



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Documento de diretrizes

## Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípideo

Adriana Danowski<sup>a,\*</sup>, Jozelia Rego<sup>b</sup>, Adriana M. Kakehasi<sup>c</sup>, Andreas Funke<sup>d</sup>, Jozelio Freire de Carvalho<sup>e</sup>, Isabella V. S. Lima<sup>f</sup>, Alexandre Wagner Silva de Souza<sup>g</sup>, Roger A. Levy<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>c</sup>Departamento Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>d</sup>Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>e</sup>Centro Médico Aliança, Salvador, BA, Brasil

<sup>f</sup>Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>g</sup>Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 11 de dezembro de 2012

Aceito em 13 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

Tratamento

Gestação

Anticoagulação

Trombose

### RESUMO

A síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por trombose arterial e venosa, morbidade gestacional e presença de níveis séricos de anticorpos antifosfolípidos elevados e persistentemente positivos. O tratamento da SAF ainda é sujeito a controvérsias, já que qualquer decisão terapêutica potencialmente irá confrontar-se com o risco de uma cobertura antitrombótica insuficiente ou com o risco excessivo associado à anticoagulação e seus principais efeitos adversos. Esta diretriz foi elaborada a partir de nove questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento da SAF pela Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia. O objetivo deste trabalho foi criar uma diretriz que incluísse as questões mais relevantes e controversas no tratamento da SAF, com base na melhor evidência científica disponível. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (paciente, intervenção ou indicador, comparação e *outcome*/desfecho), o que possibilitou a geração de estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (MEDLINE/Pubmed, Embase, Lilacs/ Scielo, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também realizou-se 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, eles foram selecionados pela força da evidência e pelo grau de recomendação, segundo a classificação de Oxford.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: adrid@globocom (A. Danowski)

## Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome

### ABSTRACT

#### Keywords:

Antiphospholipid syndrome  
Treatment  
Pregnancy  
Anticoagulation  
Thrombosis

The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by arterial and venous thrombosis, gestational morbidity and presence of elevated and persistently positive serum titers of antiphospholipid antibodies. The treatment of APS is still controversial, because any therapeutic decision potentially faces the risk of an insufficient or excessive antithrombotic coverage associated with anticoagulation and its major adverse effects. This guideline was elaborated from nine relevant clinical questions related to the treatment of APS by the Committee of Vasculopathies of the Brazilian Society of Rheumatology. Thus, this study aimed at establishing a guideline that included the most relevant and controversial questions in APS treatment, based on the best scientific evidence available. The questions were structured by use of the PICO (patient, intervention or indicator, comparison and outcome) process, enabling the generation of search strategies for evidence in the major primary scientific databases (MEDLINE/PubMed, Embase, Lilacs, Scielo, Cochrane Library, Pre-medline via OVID). A manual search for evidence and theses was also conducted (BDTD and IBICT). The evidence retrieved was selected based on critical assessment by using discriminatory instruments (scores) according to the category of the therapeutic question (JADAD scale for randomized clinical trials and Newcastle-Ottawa scale for non-randomized studies). After defining the potential studies to support the recommendations, they were selected according to level of evidence and grade of recommendation, according to the Oxford classification.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por trombose arterial e venosa, morbidade gestacional e presença de níveis séricos de anticorpos antifosfolípidos 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 em protocolos de pesquisa clínica, mas frequentemente utilizada no dia a dia para estabelecer o diagnóstico da SAF<sup>1</sup>(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 confirmados 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, confirmado 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 (LA) 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 a característica principal dessa doença e a principal causa de morte nesses pacientes, com vasos de qualquer calibre e qualquer local podendo ser acometidos. Os eventos mais frequentemente relatados são: trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico (AVE). Elevado risco de recorrência é descrito em pacientes com SAF não tratados (B).<sup>2</sup>

O tratamento da SAF ainda é sujeito a controvérsias, já que qualquer decisão terapêutica potencialmente confronta-se com risco de uma cobertura antitrombótica insuficiente ou excessiva associada a anticoagulação e a seus principais efeitos adversos. Atualmente, a indicação de uso preene de anticoagulação oral em casos de trombose arterial, venosa ou microcirculatória é consensual, mas sua intensidade e possibilidade de interrupção ainda são discutidas. Os novos agentes anticoagulantes (rivaroxabana e dabigatran), que têm indicação na prevenção de AVE e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular 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, consolidarão seu lugar no arsenal do tratamento da SAF. Apesar disso, o objetivo atual das investigações em pesquisa é melhorar a abordagem terapêutica da SAF, procurando atuar no processo patogênico desencadeado pelos anticorpos antifosfolipídeo. 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.

