

Juliana Vassalo¹, Nelson Spector^{1,2}, Ernesto de Meis³, Márcio Soares^{1,4,5}, Jorge Ibrain Figueira Salluh^{1,4,5}

Anticorpos antifosfolipídeos em pacientes gravemente enfermos

Antiphospholipid antibodies in critically ill patients

1. Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Hospital do Câncer, Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação, Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RESUMO

Os anticorpos antifosfolipídeos são responsáveis por um amplo espectro de manifestações clínicas. A trombose venosa, arterial e microvascular, e casos graves e catastróficos são responsáveis por importante morbidade/mortalidade. Por meio da conexão dos sistemas imune, inflamatório e hemostático, é possível que esses anticorpos contribuam para o desenvolvimento de disfunções orgânicas e sejam associados com um pior prognóstico, tanto em curto quanto em longo prazos, em pacientes gravemente enfermos. Realizamos uma pesquisa do período entre janeiro de 2000 e fevereiro de 2013, utilizando a base de

dados PubMed/MedLine, para avaliar a frequência de anticorpos antifosfolipídeos em pacientes gravemente enfermos e seu impacto nos desfechos desses pacientes. Encontramos apenas oito estudos originais envolvendo pacientes gravemente enfermos. Contudo, o desenvolvimento de anticorpos antifosfolipídeos parece ser frequente em pacientes gravemente enfermos, sendo porém necessários mais estudos para esclarecer seu papel patogênico e suas implicações na prática clínica.

Descritores: Anticorpos antifosfolipídeos; Prognóstico; Estado terminal; Doença catastrófica; Insuficiência de múltiplos órgãos; Síndrome antifosfolipídica; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de março de 2014

Aceito em 18 de abril de 2014

Autor correspondente:

Juliana Vassalo

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Ilha do Fundão

CEP: 21941-913 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: juvassalo@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20140026

INTRODUÇÃO

Os anticorpos antifosfolipídeos (AAF) são um grupo heterogêneo de anticorpos contra membranas fosfolipídeas ou proteínas ligantes a antifosfolipídeos. A presença de AAF patogênicos, como anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC) ou anti- β 2 glicoproteína I ($\alpha\beta$ 2GPI I), é parte dos critérios de diagnóstico da síndrome antifosfolipídica (SAF) e responsável por um maior risco de trombose arterial, venosa e microvascular.⁽¹⁻⁴⁾

O mecanismo da trombose mediada por AAF não está completamente elucidado, mas a presença de anticorpos persistentes ou transitórios nem sempre gera trombose; fatores adicionais de risco, também denominados “estímulos secundários ou múltiplos”, são necessários para iniciar o processo trombogênico.^(3,5) Em pacientes com trombose disseminada, disfunção de múltiplos órgãos e circulação de AAF, podem ser identificados eventos desencadeantes em até 60% dos casos, dos quais infecções graves são os mais comuns.⁽⁶⁻⁸⁾

A maioria dos pacientes com doença grave aguda tem o sistema de coagulação ativado, resultando em presença de trombina e depósito microvascular de fibrina.⁽⁹⁾ Isso, por sua vez, leva a má perfusão dos tecidos, aumentando o

dano tissular e perpetuando o ciclo pró-inflamatório e pró-trombótico. A presença de AAF pode também ser acrescentada a esse ciclo e constituir um elo na complexa conexão entre inflamação, coagulação e resposta imune.

Entretanto, ainda precisa ser esclarecido o papel desses anticorpos na evolução clínica e no prognóstico de pacientes gravemente enfermos.

No presente artigo, apresentamos uma revisão narrativa para descrever a frequência de AAF em pacientes gravemente enfermos e seu impacto nos desfechos desses pacientes.

MÉTODOS

Realizamos uma pesquisa na base de dados PubMed/MedLine compreendendo o período de janeiro de 2000 a fevereiro de 2013, utilizando os seguintes termos: “anticorpos antifosfolídeos”, “anticoagulante lúpico”, “anticorpo anti-cardiolipina”, “anti-beta2 glicoproteína I”, “doença grave”, “UTI”, “sepsis” e “falência de múltiplos órgãos”. Revisamos também as referências dos estudos disponíveis quanto a outros potenciais estudos elegíveis, sendo identificados relatos publicados adicionais, por meio de busca manual de citações dos artigos obtidos (Figura 1).

