênicos relacionados à coagulação, ao endotélio e às plaquetas. Por fim, discutimos o tratamento da SAF de acordo com a presença e o tipo de manifestações clínicas, o uso dos anticoagulantes orais diretos e o manejo perioperatório de pacientes com SAF.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípide; anticoagulante do lúpus; anticorpos anticardiolipina; trombose; autoimunidade.

¹Universidade Federal do Paraná – UFPR, Hospital de Clínicas, Curitiba, PR, Brazil.

²Hospital Federal dos Servidores do Estado – HFSE, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brazil.

⁴Universidade Federal de Goiás – UFG, Faculdade de Medicina, Goiânia, GO, Brazil.

⁵Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: December 23, 2016. Accepted: April 24, 2017.

The study was carried out at Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

■ INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by recurrent arterial or venous thrombosis and/or gestational morbidity and persistent presence of what have become known as “antiphospholipid antibodies”²¹ (aPL), which can be detected by laboratory tests for lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin (aCL) IgG and IgM, and anti- β 2-glycoprotein I (anti- β 2-GPI) IgG and IgM. Antiphospholipid syndrome can occur in combination with other autoimmune diseases, most commonly systemic lupus erythematosus (SLE), and it can also be found in isolation (primary APS).^{1,2}

■ CLINICAL MANIFESTATIONS

Antiphospholipid syndrome can affect any organ or system. It most often manifests through deep venous thrombosis (DVT). However, its manifestations are not limited to the venous bed and it can also manifest through arterial thrombosis (with or without subjacent atherosclerosis), resulting, for example, in an ischemic stroke, or thrombotic microangiopathy, as is seen in nephropathy of APS.³ Vascular disease associated with accentuated intimal hyperplasia and arterial stenosis have also been attributed to APS.^{3,4} Finally, cases of accelerated atherosclerosis have also been described in patients with aPL or APS.⁵⁻⁷ Table 1 lists the frequencies of the various different manifestations of APS, according to analysis of a large European cohort (1,000 patients).^{8,9}

Rarely, a devastating condition with rapid onset known as catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) may be observed. This is characterized by multiple vascular occlusions (in more than three organs or systems) over a short period of time (less than 1 week). More than half of CAPS cases occur in the presence of identifiable trigger factors, such as bacterial or viral infections, surgical procedures, withdrawal of anticoagulant treatment, obstetric complications, neoplasms, or concomitant SLE. Catastrophic antiphospholipid syndrome is linked with elevated mortality rates, varying from 36.8% to over 50% of cases, depending on the publication.^{10,11}

■ DIAGNOSIS

The preliminary classification criteria, which were published in 1999 (Sapporo) and updated in 2006 (Sydney),¹² define APS as the presence of at least one clinical criterion and one laboratory test criterion (listed in Table 2). The objective of these criteria is to define the syndrome’s characteristics for the purposes of etiologic and therapeutic studies. They are also frequently used for precise diagnosis of APS in clinical practice, but should not be considered absolute prerequisites for prescribing or withholding treatment.

Only laboratory test results and clinical manifestations that are most specific to APS were included in the classification criteria. Other clinical and laboratory findings that are also associated with APS are

Table 1. Clinical manifestations of APS.

Frequent (> 20% of cases):	
Venous thromboembolism	Thrombocytopenia
Abortion or loss of fetus	Stroke/TIA
Refractory migraines	Livedo reticularis
Less frequent (10-20% of cases):	
Cardiac valve disease	Preeclampsia or eclampsia
Premature birth	Hemolytic anemia
Coronary artery disease	
Uncommon (< 10% of cases):	
Epilepsy	Vascular dementia
Chorea	Thrombosis of the retinal vein or artery
Amaurosis fugax	Pulmonary hypertension
Leg ulcers	Digital gangrene
Osteonecrosis	Renal microangiopathy
Mesenteric ischemia	
Rare (< 1% of cases):	
Suprarenal hemorrhage	Transverse myelitis
Budd-Chiari Syndrome	CAPS

TIA: transitory ischemic attack; CAPS: Catastrophic APS. Adapted from Ruiz-Irastorza et al.⁹

Table 2. Updated criteria (Sydney) for classification of APS.

