



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Intensidade da anticoagulação no tratamento da trombose na síndrome antifosfolípide: meta-análise



Felipe Freire da Silva^a e Jozélio Freire de Carvalho^{b,*}

^a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

^b Centro Médico do Hospital Aliança, Salvador, BA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de fevereiro de 2014

Aceito em 17 de agosto de 2014

On-line em 1 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Síndrome antifosfolípide

Trombose

Hemorragia

Varfarina

R E S U M O

Introdução: A discussão sobre a intensidade de varfarina em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) permanece presente nos dias atuais.

Objetivos: Avaliar qual intensidade de anticoagulação com varfarina está associada com maior redução de eventos tromboembólicos no tratamento de pacientes com SAF, assim como avaliar o risco de hemorragia nas diferentes modalidades de tratamento.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura a partir de busca nas bases de dados eletrônicas: PubMed, LILACS e SciELO, sendo utilizadas as palavras-chave: *treatment, warfarin, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibody syndrome* e suas respectivas traduções para o português, em diferentes combinações. Também foi realizada uma meta-análise com auxílio do programa Review Manager 5.2 da Cochrane.

Resultados: Apenas dois artigos preencheram os critérios para inclusão neste estudo. Em relação ao principal desfecho avaliado neste trabalho, os dois estudos apresentaram valores similares, demonstrando maior frequência de eventos trombóticos nos grupos de alta intensidade. A análise comparativa dos ensaios clínicos randomizados avaliados demonstrou um risco trombótico aumentado para aqueles pacientes que receberam intervenção com varfarina em alta intensidade. Outro achado da meta-análise foi a maior ocorrência de hemorragia menor também no grupo experimental, que recebeu varfarina mantendo Razão Normalizada Internacional (RNI) > 3.

Conclusão: Nos indivíduos com SAF e predominância de eventos venosos, o uso de anticoagulação em moderada intensidade (MI) (RNI: 2-3) está mais indicado. Por outro lado, essa evidência ainda não pode ser estendida aos pacientes com eventos arteriais, pela limitada representação dessa amostra de sujeitos nos dois estudos clínicos incluídos nesta meta-análise.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: jotafc@gmail.com (J.F.d. Carvalho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.016>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Intensity of anticoagulation in the treatment of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a meta-analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Antiphospholipid syndrome
Thrombosis
Hemorrhage
Warfarin

Introduction: Discussion about the intensity of warfarin in patients with antiphospholipid syndrome (APS) remains present in our days.

Objectives: To evaluate which intensity of anticoagulation with warfarin is associated with a greater reduction of thromboembolic events in the treatment of patients with APS, as well as assess the risk of bleeding in the different treatment modalities.

Methodology: A systematic review of the literature was carried out with search from electronic databases: PubMed, LILACS and SciELO, with the use of the key-words: *treatment, warfarin, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibody syndrome* and their respective translations into Portuguese, in different combinations. In addition, a meta-analysis with the aid of Review Manager 5.2 software by Cochrane was performed.

Results: Only two articles met the inclusion criteria for this study. Regarding the main outcome assessed in this study, the two studies showed similar values, indicating higher frequency of thrombotic events in high-intensity groups. The comparative analysis of the randomized clinical trial evaluated showed an increased thrombotic risk for those patients who received intervention with high-intensity warfarin. Another finding of the meta-analysis was the higher incidence of minor bleeding, also in the experimental group, that received warfarin keeping International Normalized Ratio (INR) > 3.

Conclusion: In individuals with APS and prevalence of venous events, the use of moderate intensity (MI) anticoagulation (INR: 2-3) is the most suitable. However, this evidence cannot yet be extended to patients with arterial events, due to the limited representation of this sample of subjects in the two clinical trials included in this meta-analysis.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição autoimune adquirida que consiste em eventos tromboembólicos e/ou eventos obstétricos na presença de anticorpos antifosfolípidos (aFLs) circulantes no plasma (anticorpos anticardiolipina [aCL]; anticoagulante lúpico [LAC] e anti- β 2 glicoproteína I [anti- β 2GPI]).^{1,2}