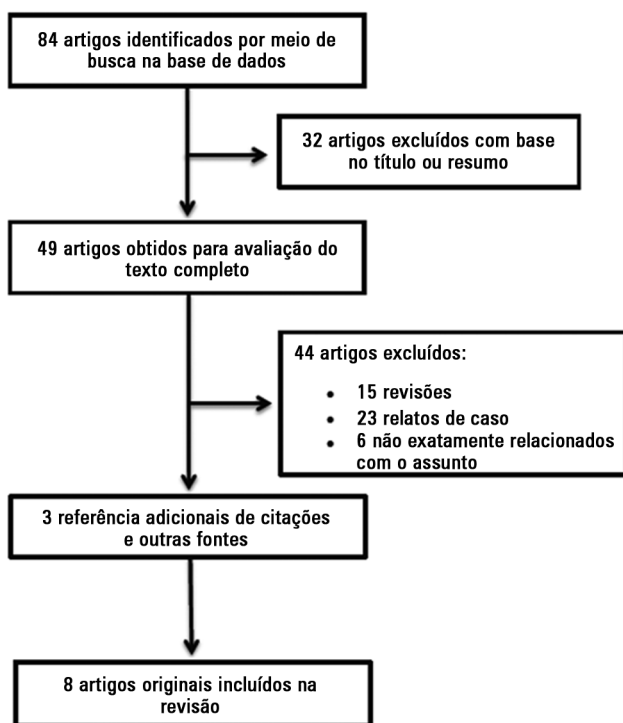


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.

RESULTADOS

A pesquisa resultou em 49 referências potencialmente relevantes, sendo que a maioria delas consistia de relatos de casos de eventos trombóticos catastróficos associados a AAF circulante, e artigos de revisão não especificamente a respeito do assunto. Desses estudos, além de outros três estudos de fontes adicionais de pesquisa, foram encontrados apenas oito estudos originais envolvendo pacientes gravemente enfermos. As principais características desses estudos são resumidas no quadro 1.

Na doença grave, podemos observar três tipos principais de situações clínicas que envolvem AAF. O quadro mais frequentemente citado na literatura é SAF catastrófica (SAFc), um tipo de SAF que pode causar disfunção de múltiplos órgãos e que, assim, demanda tratamentos de suporte à vida e cuidados críticos. Entretanto, há dois outros importantes cenários na prática clínica. Pacientes positivos para AAF com ou sem SAF podem necessitar de tratamento intensivo fora do contexto de doença catastrófica.

Além disto, é razoável assumir que pacientes graves correm risco de desenvolver AAF, e que tais anticorpos podem contribuir para o desenvolvimento de trombose e disfunção de órgãos, afetando a evolução e o desfecho desses pacientes.

Síndrome antifosfolípídica catastrófica

Essa variante da SAF foi inicialmente descrita em 1992 por Asherson⁽¹⁸⁾ e recebeu o epônimo de “síndrome de Asherson”, em 2003. Responde por menos de 1% dos casos de SAF, contudo sua natureza grave chama a atenção ao tópico atual.

Em 2000, foi criado, pelo *European Forum on Antiphospholipid Antibodies*, um registro internacional de síndrome antifosfolípídica catastrófica - SAFc (o “CAPS registry”: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>). Esse registro conta, atualmente, com 280 casos relatados em todo o mundo. Em razão de sua baixa frequência e, possivelmente, por ser subdiagnosticada, não há, na literatura, grandes estudos multicêntricos e o conhecimento sobre o assunto vem principalmente de estudos observacionais por meio desse registro. A tabela 1 resume os principais aspectos desses pacientes.

A síndrome é caracterizada por desenvolvimento trombótico rápido (pelo menos 1 semana) em três ou mais órgãos em associação com a presença de AAF (Quadro 2).⁽¹⁹⁾