Clinical criteria	1. Venous, arterial, or small vessel thrombosis* confirmed objectively (imaging or histopathology**)
	2. Gestational morbidity (a) one or more unexplained occurrence of death of a morphologically normal fetus at or after the 10th week of gestation, confirmed by ultrasound or examination of the fetus; or (b) one or more premature deliveries (before the 34th week of gestation) of a morphologically normal neonate, caused by eclampsia, severe pre-eclampsia or placental insufficiency; or (c) three or more consecutive unexplained spontaneous abortions before the 10 th week of pregnancy, after ruling out maternal anatomic or hormonal causes and paternal and maternal chromosomal causes.
Laboratory criteria	(a) lupus anticoagulant (LA) detected according to ISTH [§] guidelines on two or more separate occasions at least 12 weeks apart; or
	(b) anticardiolipin antibody (aCL) IgG or IgM detected in serum or plasma with medium to high titers (> 40 GPL or MPL units or > 99 th percentile) on two or more separate occasions at least 12 weeks apart, measured using standardized ELISA; or
	(c) anti- β 2-glycoprotein I antibodies (anti- β 2-GPI) detected in serum or plasma on two or more separate occasions at least 12 weeks apart, measured using standardized ELISA

*Does not include superficial venous thrombosis; **Without significant inflammation of the vascular wall (vasculitis); §International Society on Thrombosis and Haemostasis. Adapted from Miyakis et al.¹²

denominated “non-criterion” manifestations or tests. Non-criterion manifestations of APS include cardiac valve disease, livedo reticularis, skin ulcers, thrombocytopenia, nephropathy of APS, and neurological manifestations related to aPL.^{12,13} Non-criterion Laboratory tests include the antibodies aCL IgA, anti- β 2-GPI IgA, anti-phosphatidylserine (aPS), anti-phosphatidylethanolamine (aPE), anti-prothrombin alone (aPT-A), anti-phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT), and anti-domain I of β 2-glycoprotein I.^{12,14}

Effect of anticoagulant therapy on laboratory investigation of APS

In practice, it can sometimes be necessary to conduct laboratory investigations of APS for patients who are already being treated with parenteral or oral anticoagulant drugs. In this situation it is not expected that there will be a significant influence on the results of ELISA aCL and anti- β 2-GPI tests, but there can be difficulties with correctly diagnosing LA.

Guidelines published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)¹⁵ recommend that LA should be tested 1 to 2 weeks after withdrawal of treatment with vitamin K antagonists (VKA) or when the international normalized ratio (INR) value is less than 1.5. Treatment can be bridged using low molecular weight heparin (LMWH) when VKA are withdrawn, taking care to be sure that the last administration of heparin occurred more than 12 hours before the sample for LA testing is collected. Another possibility is to test for LA during treatment with VKA, at a point at which INR is between 1.5 and 3.0, diluting the patient’s plasma sample at a proportion of 1:1 with pooled normal plasma. In this case, low

levels of LA may not be detected, since the sample is diluted by half.

One point that should be stressed is that the growing popularity of the new direct oral anticoagulants (DOAs), such as rivaroxaban and dabigatran etexilate, for treatment of patients with venous thromboembolism can lead to false-positive results in the usual tests for LA (dilute Russell’s viper venom time [dRVVT] and activated partial thromboplastin time [APTT]) caused by therapeutic concentrations of these drugs.^{16,17} Specifically in the case of rivaroxaban, this effect can be avoided by using Taipan snake venom time or ecarin clotting time tests to diagnose LA,¹⁸ or by waiting at least 24 hours after the last dose of this medication before testing for LA using the usual techniques.¹⁹

■ PATHOPHYSIOLOGY OF APS

Presence of aPL, and especially presence of LA mediated by anti- β 2-GPI antibodies, confers an increased risk of thrombosis and/or gestational morbidity. Experimental infusion of autoantibodies from patients with APS potentiated formation of thrombi in mice with induced vascular injuries. However, the same effect was not seen in the absence of prior vascular injury, suggesting that APS occurs over two distinct phases (the double-hit hypothesis): (1) existence of a latent prothrombotic state, induced by circulating autoantibodies; (2) endothelial injury or activation, triggering the thrombotic event. Recent studies indicating elevated plasma levels of circulating microparticles derived from platelets and endothelial cells in patients with APS or aPL provide confirmation

of the concept of a continuous prothrombotic state in these patients.^{20,21}

Mechanisms potentially involved in the pathogenesis of APS include²²:

