

Lipoproteína(a) na síndrome antifosfolípide primária

Jozélio Freire de Carvalho^{1,2}, Maria Teresa Correia Caleiro²

RESUMO

Objetivo: Avaliar níveis de lipoproteína(a) em pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e suas possíveis associações clínicas e laboratoriais. **Métodos:** Estudo transversal de 46 pacientes (93,5% do sexo feminino) com SAFP (critérios de Sapporo). Foram avaliados os dados demográficos e clínicos, medicações, anticorpos antifosfolípidos, além da medida dos níveis séricos em jejum da lipoproteína(a). **Resultados:** Os níveis de lipoproteína(a) (> 30 mg/dL) foram vistos em 43,5% dos pacientes com SAFP, com média de $42 \pm 43,5$ mg/dL. Comparando-se o grupo com níveis maiores que 30 mg/dL com o grupo de pacientes com níveis menores ou iguais a este valor, não foram observadas diferenças significativas em relação a dados demográficos (idade, sexo, cor branca, peso, altura e índice de massa corporal), manifestações da doença (eventos arteriais, venosos, obstétricos, plaquetopenia), eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral), comorbidades, estilo de vida (atividade física, tabagismo atual e pregresso), uso de medicações (corticoide atual e pregresso, estatina, cloroquina), bem como à frequência de positividade de anticorpos antifosfolípidos. **Conclusão:** Pacientes com SAFP apresentam uma frequência elevada de níveis aumentados de lipoproteína(a). Entretanto, nenhuma associação dessa anormalidade com as variáveis clínicas e laboratoriais estudadas foi encontrada.

Palavras-chave: lipoproteína(a), Lp(a), síndrome antifosfolípide, anticorpos antifosfolípidos.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia autoimune adquirida caracterizada pela presença de trombozes vasculares e/ou eventos obstétricos, acompanhada ou não de plaquetopenia na vigência de níveis moderados e persistentes de anticorpos antifosfolípidos.¹

Recentemente, esta síndrome vem sendo associada à presença de aterosclerose precoce e eventos coronários.² Os fatores de risco tradicionais para doença cerebrovasculares têm sido demonstrados na SAF, entretanto o papel de outros fatores de risco não-tradicionais são pouco estudados. A lipoproteína(a) [Lp(a)], uma partícula lipídica circulante geneticamente determinada, quando em níveis elevados, tem sido associada a aterosclerose, infarto do miocárdio e trombose.³ Poucos estudos têm avaliado o papel dessa lipoproteína em pacientes

portadores de SAF e, em sua maioria, houve inclusão também de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.⁵⁻⁷

Devido ao fato de que pacientes com SAF sofrem de um risco maior de doença aterosclerótica e trombose e de os estudos em SAF primária serem escassos, o objetivo do presente estudo foi investigar os níveis de lipoproteína(a) numa população de SAF primária e avaliar sua possível associação com achados clínicos e laboratoriais da doença.

PACIENTES E MÉTODOS

Neste estudo, foram incluídos 46 pacientes, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de SAF primária, segundo os critérios de Sapporo.⁸ Esses pacientes são acompanhados no ambulatório de SAF do Serviço de Reuma-

Recebido em 08/11/2008. Aprovado, após revisão, em 05/02/2009. JF Carvalho recebeu auxílio da Federico Foundation e do Fundo de Auxílio à Pesquisa, da SBR.

1. Professor colaborador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

2. Médicos Assistentes Doutores do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Endereço para correspondência: Jozélio Freire de Carvalho. Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190, São Paulo – SP – 01246-903. Tel/Fax: (11) 3061-7490. E-mail: jotafc@gmail.com

tologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Na consulta de avaliação deste trabalho foram colhidos os dados demográficos, feita a revisão dos prontuários médicos (caracterizando SAF primária e eventos prévios de trombose arterial, venosa e/ou gestacional, presença de plaquetopenia, tempo de doença), observada a presença de eventos cardíaco e cerebrovasculares (angina, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), avaliada a presença de comorbidades, os medicamentos em uso e a coleta de amostra de sangue venoso.

Os critérios de exclusão foram as condições que elevam os níveis de lipoproteína(a), tais como a insuficiência renal crônica, a síndrome nefrótica, o lúpus eritematoso sistêmico, a hipertensão pulmonar e a tromboangiíte obliterante.

Dosagem de lipoproteína(a): uma amostra de sangue venoso foi colhida após jejum de 12 horas para medida da lipoproteína(a). A Lp(a) foi mensurada pela técnica de imunoturbidimetria, através de kit comercial (DiaSorin, Sallugia, Itália). A calibração do aparelho foi realizada utilizando os calibradores fornecidos pelo kit. Os valores considerados alterados foram aqueles maiores que 30 mg/dL.