Quadro 1 - Principais características dos estudos

Referência	Estudo	Pacientes	Objetivos	Resultados	Comentários
Maneta-Peyret et al. ⁽¹⁰⁾	Prospectivo	27 pacientes mecanicamente ventilados, sendo 9 com SDRA e 18 controles	Investigar a presença de AAF no LBA de pacientes com SDRA	Ácido fosfatídico em IgG e fosfatidilserina encontrados apenas no LBA de pacientes com SDRA	
Wenzel et al. ⁽¹¹⁾	Prospectivo	51 pacientes de UTI	Investigar com que frequência um aumento do TTPa em pacientes gravemente enfermos é causado por LAC e identificar eventos relacionados a isso	52,9% de LAC+. Seps e aminas vasoativas relacionados com LAC + (p=0,006 e p=0,03, respectivamente)	63% eram anticorpos transitórios. Não houve diferença na taxa de mortalidade entre pacientes LAC+ e LAC-
Williams et al. ⁽¹²⁾	Retrospectivo	61 pacientes com LES e/ou SAF admitidos à UTI	Avaliar as causas de admissão e o prognóstico desses pacientes	A principal causa de admissão foi infecção (41%). Dentre os pacientes, 58% desenvolveram insuficiência renal	SAF não levou a disfunção renal ou alterações na mortalidade hospitalar, mas reduziu a mortalidade em longo prazo
Wiedermann et al. ⁽¹³⁾	Prospectivo	27 pacientes de SDRA sem histórico de SAF	Avaliar a presença de AAF no LBA ou sangue destes pacientes	Foram encontrados baixos títulos de AAF no LBA e sangue desses pacientes. Não houve diferença relacionada à gravidade da doença	Os autores não compararam o grupo de pacientes com controles
Aldawood et al. ⁽¹⁴⁾	Prospectivo	155 pacientes de UTI	Investigar com que frequência um aumento do TTPa em pacientes gravemente enfermos é causado por LAC e identificar eventos relacionados a isso	77% dos pacientes eram LAC+. Seps e aminas vasoativas foram relacionados a LAC +	A presença de LAC foi transitória. A taxa de mortalidade foi de 46% versus 5,6% entre pacientes LAC+ e - (p=0,0004)
Nakos et al. ⁽¹⁵⁾	Prospectivo	9 pacientes com SGB admitidos à UTI	Avaliar a relação entre SGB e presença de AAF	Foi encontrado AAF em todos os pacientes com SGB e nenhum paciente controle foi positivo para AAF	Os níveis de AAF diminuíram com o tratamento. Não houve relacionamento com o prognóstico
Salluh et al. ⁽¹⁶⁾	Séries retrospectivas de casos	18 pacientes com câncer com SRIS/seps e eventos trombóticos	Descrever os desfechos clínicos e eventos trombóticos em uma série de pacientes com câncer gravemente enfermos e AAF positivos	100% dos pacientes foram positivos para aCL e 11% para AAF. Acrocianose presente em 18 sujeitos. Tromboses venosas e arteriais em 9 e 5 pacientes, respectivamente	Todos os pacientes desenvolveram FMO durante a permanência na UTI, com taxa de mortalidade hospitalar de 72% (13/18)
Vassalo et al. ⁽¹⁷⁾	Prospectivo	95 pacientes com câncer admitidos à UTI	Avaliar a prevalência e o impacto prognóstico do AAF em pacientes com câncer gravemente enfermos	LAC presente em 61% dos pacientes. AAF não associado com trombose ou mortalidade. Porém, pacientes AAF+ tiveram mais necessidade de terapia de substituição renal (33% versus 8%, p=0,017)	Escores SOFA mais altos, internações clínicas e dímero D >500ng/dL associaram-se independentemente com mortalidade

SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; AAF - anticorpos antifosfolípidos; LBA - lavagem broncoalveolar; IgG - imunoglobulina G; UTI - unidade de terapia intensiva; TTPa - tempo de tromboplastina parcial ativada; LAC - anticoagulante lúpico; LES - lúpus eritematoso sistêmico; SAF - síndrome antifosfolípica; SGB - síndrome de Guillain-Barré; SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica; FMO - falência de múltiplos órgãos; aCL - anticardiolipina; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*.

Diferentemente da SAF clássica, as manifestações trombóticas afetam principalmente pequenos vasos, sendo encontrada microtrombose em 89% das autópsias.⁽²⁰⁾

Pacientes com SAFc desenvolvem falência de múltiplos órgãos, e a evolução das manifestações clínicas depende dos órgãos afetados pelo processo trombótico.⁽⁶⁾ Em 1998, Kitchens utilizou o termo “tempestade trombótica”, postulando que uma série de alterações na via fibrinolítica seria responsável pela continuidade da trombose.⁽²¹⁾

Em até 60% dos casos, podem-se identificar um ou mais desencadeantes para a trombose, sendo os mais comuns as infecções e os trauma.^(6,7,22) Cerca de 25% dos

pacientes iniciam as manifestações clínicas com disfunção pulmonar, e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é o principal quadro clínico. Durante a evolução da doença, ocorre disfunção renal em até 71%, seguida por envolvimento neurológico, cardíaco e cutâneo. É interessante que a trombose de grandes vasos arteriais ou venosos só é observada em um terço dos pacientes.^(7,8,22)