- (i) Increased immunogenicity of domain I of plasma β 2-glycoprotein I, caused by oxidative stress;
- (ii) Conformational change to the β 2-glycoprotein I molecule when it binds to cell membrane anionic phospholipids, enabling the binding of autoantibodies and the subsequent pathogenic effects;
- (iii) Interference of these autoantibodies with the nitric oxide endothelial synthase function;
- (iv) Increased expression of thromboplastin in endothelial cells and monocytes, induced by aPL;
- (v) Uncontrolled activation of factor XI and consequent predisposition towards venous and arterial thrombosis;
- (vi) Potentiation of platelet activation by interaction between β 2-glycoprotein I, platelet receptors, and anti- β 2-GPI antibodies;
- (vii) Interference by antigen/antibody β 2-GPI/anti- β 2-GPI complexes in the protective function of annexin A5 against activation of coagulation;
- (viii) Antibody-mediated activation of the complement (C3 and C5), resulting in fetal loss and/or thrombosis;
- (ix) Increased expression of toll-like receptors 7 and 8 (TLR7 and TLR8); and
- (x) In patients with APS nephropathy, aPL activation of the mammalian target of rapamycin complex (mTORC) pathway, inducing accentuated intimal hyperplasia and vascular disease.²³

■ TREATING APS – GESTATIONAL MORBIDITY

Treatment for patients with obstetric APS includes non-pharmacological measures such as management by a multidisciplinary team at a high-risk pregnancy clinic, rigorous clinical and laboratory control, and ultrasound monitoring of fetal growth and uteroplacental circulation.^{24,25} Patients with a history of APS with exclusively obstetric manifestations can be treated, in the event of future pregnancies, with low-dose aspirin (LDA) (75-100 mg/day) plus unfractionated heparin (UFH) or LMWH at prophylactic doses until 6 weeks after delivery.²⁴ However, pregnant

women with APS and a history of thrombotic events need antithrombotic therapy throughout the entire pregnancy and immediate postpartum period, with a combination of LDA and full anticoagulant doses of heparin (UFH or LMWH).^{24,26}

Once the pregnancy-puerperium cycle is complete, patients who have exhibited gestational APS remain at increased risk of thrombotic events, even when there is no prior history of thrombosis, and in these circumstances indefinite primary prophylaxis with LDA is recommended, in addition to controlling the classic risk factors for thrombosis.²⁶

■ TREATING APS – THROMBOTIC MANIFESTATIONS

Stratification of risk of thrombosis and hemorrhage

All treatment decisions for patients with APS should take account of the risk of thrombosis recurrence and risks resulting from the anticoagulant treatment (for example, hemorrhage).²⁷ In general, it is recommended that risk of thrombosis should be stratified by identification of cardiovascular risk factors (primarily: smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and obesity), presence or absence of associated autoimmune diseases (for example, SLE), and definition of whether or not there is a high-risk aPL profile,²⁷ which includes (1) positive LA result; (2) triple positivity, (i.e. LA, aCL, and anti- β 2-GPI all positive in the same patient); and (3) persistently high aCL levels in patients with SLE. Factors that can increase the risk of hemorrhagic complications from anticoagulant treatment include concomitant use of aspirin (especially if > 100 mg/day), age > 75 years, prior severe hemorrhage, polypharmacy, cancer, and cerebral white matter abnormalities (leukoaraiosis).²⁷

Secondary thromboprophylaxis

Patients who have had one or more thrombotic events and meet the classification criteria for APS are at increased risk of recurrence of this type of event and long-term anticoagulant therapy is therefore indicated. In cases with a prior history of venous thrombosis, VKA are indicated with a target INR of 2.0 to 3.0. For patients with APS who have had arterial thrombosis, the prevalent recommendation,^{1,26,27} based on specialists' opinions, is long-term treatment with VKA with a target INR of >3.0 (intensive regime), or INR of 2.0 to 3.0 in combination with platelet antiaggregation (LDA). Treatment for patients who have had thrombotic events but do not meet the classification criteria for APS, i.e. have positive

results, but at low levels, and/or in whom aPL is not persistent, should be treated in the same way as if these tests had been negative.²⁷

In cases of APS confirmed by the classification criteria (Table 2) and with arterial or venous thrombosis, the duration of secondary thromboprophylaxis is indefinite. However, for patients who have a first venous thrombosis event with an identified transient trigger factor and a low risk aPL profile (isolated, non-persistent positive result with low aCL or anti- β 2-GPI titers – i.e. insufficient criteria to confirm APS), withdrawing anticoagulant therapy can be considered after 3 to 6 months, possibly supporting this decision with Doppler ultrasonography examination and D-dimer testing in order to rule out significant residual venous thrombosis.