A trombose, tanto venosa quanto arterial, constitui a manifestação clínica mais comum e que mais gera morbimortalidade na SAF.³ O tromboembolismo venoso está presente em cerca de 55% desses pacientes⁴, caracterizado, principalmente, pela trombose venosa profunda (TVP) e pelo tromboembolismo pulmonar (TEP). Já as manifestações trombóticas arteriais mais comuns são o acidente vascular encefálico (AVE) e o ataque isquêmico transitório (AIT), acometendo cerca de 50% dos pacientes com SAF.^{1,4,5}

A terapêutica da SAF que é aplicada atualmente inclui: (1) agentes antiplaquetários (aspirina ou clopidogrel); (2) heparina de baixo peso molecular e (3) varfarina,⁶ não diferindo, portanto, do tratamento oferecido à população em geral que apresenta evento trombótico.⁷

No manejo de pacientes com medicação anticoagulante, é essencial um monitoramento rígido, tendo em vista o alcance de doses terapêuticas e que não causem efeitos adversos.⁸ Uma RNI entre 2 e 3 apresentada por paciente em uso de varfarina reflete um tratamento anticoagulante de moderada intensidade (MI), sendo este o mais utilizado e indicado na

literatura científica.⁹ Porém, uma RNI > 3, que representa um tratamento de alta intensidade (AI), é apontado por alguns trabalhos anteriores como melhor opção, em determinados casos, na profilaxia secundária da trombose na SAF.^{7,10-12} A maioria desses estudos baseia-se, parcialmente, em coortes retrospectivas que sugerem maior risco de trombose recorrente em pacientes sob terapia com varfarina de MI em comparação com o tratamento de AI.¹³⁻¹⁹ Portanto, a discussão sobre a intensidade de varfarina para profilaxia secundária da trombose em pacientes com SAF permanece presente nos dias atuais.

Outra questão controversa, quando são analisados artigos que comparam as duas intensidades de varfarina (MI vs. AI) no tratamento de pacientes com presença de aFLs, é a ocorrência de hemorragias, uma das complicações mais temidas na terapêutica com anticoagulantes e que possui frequência de 2%-3% por ano (hemorragia maior), dado semelhante ao dos pacientes sem SAF também submetidos a anticoagulação.²⁰ Existe forte correlação entre a intensidade de anticoagulação e a incidência de eventos hemorrágicos. De fato, Levine et al.,²¹ afirmam que já existe disponível boa evidência de que o tratamento com antagonistas da vitamina K (ex. varfarina) com RNI entre 2-3 está associado com menores taxas de sangramento quando comparado ao tratamento de maior intensidade (RNI > 3). Dessa forma, na avaliação da redução de eventos trombóticos a partir de tratamento anticoagulante, deve também ser considerado o risco associado de complicações hemorrágicas.²¹

Dessa maneira, o modo de utilização da varfarina na prática clínica ainda permanece em debate nos dias atuais, sobretudo entre reumatologistas, hematologistas e clínicos gerais que lidam com a prevenção de trombose recorrente nos pacientes com SAF. Uma padronização nesse sentido poderia ajudar no manejo adequado desses indivíduos, reduzindo as taxas de morbimortalidade, representadas, principalmente, pela frequência de eventos trombóticos e de complicações, como hemorragias.

O objetivo do presente estudo, portanto, foi avaliar qual intensidade de anticoagulação com varfarina (convencional/MI vs. AI) está associada com maior redução de eventos tromboembólicos no tratamento de pacientes com SAF. Como objetivo secundário, será avaliado o risco de hemorragias de acordo com as diferentes intensidades de anticoagulação.

Metodologia

Desenho de estudo

Revisão sistemática de literatura e meta-análise.

Estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados eletrônicas: PubMed, LILACS e SciELO, abrangendo o período de 1983 (quando a SAF foi descrita) a abril de 2013. Foram utilizadas as palavras-chave: *treatment*, *warfarin* (Winsconsin Alumni Research Foundation), *antiphospholipid syndrome*, *antiphospholipid antibody syndrome* e suas respectivas traduções para o português, em diferentes combinações. As referências bibliográficas de todos os artigos selecionados também foram avaliadas em busca de trabalhos não identificados na busca inicial. Não houve nenhuma restrição de linguagem.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados trabalhos científicos que tenham como desenho de estudo ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliasse o uso de varfarina na profilaxia secundária da trombose na SAF em pacientes com idade superior a 18 anos. Qualquer outro tipo de estudo foi excluído desta revisão, assim como as análises de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.