Há ainda a preocupação e o debate sobre a conduta a ser tomada como trombo profilaxia primária nos indivíduos com anticorpos antifosfolipídeos sem eventos trombóticos prévios. Portanto, o objetivo deste trabalho foi estabelecer uma diretriz que incluísse as questões mais relevantes e controversas no tratamento da SAF, com base na melhor evidência científica disponível.

### Material e métodos

Esta diretriz foi elaborada a partir de nove questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento da SAF pela Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (paciente, intervenção ou indicador, comparação e *outcome*/desfecho), o que possibilitou a geração de 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 (escala de JADAD para ensaios clínicos randomizados e escala Newcastle-Ottawa para estudos não randomizados). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, eles foram selecionados pela força da evidência e pelo grau de recomendação, segundo a classificação de Oxford.

#### *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, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Resultados

### **1. Em indivíduos assintomáticos com anticorpos antifosfolipídeos positivos (LA+ ou ACL ou anti-beta2GP IgG ou IgM moderado ou alto) sem história prévia de trombose, existe benefício na anticoagulação? E na antiagregação plaquetária?**

Pacientes adultos portadores de anticorpo antifosfolipídeo, em seguimento médio de 36 meses e submetidos à trombo-

filaxia contínua (aspirina) não apresentam diferença no risco de eventos tromboembólicos. Entretanto, pacientes submetidos à trombo profilaxia em situações de risco (cirurgia/imobilização, gravidez/puerpério) têm redução de risco de 31% para eventos trombóticos (NNT:3) (B).<sup>3</sup>

A prevenção primária da trombose em pacientes com anticorpo antifosfolipídeo utilizando dose baixa de aspirina (75 mg/dia) em comparação com aspirina associada à 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 grupos (B).<sup>4</sup> Há redução no risco de eventos trombóticos de 5% (NNT:20) em pacientes portadores de anticorpo antifosfolipídeo com a prevenção primária por meio da aspirina e/ou cumarínicos (B).<sup>5</sup>

A profilaxia (dose baixa de aspirina, varfarina em longo prazo ou heparina) da trombose em pacientes portadores de anticorpo antifosfolipídeo (níveis médio/alto de ACL) e hipertensão arterial pode reduzir o risco de eventos em 51,2% (NNT:2) (B).<sup>6</sup> 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) (B).<sup>7</sup>

Entretanto, existem 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 aspirina (B).<sup>8</sup>

O benefício do uso de trombo profilaxia (prevenção primária) é controverso em pacientes sem sintomas clínicos com presença de anticorpo antifosfolipídeo (B).<sup>9</sup>

Em gestantes com abortamentos espontâneos consecutivos, sem a presença de anticorpos antifosfolipídeos ou sem a definição de causa aparente, o uso de aspirina ou enoxaparina não reduz o risco de novos eventos (A).<sup>10</sup>

### Recomendação

Devido aos controversos resultados do uso da trombo profilaxia (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 com presença de ACL em níveis médios a altos e/ou LA, 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 anticoagulação (B).<sup>2</sup>

Entre pacientes com anticorpos antifosfolipídeos, 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% (B).<sup>9</sup>

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 recorrência de trombose em índices semelhantes, mas a anticoagulação intensiva aumenta o risco de sangramento leve (B).<sup>11,12</sup>

O tratamento de pacientes com antecedente de trombose venosa e SAF com varfarina tendo como meta INR entre 3,0 e 4,0, em comparação com INR entre 2,0 e 3,0, confere índices semelhantes de recorrência: 7,1% e 2,2%, respectivamente (A).<sup>13</sup> O risco de recorrência de trombose em pacientes com SAF 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 seis meses de cessação do tratamento, o risco aumenta em 100% (NNH:1) (B).<sup>14</sup> Em pacientes com passado de trombose (venosa ou arterial) e com presença de anticorpo antifosfolípide, o tratamento com varfarina (INR entre 2,0 e 2,9) e aspirina (75 mg/dia) leva ao aumento de 21% no risco de recorrência em 24 meses em comparação à varfarina (INR > 2,9) e à aspirina (75 mg/dia) (B).<sup>15</sup>

Pacientes com presença de anticorpos antifosfolípeos e antecedente de trombose venosa, quando tratados com anticoagulação, têm aumento na probabilidade de sobrevivência livre de trombose (recorrência) de 50% e 78% em dois e oito anos, respectivamente (B).<sup>16</sup> Na trombopprofilaxia de pacientes com SAF e antecedente de trombose venosa, recomenda-se a manutenção da anticoagulação em longo prazo por meio de anticoagulantes orais, tendo como meta INR entre 2,0 e 3,0 (B).<sup>17</sup>