Primary thromboprophylaxis

Long-term primary thromboprophylaxis in patients positive for aPL but with no previous thrombosis is a controversial subject. A prospective study did not detect any benefit from using LDA,²⁸ but a meta-analysis of 11 studies did detect a protective action from this intervention against thrombotic events (arterial, but not venous), and although this protection was eliminated when the analysis was restricted to prospective and higher-quality studies,^{1,29} another meta-analysis that used individual patient data from five cohorts also found evidence of protection.³⁰

The following recommendations made by a task-force that was convened during the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies²⁷ remain valid for management of patients with aPL but without antecedents of thrombosis: (1) assessment and control of associated cardiovascular risk factors; (2) use of LMWH or equivalent during periods of increased risk of thromboembolic events (surgery, immobilization, puerperium); (3) prescription of an antiplatelet drug (LDA) for higher-risk patients, such as patients with concomitant prothrombotic risk factors and patients with a high-risk aPL profile (see above); and (4) use of an antiplatelet drug (LDA) and hydroxychloroquine for patients with SLE who are positive for LA or have persistently positive high-level aCL test results.

Direct oral anticoagulants, non-vitamin K antagonists

Secondary, long-term thromboprophylaxis with warfarin or other VKA involves several inconvenient aspects, such as the need for regular monitoring of INR, multiple drug and dietary interactions and, in some cases, difficulty with achieving or maintaining adequate and stable levels of anticoagulation. Another problem mentioned in the literature is the

variable interaction between LA and the reagents used to evaluate prothrombin time (PT), which sometimes results in prolonged baseline values and reduced reliability of INR values for anticoagulation intensity monitoring.^{16,31}

Direct oral anticoagulants, including a direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate), and two direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) are commercially available in Brazil, and have been approved for, among other indications, DVT and/or venous thromboembolism prophylaxis. The efficacy and safety of their use for these indications have been confirmed in at least three systematic reviews.³²⁻³⁴ The advantages offered by these medications over VKA are as follows: administration in fixed doses, usually without the need for laboratory monitoring of their anticoagulant action; absence of significant interactions with alcohol or food; and fewer significant drug interactions.^{16,17}

In view of the inconveniences related to use of VKA and the advantages offered by DOAs, it is natural that there is interest in employing the newer drugs to treat APS as well. It has been estimated that around 10% of patients with DVT have APS,³⁵ from which it can be deduced that there were probably patients with APS enrolled on studies of DOAs. However, considering that these studies did not systematically document aPL status, their results cannot be generalized to patients with APS.³⁶ Furthermore, the intervention with which DOAs were compared in those studies was warfarin with a target INR of 2.5 (2.0 – 3.0), which is generally appropriate for secondary prophylaxis of venous thrombosis, but may offer an insufficient level of protection for patients with APS, particularly those with arterial thrombosis. There are currently, to the knowledge of the authors of the present article, at least two clinical trials underway assessing rivaroxaban for patients with APS: the Rivaroxaban In Antiphospholipid Syndrome (RAPS) study,³⁶ which has been recruiting patients with APS and prior history of venous thrombosis, and the Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS) study,³⁷ in which the study population comprises patients with APS and venous, arterial or microvascular thrombosis, and a triple-positive aPL profile. When the results of these studies become available, they may elucidate the role that DOAs have to play in treatment of patients with APS.

While the results of specific clinical trials are not yet available, there are several reports in the literature of cases and/or case series in which DOAs were used on patients with APS, with contradictory results. In a series¹⁶ of 35 patients with APS and history of venous