Os estudos deveriam obrigatoriamente: (1) apresentar intervenções com varfarina realizadas de acordo com o tratamento convencional (RNI: 2-3) e com o tratamento de alta intensidade (RNI: 3,1-4,5); (2) ter cada modalidade de tratamento comparada com um grupo placebo/controle ou serem comparadas entre si (convencional/MI vs. AI); (3) avaliar como desfechos primários a ocorrência de eventos trombóticos recorrentes e a de hemorragias e (4) classificar as hemorragias em total, maior e menor.

Os pacientes selecionados nos estudos participantes desta revisão também deveriam preencher os critérios de Sapporo²² e/ou de Sidney²³ para o diagnóstico da SAF. Os primeiros incluem a dosagem laboratorial de anticardiolipina dos subtipos imunoglobinas G (IgG) e/ou M (IgM) e do LAC em pacientes com trombose arterial/venosa ou com episódio de perda fetal. Já os critérios de Sidney requerem ao menos um critério clínico

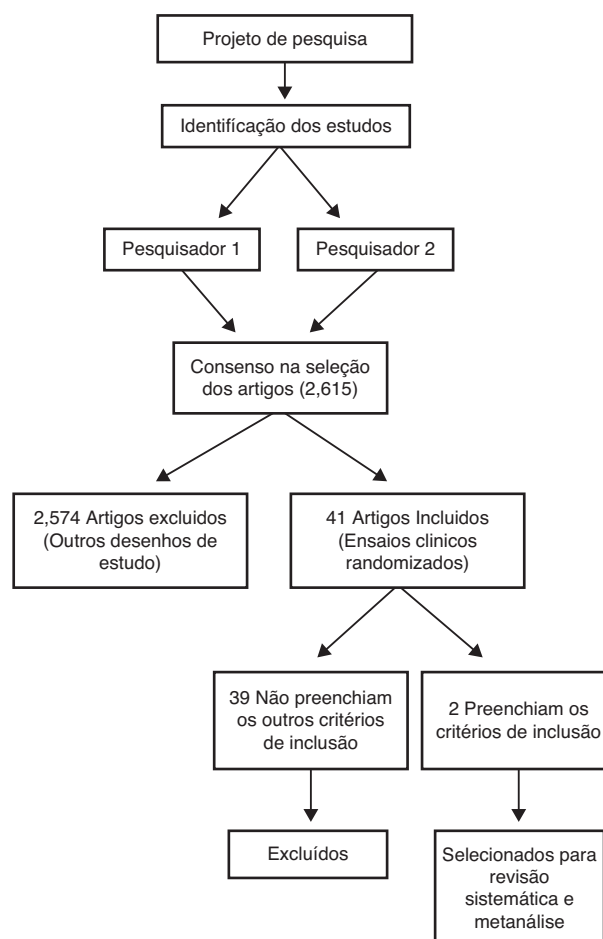


Figura 1 – Fluxograma da metodologia adotada na seleção dos estudos incluídos na revisão.

e outro laboratorial (envolvendo a presença do anti- β 2-GPI dos subtipos IgG e/ou IgM).

Seleção de dados

Os dois autores deste artigo realizaram a busca individualmente e decidiram em consenso (de acordo com metodologia predeterminada) a seleção dos artigos participantes desta revisão.

A [figura 1](#) resume a metodologia seguida nesta revisão sistemática e a meta-análise para a seleção dos estudos.