### Recomendação

Pacientes com SAF e antecedente de trombose venosa devem permanecer anticoagulados por tempo indeterminado, tendo como meta 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 SAF e antecedente de trombose arterial é maior nos pacientes sem tratamento e menor naqueles recebendo varfarina com INR entre 3,0 e 4,0, quando em comparação com varfarina em intensidade baixa (INR 2,0-3,0) ou somente com aspirina. Pacientes com eventos arteriais estão sob maior risco de recorrência do que eventos venosos (B).<sup>2</sup>

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

O número de eventos arteriais (isquemias cerebrais transitórias, AVEs ou morte por AVE) que ocorrem em pacientes com antecedente de eventos trombóticos arteriais e anticorpos antifosfolípeos, em vigência de trombopprofilaxia com varfarina intensivo (INR 3,5 a 4,5) ou com varfarina padrão (INR 2,0 a 3,0), é semelhante (B).<sup>11</sup>

O risco de recorrência de eventos trombóticos em pacientes com anticorpo antifosfolípide e antecedente de trombose arterial em três anos de seguimento em uso de varfarina (INR alvo de 3,1 a 4,0) ou aspirina (INR alvo de 2,0 a 3,0) é de 21,4% e de 7,6%, respectivamente (A).<sup>12</sup>

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

Na trombopprofilaxia de recorrência de eventos arteriais em pacientes com anticorpos antifosfolípeos, 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 a varfarina com INR maior ou menor que 2,9 no risco de recorrência de eventos trombóticos (B).<sup>15</sup>

Pacientes com SAF triplo-positivo (com os três testes positivos) têm alta frequência de recorrências, mais frequentemente arterial. Varfarina com meta de INR 2,0-3,0 é mais efetiva que dose baixa de aspirina ou nenhuma terapia; entretanto, há 30% de recorrência em pacientes em uso de varfarina (meta de INR 2,0-3,0) durante seguimento de seis anos (B).<sup>17</sup>

Durante cinco anos de tratamento com anticoagulantes orais, há redução no risco de recorrência de eventos arteriais em pacientes com SAF de 11%, quando comparado com pacientes sem tratamento (B).<sup>19</sup>

### Recomendação

O tratamento de pacientes com antecedente de trombose arterial e anticorpo antifosfolípide 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 SAF 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. O índice de eventos nesse último caso é de 4,6/100 pacientes/ano (C).<sup>20</sup>

A incidência de eventos trombóticos em cinco anos em gestantes com manifestações obstétricas da SAF 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 hemorrágicos (B).<sup>21</sup>



O tratamento de mulheres com SAF e manifestações obstétricas com dose baixa de aspirina reduz o risco de eventos trombóticos em 49% ao longo de oito anos de seguimento (B).<sup>22</sup>

Em seguimento de nove anos de pacientes com SAF de diagnóstico obstétrico (eventos obstétricos) e em tratamento com aspirina em baixas doses (100 mg/dia), em comparação a pacientes sem anticorpos antifosfolipídeos, há aumento de risco de embolia pulmonar de 31%, de trombose venosa profunda de 103%, e de AVE de 13% (B).<sup>23</sup>

### Recomendação

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

## 5. Gestantes primíparas que apresentem testes para anticorpos antifosfolipídeos positivos sem história prévia de trombose devem receber alguma intervenção?

Em mulheres com testes positivos para anticorpos antifosfolipídeos, consideradas pacientes 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 de complicações (B).<sup>24</sup>

O risco de tromboembolismo venoso em pacientes gestantes sem antecedentes de eventos trombóticos e presença de anticorpo antifosfolipídeo positivo é semelhante ao risco de gestante sem anticorpo presente (B).<sup>25,26</sup> O risco de eventos trombóticos em pacientes com antecedentes de eventos obstétricos e anticorpos antifosfolipídeos é de 19% em 12 meses, mas o risco de pacientes com anticorpo antifosfolipídeo e sem antecedentes é de 0% (zero) (B),<sup>27</sup> não havendo justificativa para o tratamento farmacológico (trombopprofilaxia) nessas pacientes (B).<sup>28</sup>

### Recomendação

Pacientes com presença de anticorpos antifosfolipídeos 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<sup>a</sup> a 36<sup>a</sup> semanas), ou até mesmo por seis semanas após o parto (D),<sup>29</sup> em pacientes com anticorpo antifosfolipídeo 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 gestação (D).<sup>30</sup>

Em pacientes com SAF, 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)

(B).<sup>21</sup> O uso de anticoagulante oral (INR 2,0–3,0) em 80% dos pacientes com SAF reduz o risco de recorrência de tromboembolismo em cinco anos em 22% (NNT:5) (B).<sup>19</sup> 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 indicado para as gestantes com SAF com trombose prévia? Qual esquema posológico deve ser usado para heparina não fracionada e de baixo peso molecular?