thrombosis with indication for moderate intensity anticoagulation (INR 2 to 3), but in whom there were difficulties achieving or maintaining the therapeutic target, VKA were substituted with 20 mg rivaroxaban per day, after which no new venous thromboembolism events were observed during follow-up with a median duration of 10 (6-24) months. Another publication³⁸ describes treatment of 26 patients with APS and history of venous and/or arterial thrombosis with dabigatran or rivaroxaban. After median follow-up of 19 (8-29) months, treatment was discontinued in just four cases (recurrent thrombosis in one patient, hemorrhagic complications in two patients, and recurrent migraines in one patient). However, we also found reports in the literature describing highly unfavorable experiences with use of DOAs in patients with APS. Schaefer et al.³⁹ reported three cases (two of primary APS with arterial events and one of APS and SLE with venous events) that exhibited further thrombotic events after warfarin was substituted with a DOA (dabigatran or rivaroxaban). Win and Rodgers also described three cases of difficult to treat APS that exhibited further thrombotic or ischemic events while on rivaroxaban or dabigatran.⁴⁰ In another case series, reported by Signorelli et al.,⁴¹ eight patients with APS and prior histories of venous and/or arterial thromboses (three of whom were triple positive for aPL) had additional thrombotic events while on treatment with rivaroxaban; seven were put back onto treatment with VKA and did not have further thrombosis relapses thereafter.

A task force on antiphospholipid syndrome treatment trends met during the 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies⁴² and their recommendations state that VKA are still the foundation of anticoagulation in patients with thrombotic APS, although DOAs can be considered in patients with recurrent or initial venous thromboembolism that occurs in the absence of or with subtherapeutic levels of anticoagulation and only if there is known allergy to or intolerance of VKA or inadequate anticoagulant control. According to the same recommendations,

there are no data to support use of DOAs in patients with APS and recurrent venous thromboembolism that occurs despite therapeutic anticoagulation levels or who exhibit arterial thrombosis caused by APS. Additionally, these recommendations highlight the crucial role of patient compliance with DOA treatment, since the anticoagulant effect is normally not monitored, with the consequence that poor patient compliance with VKA treatment is not a reason for prescribing DOAs. Finally, they also caution that there are no antidotes for DOAs that could be used in the event of severe hemorrhagic complications or urgent need for surgery.

A summary of the treatment of APS according to the type of manifestation (gestational or thrombotic) can be seen in Table 3. The primary and secondary thromboprophylaxis in APS are summarized in Table 4.

Treatment of catastrophic APS (CAPS)

The severity of CAPS demands immediate and vigorous action. Reversible precipitating factors (for example, infections) should be identified and treated. Analyses of case series and case reports^{10,11,43-45} indicates that survival rates are higher with combined triple therapy with full anticoagulation with heparin and corticoid therapy in high doses combined with plasmapheresis and/or intravenous immunoglobulin (IgIV), preferring the latter if there is an active infection. If both are used (plasmapheresis and IgIV), the plasmapheresis sequence should be concluded before starting administration of IgIV. If SLE or other underlying autoimmune disease are present in addition to CAPS, additional treatment with cyclophosphamide or another immunosuppressant may be indicated. Use of rituximab has been suggested for treatment of recurrent refractory CAPS, when there is microangiopathic hemolytic anemia or when anticoagulation is contraindicated because of concomitant hemorrhagic complications.¹¹

Table 3. Summary of treatment for APS.

APS with gestational morbidity	
General measures	Multidisciplinary team. Clinical/laboratory/ultrasound monitoring
Pharmacotherapy	No prior thrombosis: LDA + prophylactic dose of UFH or LMWH With prior thrombosis: LDA + therapeutic dose of UFH or LMWH After delivery/puerperium: LDA
APS with thrombotic manifestations	
General measures	Risk stratification for thrombosis and/or hemorrhage
Pharmacotherapy	Secondary thromboprophylaxis

Table 4. Thromboprophylaxis in APS.

Secondary thromboprophylaxis (confirmed APS)	
Venous thrombosis	Anticoagulation with VKA, INR 2.0 to 3.0
Arterial thrombosis	Anticoagulation with VKA, INR > 3.0 or Anticoagulation with VKA, INR 2.0 to 3.0 + LDA
Primary thromboprophylaxis (positive for aPL, clinical criteria not present)	
General	Thromboprophylaxis with LMWH or equivalent during high-risk periods (surgery, immobilization, puerperium)
With associated risk factors (cardiovascular risk, high-risk aPL profile)	LDA
Patients with SLE and positive for LA or high/persistent aCL levels	LDA + hydroxychloroquine