Avaliação qualitativa dos estudos

Os trabalhos científicos selecionados também foram submetidos a avaliação qualitativa a partir da aplicação da escala de Jadad.²⁴ Estudos que obtiveram nota igual ou maior a 3 na escala de Jadad foram caracterizados como de boa qualidade. A fim de reforçar a avaliação da qualidade metodológica dos estudos a serem incluídos na revisão, também foi aplicada a escala de Downs & Black.²⁵ Esse método é constituído por um questionário contendo 27 itens. Nele são avaliados: informação, validade externa, validade interna – viés, confundimento (viés de seleção) e poder do estudo. Para cada questão,

Tabela 1 – Características dos estudos que avaliaram a utilização de varfarina para profilaxia secundária de trombose em pacientes com SAF, a partir de RNIs de moderada e alta intensidade

Autor; ano	Tipo de estudo	Escala Jadad	Escala Downs & Black	N	Duração de acompanhamento (anos)	Idade (anos)	Sexo feminino
Crowther et al., 2003 ³⁰	Ensaio clínico randomizado duplo-cego multicêntrico	5	21	MI: 58	MI: 2,7	MI: 41 (21-81)	MI: 41 (70,7%)
				AI: 56	AI: 2,6	AI: 43 (20-80)	AI: 27 (48,2%)
Finazzi et al., 2005 ³¹	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	3	21	MI: 55	MI: 3,3	MI: 41 ± 12,3	MI: 35 (63,6%)
				AI: 54	AI: 3,5	AI: 41,1 ± 12,1	AI: 33 (61,1%)

AI, alta intensidade; MI, moderada intensidade; N, número de participantes; RNI, razão normalizada internacional; SAF, síndrome antifosfolípide.

o artigo pode receber a nota 0 ou 1, com exceção da questão 5, que pode gerar 2 pontos. Cada artigo pode conseguir um máximo de 28 pontos.

Análise estatística

Para a análise de desfechos dicotômicos alguns métodos estatísticos são utilizados pelas meta-análises por meio do programa Review Manager 5.2, da Cochrane.²⁶ O método estatístico utilizado foi o clássico de Mantel-Haenszel.²⁷⁻²⁹ O *fixed-effect* foi escolhido como modelo de análise, e o *risk ratio*, como medida de efeito. Foi considerado como critério de significância estatística um valor de *p* menor ou igual a 0,05, com a adoção de um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados

Dois artigos preencheram os critérios para inclusão neste estudo. Ambos são ensaios clínicos randomizados que abordaram a intensidade de varfarina utilizada no tratamento de pacientes com SAF e foram publicados em sequência nos anos de 2003 e 2005.^{30,31}

Ambos os estudos, tanto o de Crowther et al.³⁰ quanto o de Finazzi et al.,³¹ incluídos na presente análise, obtiveram 21 pontos na escala de Downs & Black,²⁵ correspondendo a mais de 70% das questões, sugerindo, portanto, estudos de boa qualidade metodológica. Além disso, esses ensaios clínicos selecionados obtiveram nota igual ou maior a 3 na escala de Jadad,²⁴ igualmente caracterizando os trabalhos incluídos como de boa qualidade.

As principais características dos estudos incluídos nesta revisão, incluindo suas avaliações metodológicas, número de participantes e dados demográficos, estão resumidas na [tabela 1](#).

Apesar de o início da coleta de dados ter sido quase simultâneo, o tempo de seguimento foi ligeiramente maior no trabalho europeu (Finazzi),³¹ sendo realizado por 3,5 anos para o grupo de AI e por 3,3 anos para o grupo com tratamento convencional. O estudo canadense (Crowther)³⁰ apresentou 2,7 e 2,6 anos de seguimento, respectivamente, para grupos MI e AI.

Os estudos apresentaram número semelhante de participantes (Crowther et al.³⁰ = 114; Finazzi et al.³¹ = 109), que foram

devidamente randomizados em dois grupos: os que receberam tratamento com varfarina em AI (com uma RNI de 3-4,5 para Finazzi et al.³¹ e de 3,1-4 para Crowther et al.³⁰) e aqueles que ficariam no grupo MI, com uma RNI entre 2-3. No entanto, o ensaio clínico de Finazzi et al.³¹ foi apenas cego na avaliação dos desfechos, em oposição ao de Crowther et al.,³⁰ que foi duplo-cego, diminuindo, consideravelmente, potenciais vieses.

Ambos os estudos também apresentaram como limitação a interrupção prematura do acompanhamento clínico quando o grupo com AI apresentava taxas consideravelmente maiores de eventos trombóticos em comparação com o grupo-controle.