As anormalidades laboratoriais mais comuns são a trombocitopenia e a anemia hemolítica.⁽⁷⁾ Fatores associados à coagulação intravascular disseminada (CIVD) são identificados em 15% dos pacientes em uma análise observacional. Apenas a trombocitopenia (100% versus

Tabela 1 - Principais características dos pacientes com síndrome antifosfolípídica catastrófica

Características	%
Idade (média)	37
Femininos	72
SAF primária	46
LES	40
Primeiro evento trombótico	46
Manifestações clínicas	
Envolvimento renal	71
Envolvimento pulmonar	64
Envolvimento neurológico	62
Envolvimento cardíaco	51
Envolvimento cutâneo	50
Trombose venosa periférica	23
Trombose arterial periférica	11
Características laboratoriais	
Trombocitopenia	46
Anemia hemolítica	35
CIVD	15
aCL IgG	83
aCL IgM	38
Anticoagulante lúpico	82
Fatores precipitantes	
Infecção	22
Cirurgia	10
Retirada de anticoagulante	8
Complicações obstétricas	7
Neoplasia	5
Mortalidade	44
Causas de óbito	
Infecção	14
AVC	13
Falência de múltiplos órgãos	12
Insuficiência cardíaca	12
SDRA	5
Falência hepática	3
Embolia pulmonar	1

SAF - síndrome antifosfolípídica; LES - lúpus eritematoso disseminado; CIVD - coagulação intravascular disseminada; aCL - anticardiolipina; igG - imunoglobulina G; igM - imunoglobulina M; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; AVC - acidente vascular cerebral.

59%; $p < 0,01$) foi identificada como significativamente diferente entre os grupos de pacientes com ou sem CIVD.⁽²³⁾

Apesar das reduções na mortalidade durante a última década, provavelmente em razão de regimes terapêuticos combinando anticoagulação, corticosteroides e plasmafereze, a taxa de mortalidade permanece acima de 40%.^(7,20)

Quadro 2 - Critérios para classificação de síndrome antifosfolípídica catastrófica

Critérios
1. Evidência de envolvimento de três ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos ^a
2. Desenvolvimento de manifestações simultaneamente ou em menos de 1 semana
3. Confirmação por histopatologia de oclusão de pequenos vasos em pelo menos um órgão ou tecido ^b
4. Confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolídeos (anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina) ^c
SAF catastrófica definida
Todos os quatro critérios
Provável SAF catastrófica
<ul style="list-style-type: none"> • Os quatro critérios, exceto quanto ao envolvimento de apenas dois órgãos, sistemas e/ou tecidos • Os quatro critérios, exceto quanto à ausência de confirmação laboratorial com intervalo de pelo menos 6 semanas devido a óbito precoce ou paciente nunca testado para AAF antes da SAF catastrófica • 1, 2 e 4 • 1, 3 e 4 e o desenvolvimento de um terceiro evento em mais de 1 semana porém menos de 1 mês, apesar de anticoagulação

^a Geralmente, evidência clínica de oclusões vasculares confirmada por técnicas de imagem, quando adequado. Envolvimento renal é definido por um aumento de 50% na creatinina sérica, hipertensão sistêmica grave ($>180/100$ mmHg) e/ou proteinúria (>500 mg/24 horas). ^b Para confirmação histopatológica, deve estar presente evidência significativa de trombose, embora ocasionalmente possa coexistir vasculite. ^c Se o paciente não teve diagnóstico prévio de SAF, a confirmação laboratorial demanda que a presença de anticorpos antifosfolídeos seja detectada em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 6 semanas (não necessariamente por ocasião do evento). SAF - síndrome antifosfolípídica; AAF - anticorpos antifosfolídeos.

Além de sua gravidade e associação com intensa resposta inflamatória, e dos frequentes fatores desencadeantes que contribuem para o espectro de manifestações clínicas, em 46% dos pacientes essa é a primeira manifestação da SAF, sem histórico progresso de AAF positivo, trombose ou perda fetal.⁽⁷⁾ Coerentemente, seu diagnóstico torna-se um desafio e depende da suspeita clínica, já que, frequentemente, é indistinguível de outras condições clínicas, como sepse, CIVD ou anemia hemolítica microangiopática, podendo causar retardo do tratamento e ter uma evolução desastrosa.