Análise estatística: os resultados foram apresentados em médias e desvios-padrão. A análise estatística foi realizada no programa GraphPad InStat versão 2.00 e utilizados os testes t de Student para comparação das médias e teste exato de Fisher para as frequências. Os resultados foram considerados significativos quando $P < 0,05$.

RESULTADOS

A média de idade de todos os 46 pacientes com SAF foi de $38,9 \pm 11,5$ anos, sendo 93,5% do sexo feminino e 78,6% da cor branca. O tempo médio de duração da doença foi de $68,1 \pm 56,4$ meses. Em relação aos eventos vasculares, 68,9% tiveram trombozes arteriais, 39,1% trombozes venosas, 26% eventos obstétricos e 21,7% plaquetopenia.

Os níveis de lipoproteína(a) tiveram uma média de $42 \pm 43,5$ mg/dL, com mediana de 27,5 mg/dL, variando de 6,9 a 187 mg/dL. Considerando aqueles pacientes com Lp(a) acima de 30 mg/dL, 20 (43,5%) pacientes se encontravam neste grupo.

Comparando-se o grupo com níveis de Lp(a) maiores que 30 mg/dL e aqueles iguais ou abaixo deste valor, não foram observadas diferenças significativas em relação à idade (41 ± 11 versus 37 ± 12 anos, $P = 0,18$), frequência de cor branca (100 versus 88,5%, $P = 0,25$), peso ($73,8 \pm 20,5$ versus $74,6 \pm 21,7$ kg, $P = 0,90$), altura ($158,5 \pm 7,41$ versus $160,4 \pm 6,4$ cm, $P = 0,38$), índice de massa corporal ($29,2 \pm 7,32$ versus $28,9 \pm$

$7,85$ kg/m², $P = 0,89$), bem como em relação ao tempo de doença ($64,4 \pm 52,2$ versus $71 \pm 60,3$ meses, $P = 0,70$) (Tabela 1).

Quanto às manifestações clínicas da doença, os pacientes com Lp(a) elevada não diferiram significativamente daqueles com níveis normais em relação às frequências de: eventos arteriais, venosos ou obstétricos, plaquetopenia, acidente vascular cerebral, síndrome de Sneddon, isquemia de extremidades, infarto agudo do miocárdio, angina, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, hipertensão arterial sistêmica e osteonecrose ($P = \text{NS}$ – não significativo). O estilo de vida também não diferiu em ambos os grupos, em relação à frequência de prática de atividade física, tabagismos pregresso e atual ($P = \text{NS}$) (Tabela 2).

Os dois grupos de pacientes foram similares em relação ao uso das seguintes medicações: corticoides (uso atual e pregresso), cloroquina, varfarin, estatinas e ácido acetilsalicílico ($P = \text{NS}$) (Tabela 3).

A frequência de anticorpos antifosfolípidos nos dois grupos de pacientes foram comparáveis em relação à média de anticardiolipina IgG ($33,9 \pm 45,8$ versus $38,9 \pm 49,4$ GPL, $P = 0,53$) e anticardiolipina IgM ($25,7 \pm 38,5$ versus $31,7 \pm 41,1$ MPL, $P = 0,64$). Analisando-se a frequência de positividade do anti-coagulante lúpico, da anticardiolipina IgG e da anticardiolipina IgM, a presença de pelo menos um destes últimos anticorpos (IgG ou IgM) e a presença de pelo menos anticardiolipina IgG ou IgM ou anti-coagulante lúpico, também não houve diferença significativa entre os grupos ($P = \text{NS}$) (Tabela 4).

Tabela 1

Comparação entre os dados demográficos, antropométricos e duração de doença nos pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) com Lp(a) maiores e aqueles menores ou iguais a 30 mg/dL

| Dados | SAFP | SAFP | P |
|--|----------------------------|----------------------------|------|
| | Lp(a) > 30 mg/dL N = 20 | Lp(a) ≤ 30 mg/dL N = 26 | |
| Idade (anos) | 41 ± 11 | 37 ± 12 | 0,18 |
| Sexo feminino, n (%) | 20 (100) | 23 (88,5) | 0,25 |
| Cor branca, n (%) | 15 | 21 | 0,73 |
| Peso (kg) | 73,8 ± 20,5 | 74,6 ± 21,7 | 0,90 |
| Altura (cm) | 158,5 ± 7,41 | 160,4 ± 6,4 | 0,38 |
| Índice de massa corporal (kg/cm ²) | 29,2 ± 7,32 | 28,9 ± 7,85 | 0,89 |
| Duração da doença (meses) | 64,4 ± 52,2 | 71 ± 60,3 | 0,70 |

Os dados são apresentados em médias ± desvios-padrão ou porcentagem. Aplicados teste exato de Fisher e t de Student, quando apropriados.