O ECR de Crowther et al.³⁰ recrutou seus pacientes a partir de clínicas de cuidados terciários em reumatologia e tromboembolismo e teve como um de seus critérios de inclusão pacientes com positividade para aFLs (LAC e/ou aCL) e com história confirmada de trombose arterial e/ou venosa. Por outro lado, o ECR de Finazzi et al.³¹ selecionou seus pacientes a partir de 26 centros de quatro países europeus, além da Argentina. Em consonância com o estudo canadense, seus critérios de inclusão foram semelhantes.

Em relação às características da população avaliada nos estudos incluídos nesta revisão, a média de idade foi semelhante (Crowther et al.³⁰ = 42 anos; Finazzi et al.³¹ = 40,5 anos). Porém, apesar da porcentagem semelhante de mulheres, no estudo canadense³⁰ há uma desproporção importante entre os grupos randomizados (MI: 71% de mulheres; AI: 48% de mulheres). Nenhum dos trabalhos apresentou informações acerca da cor dos pacientes, mas provavelmente a maioria deve ser de brancos, devido aos locais de realização dos trabalhos científicos.

Na avaliação do estudo de Crowther et al.,³⁰ chamou atenção a grande porcentagem de pacientes que descontinuaram.³¹ Houve apenas 8,2% deste tipo de perda de seguimento. No entanto, não houve mortes no primeiro estudo, diferindo do ECR europeu,³¹ que contabilizou cinco desfechos morte.

A análise do tempo de protrombina, a partir do RNI, para controle do tratamento foi observada em ambos os estudos, que apresentaram valores médios semelhantes (Crowther et al.³⁰ = 3,3 AI e 2,3 MI; Finazzi et al.³¹ = 3,2 AI e 2,5 MI).

Em relação ao principal desfecho avaliado neste trabalho, os dois estudos apresentaram valores similares,

Tabela 2 – Principais desfechos avaliados nos estudos selecionados para esta revisão

Autor; ano	Evento trombótico	HR (95% IC)	Hemorragia menor	HR (95% IC)	Hemorragia maior	HR (95% IC)	Total de sangramento	HR (95% IC)	Morte	HR (95% IC)
Crowther et al., 2003 ³⁰	MI: 2/58 (3,4%)	3,1 (0,6-15)	MI: NA	NA	MI: 4/58 (6,8%)	1 (0,2-4,8)	MI: 11/58 (18,9%)	1,9 (0,8 – 4,2)	MI: 0/58	NA
	AI: 8/56 (14,2%)		AI: NA	AI: 3/56 (5,3%)	AI: 14/56 (25,0%)		AI: 0/56			
Finazzi et al., 2005 ³¹	MI: 3/55 (5,4%)	1,97 (0,49-7,89)	MI: 6/55 (10,9%)	2,92 (1,13-7,52)	MI: 3/55 (5,4%)	0,66 (0,11-3,96)	MI: 8/55 (14,5%)	2,18 (0,92 – 5,15)	MI: 2/55 (3,6%)	1,41 (0,23 – 8,47)
	AI: 6/54 (11,1%)		AI: 15/54 (27,7%)	AI: 2/54 (3,7%)	AI: 15/54 (27,7%)		AI: 3/54 (5,5%)			

AI, alta intensidade; IC, intervalo de confiança; HR, hazards ratio; MI, moderada intensidade; NA, não avaliado.

demonstrando maior frequência de eventos trombóticos nos grupos de AI (Crowther et al.³⁰ = 14,2% AI vs. 3,6% MI; Finazzi et al.³¹ = 11,1% AI vs. 5,5% MI).