Além disso os critérios diagnósticos são complexos e difíceis de cumprir, principalmente pela necessidade de biópsia e de dois exames revelando persistência de positividade de anticorpos. Na maioria dos casos, devido à gravidade da doença desses pacientes e da mortalidade precoce, frequentemente os pacientes não são reavaliados quanto à presença de AAF.

Assim, é de fundamental importância estabelecer o papel desses anticorpos permanentes ou transitórios em pacientes gravemente enfermos e identificar grupos de pacientes em risco de eventos catastróficos relacionados a esses anticorpos.

Pacientes positivos para anticorpos antifosfolipídeos admitidos na unidade de terapia intensiva

Pacientes com AAF podem necessitar de terapia intensiva fora do contexto de um evento catastrófico. Atualmente, o quanto e como a presença desses anticorpos influencia a evolução clínica e o prognóstico na unidade de terapia intensiva (UTI) ainda não são bem compreendidos.

Os dados da literatura a respeito de pacientes gravemente enfermos e de doenças autoimunes são limitados e, em comparação a pacientes com AAF, praticamente inexistentes. No entanto, os dados apontam para uma menor sobrevida em longo prazo de pacientes com diagnóstico prévio de SAF internados na UTI em comparação a pacientes com outras doenças autoimunes.

Dois estudos recentes, que avaliaram o prognóstico e os preditores de mortalidade em curto prazo de pacientes com doenças autoimunes na UTI, incluíram um total de 31 pacientes com AAF positivo, entretanto os autores não analisaram esse subgrupo.^(24,25) Em análises multivariadas, Faguer et al. identificaram hospitalização por pneumonia bacteriana ou exacerbação de doença reumática sistêmica, necessidade de amina vasoativa durante a permanência na UTI e dermatomiosite como doenças de base preditores de mortalidade em 30 dias.⁽²⁵⁾

Um pequeno estudo retrospectivo, realizado em 2002, teve como objetivo avaliar as causas de hospitalização e o prognóstico de pacientes com lúpus erimatoso sistêmico (LES) e/ou SAF admitidos à UTI. Dentre os 61 pacientes incluídos, 37 tinham SAF, embora apenas um caso fosse considerado primário. A principal causa de internação foi infecção (41%). Cerca de metade desses pacientes apresentava insuficiência renal quando da admissão. Durante a permanência na UTI, 61% receberam ventilação mecânica, 67% necessitaram de aminas como suporte e 63% necessitaram de hemodiálise, sem diferença entre pacientes com ou sem AAF. Apesar disso, após ajuste para variáveis relevantes, a presença de SAF mostrou tendência a aumento da mortalidade na UTI e sobrevida em longo prazo reduzida.⁽¹²⁾

O papel dos anticorpos antifosfolipídeos na doença grave

Sabe-se, hoje, que os anticorpos AAF reagem com o endotélio e monócitos circulantes, e estimulam as células a produzirem e liberarem interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF).⁽²⁶⁻²⁸⁾ Essas citocinas desempenham um importante papel nas respostas imune e inflamatória. Entretanto, a mesma resposta induz, por sua vez, à expressão de fator tissular (FT), o principal fator desencadeante da

coagulação, que pode aumentar a produção de fator X ativado (FXa) e trombina.⁽²⁹⁾ Esse último, por sua vez, atua produzindo coágulo de fibrina e também tem a capacidade de ativar receptores celulares específicos (receptores de protease ativada ou PARs), gerando respostas como ativação de plaquetas e endotélio, estímulo da inflamação, resposta imune, acúmulo de fluidos no terceiro espaço (frequentemente encontrado em pacientes graves), entre outros.⁽³⁰⁾

A intersecção entre AAF, sistema imune e coagulação pode ocorrer para regular autorrespostas, e fenômenos trombóticos, assim como piora dos padrões inflamatórios, podem ser uma consequência do desequilíbrio nesta regulação.