O tratamento de gestantes com SAF e antecedente de eventos tromboembólicos (venosos ou arteriais) utilizando dalteparina (5.000 UI/dia subcutânea uma vez ao dia e aumentando para duas vezes ao dia entre a 16<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semana gestacional) pode determinar redução de 100% nos eventos trombóticos, em 35 semanas de seguimento (B).<sup>31</sup>

Em gestantes com história de evento tromboembólico e SAF, 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) (B).<sup>32</sup>

Já a comparação entre heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 1 mg/kg/dia) associado a 100 mg de aspirina e varfarina (INR 2–2,5) da 14<sup>a</sup> à 34<sup>a</sup> semana gestacional em pacientes com SAF, 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 a aspirina (B).<sup>33</sup>

Pacientes gestantes com SAF e episódios prévios de trombose apresentam elevado índice de trombose recorrente, e devem manter tratamento antitrombótico durante a gestação e no pós-parto. O 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<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semanas, pode ser alternativa à heparina, devendo ser reiniciada após o parto (D).<sup>34</sup>

### Recomendação

O uso de heparina de baixo peso molecular subcutânea (dalteparina 5.000 UI/dia ou enoxaparina 1 mg/kg/dia, duplicando uma ou outra após a 16<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> semana gestacional. Apesar da ausência de evidência científica de boa qualidade, os autores recomendam, com base em séries e relatos de caso e na experiência pessoal, 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 nesse período.

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

O tratamento de pacientes com SAF com 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 tardias (B).<sup>35</sup>

A comparação entre heparina de baixo peso e aspirina isolados no tratamento de gestantes com SAF e antecedente de abortamentos de repetição demonstra aumento de 14% (NNT:7) na sobrevida fetal e no peso do recém-nascido em pacientes medicadas com heparina (B).<sup>36</sup>

O uso de aspirina no tratamento de pacientes gestantes com SAF e abortamentos de repetição não produz benefícios com relação às complicações pré-natais (por exemplo, parto prematuro) e com relação aos desfechos neonatais (por exemplo, peso) (B).<sup>37</sup>

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

### Recomendação

O tratamento de gestantes com anticorpo antifosfolípide 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 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 presença ou ausência do tratamento individual com outros agentes, como corticoides, plasmáfese, imunoglobulina ou antiagregantes. O uso individual de corticoides é o que produz menor recuperação (B).<sup>41,42</sup>

Quando há associação de tratamentos, a combinação mais comum é de anticoagulantes e corticoides, seguida de anticoagulantes, corticoides, plasmáfese e/ou imunoglobulina. Não há diferença na taxa de recuperação entre as diversas combi-

nações, como também entre combinar ou não com anticoagulantes (B).<sup>41,42</sup>

### Recomendação

Não há estudos de boa qualidade comprovando o benefício da associação de outras medicações ao anticoagulante no tratamento de pacientes com CAPS. Apesar da limitação de evidência científica de boa qualidade, os autores recomendam, com base em séries e relatos de caso e na experiência pessoal, a associação de corticoide, plasmáfese e/ou rituximabe à terapia anticoagulante, devido à alta mortalidade dessa condição.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Wanderley Marques Bernardo, da Associação Médica Brasileira, pela valiosa colaboração na realização deste projeto.

## Anexo 1: Estratégias de busca e palavras utilizadas na busca por questão clínica.

### PICO 1

Em indivíduos assintomáticos com anticorpos antifosfolípide 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 antifosfolípidios? 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 antifosfolipídeos 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)

**PICO 7**

O uso de heparina está indicado 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 (CA PS)?

(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(2):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(8):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(6):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(Suppl10):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(1):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(3):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(1):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 antibodypositive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2382-91.
9. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006;295(9):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, Brancaccio 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 antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):848-53.
12. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res.* 2005;115(1-2):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(12):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(15):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(2):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(9):689-92.
17. Ruiz-Iratorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzo 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 thromboocclusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291(5):576-84.
19. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237-42.
20. Lefèvre G, Lambert M, Bacri JL, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, et al. Thrombotic events during long-term followup of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus.* 2011;20(8):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(9):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(6):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 antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2012;119(11):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(5):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 populationbased case-control study. *Thromb Res.* 2010;125(5):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(6):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(1):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. 9. 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(4):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(5):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(6):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(1):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(1):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(3):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(4):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(2):279-87.
39. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):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(7076):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(8):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(3-4):240-5.