Perioperative management of patients with aPL or APS⁴⁶

Surgical procedures can trigger thrombotic events⁴⁷ and even CAPS¹¹ in patients with aPL or APS and adequate preoperative planning of prophylaxis is therefore necessary. The medical team (clinical team, surgeon, anesthetist) should, by consensus, define the approach that will be taken in terms of the timing of preoperative suspension of VKA, using LMWH as a treatment bridge, application of intermittent compression devices, early postoperative mobilization, postoperative reintroduction of VKA, and laboratory monitoring strategy.⁴⁶ This approach should take into consideration any history of thrombotic or hemorrhagic events, whether a clinically relevant aPL profile exists (titers > 40 GPL or MPL units, persistence > 12 weeks, and detection of LA according to the ISTH guidelines) and presence of other risk factors for thrombosis or hemorrhage.^{46,48} Although 20 to 40% of patients with APS have thrombocytopenia, most often above 70,000 platelets/mm³, this rarely results in significant hemorrhage and does not reduce the risk of thrombosis.⁴⁹ In the absence of anticoagulant treatment, an elevated APTT (above the reference value) may indicate presence of LA and a minimally prolonged PT (above the upper limit of normality) may indicate presence of antiprothrombin antibodies. More accentuated PT abnormalities (INR > 2.0) require the investigation of other causes including the LA-associated hypoprothrombinemia.^{46,50}

Prevention of perioperative thrombosis in patients with APS includes general measures, such as (i) minimizing intravascular manipulation for access and monitoring; (ii) reducing venous stasis, avoiding use of tourniquets for drawing blood samples, and reducing the frequency of inflation of cuffs to take blood pressure; (iii) thromboprophylaxis, combining

mechanical modalities (graduated compression stockings or intermittent pneumatic compression devices) and pharmacological measures.⁴⁶ Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with APS on oral anticoagulation with VKA is provided parenterally using LMWH (enoxaparin) or UFH to provide a therapeutic bridge, returning to VKA as soon as possible postoperatively (UFH or LMWH should only be withdrawn when INR is on target).^{46,51} Occurrence of hemorrhagic complications does not eliminate the risk of thromboembolism, and in these situations intensive use of mechanical methods is recommended and, as soon as possible, resumption of pharmacological methods of thromboprophylaxis.⁴⁶

■ FINAL COMMENTS

Antiphospholipid Syndrome is very important in vascular medicine because it is a recognized cause of recurrent venous and/or arterial thrombosis. Diagnosis is dependent on recognition of its clinical thrombotic and/or gestational manifestations and on requesting and interpreting the appropriate laboratory tests for the syndrome. The results of tests for LA can be affected by use of parenteral or oral anticoagulant medications and it is recommended that particular care is taken with choosing the time of sample collection and with interpreting the results in these circumstances. Increasingly, additional pathogenic APS mechanisms are being revealed, which could facilitate development of new treatment options that do not involve anticoagulants. An appropriate approach to treatment of these patients should take account of their history of thrombotic events and/or prior gestational morbidity and other associated cardiovascular risk factors. Although DOAs offer several benefits over use of warfarin or other VKA for treatment and prophylaxis of venous thrombosis in

the general population, confirmation of their efficacy for APS is still awaiting the results of specific trials. Perioperative management of patients with APS demands special precautions related to prophylaxis against both thromboembolic manifestations and hemorrhagic complications.

■ REFERENCES

- Merashli M, Noureldine MHA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(6):653-62. PMID:25851448. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12449>.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5. PMID:24461539. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>.
- Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):397. PMID:24357443. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0397-0>.
- Christodoulou C, Sangle S, D'Cruz DP. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(6):907-10. PMID:17403711. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem040>.
- Belizna CC, Richard V, Primard E, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(6):373-80. PMID:1797581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.08.002>.
- Ames PRJ, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(1):29-35. PMID:18987784. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-008-8099-5>.
- Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):214-22. PMID:25461836. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.003>.
- Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27. PMID:11953980. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-509. PMID:20822807. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X).
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. PMID:12892393. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu394oa>.
- Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707. PMID:24657970. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.002>.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. PMID:16420554. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):209. PMID:25166960. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4549>.
- Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, Isenberg DA, Giles IP. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: a systematic review. *Rheumatology*. 2015;54(11):2042-50. PMID:26152548. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev226>.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40. PMID:19624461. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>.
- Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):476-7. PMID:25923780. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000247>.
- Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331. PMID:23649961. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0331-5>.
- Van Os GMA, de Laat B, Kamphuisen PW, Meijers JCM, de Groot PG. Detection of lupus anticoagulant in the presence of rivaroxaban using Taipan snake venom time. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9(8):1657-9. PMID:21668740. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04395.x>.
- Góralczyk T, Iwaniec T, Wypasek E, Undas A. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24h since the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):473-5. PMID:25402189. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000235>.
- Chaturvedi S, Cockrell E, Espinola R, et al. Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations. *Thromb Res*. 2015;135(1):102-8. PMID:25467081. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.011>.
- Breen KA, Sanchez K, Kirkman N, et al. Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2015;135(2):368-74. PMID:25496997. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.027>.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44. PMID:23484830. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1112830>.
- Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12. PMID:25054716. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312890>.
- Jesus GRR, dos Santos FC, Oliveira CS, Mendes-Silva W, Jesus NR, Levy RA. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):79-86. PMID:22105547. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0218-2>.
- Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11(4):288-95. PMID:22001418. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.006>.
- Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípideo. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):184-92. PMID:23856795. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000200005>.