Maneta-Peyret et al. compararam líquido de lavagem broncoalveolar (LBA) de pacientes com e sem SDRA e identificaram a presença de AAF exclusivamente em pacientes com SDRA, em comparação a pacientes mecanicamente ventilados por outras razões.⁽¹⁰⁾ Subsequentemente, Wiedermann et al. avaliaram a presença de AAF no LBA ou sangue de 27 pacientes sem história pregressa de SAF, que necessitaram de ventilação mecânica por SDRA. Os autores encontraram baixos títulos de AAF no LBA e soro desses pacientes, embora esses títulos não fossem associados com a gravidade da lesão pulmonar ou mortalidade.⁽¹³⁾

A detecção de AAF no LBA de pacientes com SDRA pode sugerir o envolvimento de mecanismos autoimunes na patogênese da síndrome, mas não há evidência para apoiar a produção local de anticorpos. Acredita-se que sua presença no LBA é em razão do aumento da permeabilidade pulmonar. Entretanto, continua obscuro se a produção heterogênea de AAF contribui de alguma forma para o desenvolvimento ou a gravidade da SDRA.

Wenzel et al. avaliaram prospectivamente 51 pacientes adultos (>18 anos) admitidos a uma UTI geral com aumento dos níveis do tempo de protrombina parcial ativada (TTPa). Foi observado LAC em 52,9%. Nenhum paciente foi positivo para aCL ou a β 2GLP I. Seps e dependência de vasopressores se associaram com o desenvolvimento do anticorpo, que, subsequentemente, tornou-se negativo após, em média, 4 semanas. Dentre os parâmetros inflamatórios, a proteína C-reativa (PCR) foi mais elevada em pacientes positivos para LAC (14,7 [11,4 a 20,8] *versus* 6,0 [1,4 a 21,1], $p=0,01$). Não houve eventos trombóticos clinicamente detectáveis.⁽¹¹⁾

Semelhantemente, Aldawood et al. incluíram prospectivamente 155 pacientes admitidos a uma UTI geral para investigar a incidência de prolongamento do TTPa causado pelo LAC e eventos relacionados à presença do anticorpo. Houve positividade para LAC em 77% dos pacientes testados. Seps e vasopressores foram também associados com positividade para AAF. Não houve aumento de eventos

tromboembólicos ou sangramento. Contudo, a presença de anticorpos positivos foi associada com uma mortalidade de 46% em comparação a 5,6% no grupo negativo.⁽¹⁴⁾

Recentemente, em análise retrospectiva de uma série de casos de 18 pacientes graves com câncer, que desenvolveram disfunção orgânica e manifestações trombóticas, foi identificado LAC em 100% dos casos. Observou-se que as mortalidades na UTI, hospital e em 90 dias foram, respectivamente, de 61%, 72% e 83% - uma taxa mais elevada do que o relatado na literatura contemporânea para pacientes com câncer gravemente enfermos.⁽¹⁶⁾

O mesmo grupo avaliou prospectivamente a prevalência e o impacto dos AAF em 95 pacientes com câncer gravemente enfermos. Pelo menos um AAF foi positivo em 70% de todos os pacientes, sendo os mais comuns LAC (61%) e a β 2GLP I (32%). Ocorreram complicações vasculares em 18% de todos os pacientes, que foram comparáveis entre pacientes AAF positivos e negativos. Além disso, associaram-se com sepse grave ou choque séptico na admissão (40% *versus* 20%; $p=0,047$) e com maior necessidade de terapia de substituição renal durante a permanência na UTI (33% *versus* 8%; $p=0,017$). Escores da *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) mais elevados (cada ponto) [HR=2,83 (1,59-5,00)], internações clínicas [HR=2,66 (1,34-5,27)] e dímero D >500ng/dL [HR=1,89 (1,04-3,44)] associaram-se independentemente com mortalidade. Após ajustar para essas covariáveis, a

condição em relação a AAF não se associou com os desfechos [HR=1,22 (0,60-2,47)].⁽¹⁷⁾

Além de relatos de casos mostrando a presença de AAF em pacientes com grave disfunção de múltiplos órgãos, poucos e curtos estudos foram publicados em uma tentativa de avaliar o papel patogênico no desenvolvimento da disfunção orgânica, ou sua associação com mortalidade e prognóstico desses pacientes.

CONCLUSÃO

Anticorpos antifosfolipídeos são responsáveis por um amplo espectro de manifestações clínicas, inclusive trombose venosa, arterial e microvascular, e casos graves e catastróficos que respondem por uma alta morbidade/mortalidade. Por meio da conexão entre os sistemas imune, inflamatório e hemostático, é possível que esses anticorpos contribuam para o desenvolvimento da disfunção orgânica e se associem com um pior prognóstico, em curto e longo prazos, em pacientes gravemente enfermos. Segundo os dados existentes, o desenvolvimento de anticorpos antifosfolipídeos em pacientes gravemente enfermos parece ser comum, porém transitório na maioria dos pacientes, e também parece não se associar com eventos trombóticos ou com a sobrevida em médio prazo. Entretanto, são necessários mais estudos para esclarecer melhor o papel dos anticorpos antifosfolipídeos em pacientes gravemente enfermos.