Tabela 2

Comparação entre os dados clínicos, eventos cardiovasculares, comorbidades e estilo de vida dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) com Lp(a) maiores e aqueles menores ou iguais a 30 mg/dL

| Dados | SAFP Lp(a) > 30 mg/dL N = 20 | SAFP Lp(a) ≤ 30 mg/dL N = 26 | P |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| Evento arterial, n(%) | 12 (60) | 16 (61,5) | 1,00 |
| Evento venoso, n(%) | 6 (30) | 12 (46,2) | 0,36 |
| Evento obstétrico, n(%) | 7 (35) | 5 (19,2) | 0,31 |
| Acidente vascular cerebral, n(%) | 7 (35) | 12 (46,2) | 0,55 |
| Síndrome de Sneddon, n(%) | 3 (15) | 4 (15,4) | 1,00 |
| Isquemia de extremidades, n(%) | 4 (20) | 4 (15,4) | 0,71 |
| Infarto agudo do miocárdio, n(%) | 3 (15) | 0 | 0,18 |
| Angina, n(%) | 1 (5) | 1 (19,2) | 1,00 |
| Trombose venosa profunda, n(%) | 11 (55) | 20 (76,9) | 0,20 |
| Tromboembolismo pulmonar, n(%) | 5 (25) | 10 (38,5) | 0,36 |
| Plaquetopenia, n(%) | 4 (20) | 6 (23) | 1,00 |
| Hipertensão arterial sistêmica, n(%) | 9 (45) | 11 (42,3) | 1,00 |
| Osteonecrose, n(%) | 0 | 2 (7,7) | 0,49 |
| Atividade física, n(%) | 9 (45) | 5 (19,2) | 0,11 |
| Tabagismo atual, n(%) | 2 (10) | 2 (7,7) | 1,00 |
| Tabagismo progressivo, n(%) | 9 (45) | 11 (42,3) | 1,00 |

Aplicado teste exato de Fisher.

Tabela 3

Comparação entre as frequências de medicações dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) com Lp(a) maiores e aqueles menores ou iguais a 30 mg/dL

| Dados | SAFP Lp(a) > 30 mg/dL N = 20 | SAFP Lp(a) ≤ 30 mg/dL N = 26 | P |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------|
| Uso atual de corticoide, n(%) | 0 | 3 (11,5) | 0,25 |
| Uso prévio de corticoide, n(%) | 7 (35) | 10 (38,5) | 0,16 |
| Uso de varfarin, n(%) | 16 (80) | 20 (76,9) | 1,00 |
| Uso de cloroquina, n(%) | 2 (10) | 7 (26,9) | 0,26 |
| Uso de estatina, n(%) | 8 (40) | 7 (26,9) | 0,53 |
| Uso atual de ácido acetilsalicílico, n(%) | 8 (40) | 5 (19,2) | 0,19 |

Aplicado teste exato de Fisher.

Tabela 4

Comparação entre as frequências de fator antinúcleo e anticorpos antifosfolípidos dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) com Lp(a) maiores e aqueles menores ou iguais a 30 mg/dL

| Dados | SAFP Lp(a) > 30 mg/dL N = 20 | SAFP Lp(a) ≤ 30 mg/dL N = 26 | P |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------|
| Anticoagulante lúpico, n(%) | 14 (70) | 23 (88,5) | 0,15 |
| ACL IgG, GPL | 33,9 ± 45,8 | 38,9 ± 49,4 | 0,73 |
| ACL IgM, MPL | 25,7 ± 38,5 | 31,7 ± 41,1 | 0,64 |
| Positividade de ACL IgG, n(%) | 11 (55) | 17 (65,4) | 0,55 |
| Positividade de ACL IgM, n(%) | 10 (50) | 16 (61,5) | 0,55 |
| Positividade de ACL IgG ou IgM | 14 (70) | 17 (65,4) | 1,00 |
| Positividade de ACL, IgG ou IgM ou anticoagulante lúpico, n(%) | 18 (90) | 25 (96,2) | 0,57 |

Os dados são apresentados em médias ± desvios-padrão ou porcentagem. ACL = anticorpo anticardiolipina. Aplicado teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou uma frequência elevada dos níveis de lipoproteína(a) em pacientes com síndrome antifosfolípide primária.

A lipoproteína(a) é uma partícula lipídica rica em colesterol, bastante semelhante ao LDL-colesterol, cuja diferença é a presença de uma apolipoproteína adicional a [apo(a)] ligada à apolipoproteína B-100.⁹ A apo(a) apresenta uma homologia bastante elevada com a molécula do plasminogênio e tem a capacidade de competir com ela, podendo inibir a fibrinólise.¹⁰ A Lp(a) é sintetizada no fígado e parece ter uma função biológica no reparo tecidual. Cerca de 90% de seus níveis plasmáticos são determinados pela variabilidade genética do loco apo(a).