27. Ruiz-Irasterza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arraza I, 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(2):206-18. PMID:21303837. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310395803>.
28. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, 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(7):2382-91. PMID:17599766. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22663>.
29. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-91. PMID:24189281. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014>.
30. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200. PMID:25461472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.019>.
31. Rosborough TK, Jacobsen JM, Shepherd MF. Factor X and factor II activity levels do not always agree in warfarin-treated lupus anticoagulant patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):242-4. PMID:20182349. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e32833581a3>.
32. Tahir F, Riaz H, Riaz T, et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials: a systematic review of the literature. *Thromb J*. 2013;11(1):18. PMID:24007323. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-11-18>.
33. Kakkos SK, Kirkilicis GI, Tzolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(5):565-75. PMID:24951377. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>.
34. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160064. PMID:27487187. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160064>.
35. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Jesus GR, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1869-73. PMID:23861221. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22066>.
36. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24(10):1087-94. PMID:25940537. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315581207>.
37. ClinicalTrials.gov [site na Internet]. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS). USA; 2014. [citado 2015 nov 7]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02157272>
38. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680-5. PMID:25864630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.007>.
39. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):947-50. PMID:25118790. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0272>.
40. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014;89(10):1017. PMID:25043836. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23797>.
41. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):801-5. PMID:26219490.
42. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):685-96. PMID:24468415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.053>.
43. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):239-49. PMID:27886797. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.004>.
44. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine*. 1998;77(3):195-207. PMID:9653431. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199805000-00005>.
45. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 2001;80(6):355-77. PMID:11704713. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200111000-00002>.
46. Saunders KH, Erkan D, Lockshin MD. Perioperative management of antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(7):426. PMID:24828479. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0426-7>.
47. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2002;41(8):924-9. PMID:12154210. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.924>.
48. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):32-41. PMID:22083219. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.171>.
49. Arkel DG, Weitz IC. Immune thrombocytopenia in patients with connective tissue disorders and the antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(6):1239-49. PMID:19932431. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.010>.
50. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine*. 2012;91(5):251-60. PMID:22932789. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31826b971f>.
51. Orfanakis A, Deloughery T. Patients with disorders of thrombosis and hemostasis. *Med Clin North Am*. 2013;97(6):1161-80. PMID:24182725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.07.004>.

Correspondence

Andreas Funke
Universidade Federal do Paraná – UFPR, Hospital de Clínicas
Rua General Carneiro, 181, Uniclín, 12º andar – Alto da Glória
CEP 80060-900 - Curitiba (PR), Brazil
Tel.: +55 (41) 3360-1098
E-mail: afunke@ufpr.br

Author information

AF - Board-certified in Rheumatology by Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rheumatologist and Chief of Ambulatório de SAF e Vasculites, Hospital de Clínicas, UFPR; Member of Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
AD - MSc in Internal Medicine from Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Rheumatologist and Chief of Clínica de Lupus, Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro; Member of Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
DCOA - Post-doctoral fellow, Universidade de Cornell/HSS; Assistant Professor, Disciplina de Reumatologia, FMUSP; Member of Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
JR - PhD in Health Sciences from Universidade Federal de Goiás (UFG); Adjunct Professor of Rheumatology at Faculdade de Medicina; Member of Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
RAL - PhD in Biological Sciences from Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Associate Professor at UERJ; Member of Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Author contributions

Conception and design: AF, AD, DCOA, JR, RAL
Analysis and interpretation: AF
Data collection: AF
Writing the article: AF, AD, DCOA, JR, RAL
Critical revision of the article: AD, RAL
Final approval of the article*: AF, AD, DCOA, JR, RAL
Statistical analysis: N/A.
Overall responsibility: AF

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.