ABSTRACT

Antiphospholipid antibodies are responsible for a wide spectrum of clinical manifestations. Venous, arterial and microvascular thrombosis and severe catastrophic cases account for a large morbidity/mortality. Through the connection between the immune, inflammatory and hemostatic systems, it is possible that these antibodies may contribute to the development of organ dysfunction and are associated with poor short and long-term prognoses in critically ill patients. We performed a search of the PubMed/MedLine database for articles written during the period from January 2000 to February 2013 to evaluate the

frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill patients and their impact on the outcomes of these patients. Only eight original studies involving critically ill patients were found. However, the development of antiphospholipid antibodies in critically ill patients seems to be frequent, but more studies are necessary to clarify their pathogenic role and implications for clinical practice.

Keywords: Antibodies, antiphospholipid; Prognosis; Critical illness; Catastrophic illness; Multiple organ failure; Antiphospholipid syndrome; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(10):752-63. Review.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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.
3. de Groot PG, Urbanus RT, Derksen RH. Pathophysiology of thrombotic APS: where do we stand? *Lupus*. 2012;21(7):704-7.
4. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44.
5. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):305-21. Review.
6. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev*. 2006;6(2):64-7.

7. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Shoenfeld Y, Ingelmo M, Espinosa G; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-5.
8. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus.* 2012;21(7):755-7.
9. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S99-106.
10. Maneta-Peyret L, Kitsioulis E, Lekka M, Nakos G, Cassagne C. Autoantibodies to lipids in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1950-4.
11. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, Laczika K, Quehenberger P, Kapiotis S, et al. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med.* 2002;30(4):763-70.
12. Williams FM, Chinn S, Hughes GR, Leach RM. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):414-21.
13. Wiedermann FJ, Lederer W, Mayr AJ, Sepp N, Herold M, Schobersberger W. Prospective observational study of antiphospholipid antibodies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: comparison with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12(6):462-7.
14. Aldawood AS, Crowther M, Jaeschke R, Dabbagh O, Alkhairy K, Baharoon S, et al. The incidence and impact of lupus anticoagulants among patients in the intensive care unit. *Saudi Med J.* 2005;26(12):1994-5.
15. Nakos G, Tziakou E, Maneta-Peyret L, Nassis C, Lekka ME. Anti-phospholipid antibodies in serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1401-8.
16. Salluh JI, Soares M, De Meis E. Antiphospholipid antibodies and multiple organ failure in critically ill cancer patients. *Clinics (São Paulo).* 2009;64(2):79-82.
17. Vassalo J, Spector N, de Meis E, Rabello LS, Rosolem MM, do Brasil PE, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2014 Feb 14. [Epub ahead of print]
18. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(4):508-12. Review.
19. Asherson A, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530-4. Review.
20. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5. Review.
21. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med.* 1998;104(4):381-5.
22. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):333-8.
23. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Musuruana J, Bucciarelli S, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):943-6.
24. Antón JM, Castro P, Espinosa G, Marcos M, Gandía M, Merchán R, et al. Mortality and long term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):338-44.
25. Faguer S, Ciroldi M, Mariotte E, Galicier L, Rybojad M, Canet E, et al. Prognostic contributions of the underlying inflammatory disease and acute organ dysfunction in critically ill patients with systemic rheumatic diseases. *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):e40-4.
26. Satta N, Kruihof EK, Fickentscher C, Dunoyer-Geindre S, Boehien F, Reber G, et al. Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2011;117(20):5523-31.
27. Zhou H, Sheng L, Wang H, Xie H, Mu Y, Wang T, et al. Anti-β2GPI/β2GPI stimulates activation of THP-1 cells through TLR4/MD-2/MyD88 and NF-κB signaling pathways. *Thromb Res.* 2013;132(6):742-9.
28. Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-β2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* 2012;119(3):884-93.
29. Ruf W, Disse J, Carneiro-Lobo TC, Yokota N, Schaffner F. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:306-15.
30. Ramachandran R, Hollemberg MD. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br J Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1:S263-82.