Os caucasianos em 70% dos casos têm seus valores séricos < 30 mg/dL e os negros cerca de três vezes mais que os brancos.¹¹ Como este estudo teve três quartos de seu universo formado por caucasoides, foi utilizado o valor de corte de 30 mg/dL.

Diversas condições podem elevar os níveis de Lp(a), seja a síndrome nefrótica, a insuficiência renal crônica, o lúpus eritematoso sistêmico, o hipotireoidismo e a tromboangeite obliterante¹² e, portanto, tais condições foram totalmente excluídas do presente trabalho para garantir a relevância clínica dos resultados. O uso de estatinas não demonstrou qualquer

diferença entre os grupos aqui estudados, conforme já se é conhecido na literatura que esses fármacos não têm efeito significativo sobre os níveis de Lp(a).¹²

De forma interessante, no presente estudo cerca de 40% da população estudada apresentou níveis elevados de Lp(a). O que sugere que esta lipoproteína deva merecer atenção nos pacientes com SAF primária.

Entretanto, os níveis elevados de Lp(a) não estiveram associados a eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Diversos estudos, tal como o *Québec Cardiovascular Study*, têm demonstrado que a lipoproteína(a), isoladamente, não parece ser um fator de risco para doença aterosclerótica cardíaca.¹³ Da mesma forma, existe controvérsia na literatura se a Lp(a) determina risco de acidente vascular cerebral.¹⁴

Cerca de 80% dos pacientes com SAF apresentam trombozes venosas ou arteriais recorrentes, sendo que os acidentes vasculares cerebrais são as manifestações arteriais mais comuns. A presença de anticardiolipina ou anticoagulante lúpico não consegue discriminar as diversas manifestações clínicas dos pacientes com SAF, daí decorre a necessidade de outros possíveis marcadores, bem como para a identificação

de uma população de risco para eventos futuros. Na população aqui estudada, nenhum dos parâmetros avaliados, seja clínico, demográfico, laboratorial, de medicações e anticorpos antifosfolípide, mostrou-se associado à presença dos níveis aumentados dessa lipoproteína. Um estudo prévio de Lp(a) em pacientes com SAF primária revelou níveis aumentados da apoproteína(a), mas não a Lp(a) como um fator preditivo de risco cerebrovascular nesta população.¹⁵ Atsumi *et al.* encontraram uma associação com fibrinólise reduzida e elevados níveis de lipoproteína(a) em pacientes com SAF, porém havia pacientes com LES associado.⁶ Por fim, também numa população de SAF, mas não exclusivamente primária, o estudo de Yamazaki *et al.* demonstrou níveis séricos de Lp(a) mais elevados nos pacientes com eventos arteriais do que naqueles com eventos venosos.¹⁶

Este estudo mostrou que uma grande parte dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária apresenta níveis séricos elevados de lipoproteína(a). Entretanto, esse achado não esteve associado a manifestações clínicas e laboratoriais da doença, bem como com a presença de morbidades cérebro e cardiovasculares da população aqui estudada.

3. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/ thrombotic disease. *Clin Genet* 1997;52(5):281-92.
4. Harris ED. Lipoprotein[a]: a predictor of atherosclerotic disease. *Nutr Rev* 1997;55(3):61-4.
5. Romero FI, Khamashta MA, Hughes GR. Lipoprotein(a) oxidation and autoantibodies: a new path in atherothrombosis. *Lupus* 2000;9(3):206-9.
6. Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, Leandro MJ, Amengual O, Ames PR *et al*. Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998;25(1):69-73.
7. Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I *et al*. Plasma levels of lipoprotein(a) are elevated in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Haemost* 1994;71(4):424-7.
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC *et al*. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-11.
9. Gaw A, Hobbs HH. Molecular genetics of lipoprotein (a): new pieces to the puzzle. *Curr Opin Lipidol* 1994;5(2):149-55.
10. Yano Y, Shimokawa K, Okada Y, Noma A. Immunolocalization of lipoprotein (a) in wounded tissues. *J Histochem Cytochem* 1997;45(4):559-68.
11. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989;78(2-3):145-50.
12. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W *et al*. Lipoprotein (a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21(2):220-3.
13. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Després JP, Lamarche B, Lupien PJ *et al*. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):519-25.
14. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G *et al*. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32(1):280-99.
15. Bećarević M, Singh S, Majkić-Singh N. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Biochem* 2007;40(5-6):317-20.
16. Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I *et al*. Plasma levels of lipoprotein(a) are elevated in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Haemost* 1994;71(4):424-7.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6399):1088-9.
2. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32(2):172-7.