Como desfecho secundário observado na terapêutica anticoagulante, foram avaliadas as frequências de sangramento. Finazzi et al.³¹ definiram hemorragia maior como aquela que necessitou de transfusão ou cirurgia, hemorragia fatal, retroperitoneal ou intracraniana. Todos os outros tipos de hemorragia foram considerados hemorragias menores. A hemorragia, no total, apresentou-se em 25% AI vs. 19% MI no estudo canadense,³⁰ e em 27,8% AI vs. 14,6% MI no estudo europeu.³¹ O evento hemorrágico maior também foi avaliado separadamente, estando presente em 5,3% AI vs. 6,8% MI (Crowther et al.³⁰) e em 3,7% AI vs. 5,5% MI (Finazzi et al.³¹). Por fim, a presença de hemorragia menor no estudo europeu³¹ foi maior no grupo de AI – 27,8% AI vs. 10,9% MI – e não foi avaliada isoladamente no trabalho canadense.³⁰

A [tabela 2](#) resume os principais desfechos avaliados nos estudos envolvidos nesta revisão sistemática.

A análise comparativa dos ECRs avaliados, realizada no presente trabalho, demonstrou um risco trombótico aumentado para aqueles pacientes que receberam intervenção com varfarina em AI em comparação com o grupo randomizado para o tratamento anticoagulante convencional. Outro achado da meta-análise foi a maior ocorrência de hemorragia menor também no grupo experimental, que recebeu varfarina mantendo uma RNI > 3.

Os gráficos dos resultados desta meta-análise (Forest Plot) que abordam a análise dos desfechos – eventos trombóticos, sangramento total, hemorragia maior, hemorragia menor e morte – estão ilustrados nas [figuras 2-6](#), respectivamente.

Discussão

O presente estudo realizou uma meta-análise dos desfechos trombose e hemorragia dos artigos presentes na literatura científica que avaliaram diferentes intensidades de anticoagulação no tratamento da trombose em pacientes com SAF.

Analisando a literatura científica disponível sobre o tema, é possível encontrar estudos observacionais de coorte prospectivos e retrospectivos que foram publicados, em sua maioria,

anteriormente aos ECRs avaliados nesta revisão e, em geral, demonstraram menores taxas de eventos trombóticos recorrentes nos pacientes que receberam varfarina com RNI > 3 em comparação com aqueles que receberam a terapêutica anticoagulante em menor intensidade (RNI < 3).^{13-19,32}

De fato, o estudo de coorte retrospectivo de Rosove et al.¹⁴ avaliou 70 pacientes com SAF e concluiu que a terapia com varfarina em intermediária/alta intensidade pode conferir maior proteção antitrombótica em comparação com o uso de varfarina em baixa/intermediária intensidade. No entanto, este trabalho, além de possuir caráter retrospectivo, incluiu como população de estudo pacientes sem critério diagnóstico para SAF, o que enfraquece tal evidência científica. Em 1995, Khamashta et al.,¹³ avaliando retrospectivamente 147 pacientes com SAF, também demonstraram em seu estudo maior eficácia na prevenção de eventos trombóticos recorrentes naqueles pacientes que receberam varfarina com RNI > 3 em comparação com aqueles tratados com terapia anticoagulante de menor intensidade.

Por outro lado, o estudo prospectivo de Ames et al.³³ demonstrou que a anticoagulação oral em AI nos pacientes com SAF não foi superior ao tratamento convencional na prevenção secundária da trombose. Esse trabalho acompanhou, por oito anos, 67 pacientes com SAF, 89, com trombofilia hereditária, e 24, com troca de valva mitral.

Outra conclusão obtida a partir da análise de estudos observacionais foi uma propensão maior à recorrência de eventos trombóticos daqueles pacientes que apresentavam eventos arteriais. Esses indivíduos estariam, portanto, submetidos a um maior risco cardiovascular e necessitariam de uma terapêutica mais agressiva. Porém, o estudo retrospectivo que chegou a essa conclusão também não definiu como pré-requisito para seleção dos pacientes o preenchimento dos critérios diagnósticos para SAF.¹⁷

Em relação à frequência de eventos hemorrágicos, o estudo de Ruiz-Irastorza et al.¹⁵ encontrou resultados similares de hemorragia maior nos grupos tratados com varfarina de acordo com RNI maiores ou menores que 3,5. Por outro lado, os trabalhos de Ames et al.,³³ Khamashta et al.,¹³ Derksen et al.,¹⁶ Muñoz et al.¹⁸ e de Girón-González et al.³² demonstraram maiores taxas de hemorragia nos pacientes tratados com anticoagulante em AI, com taxas de RNI no momento do sangramento variando de 3-7,5.

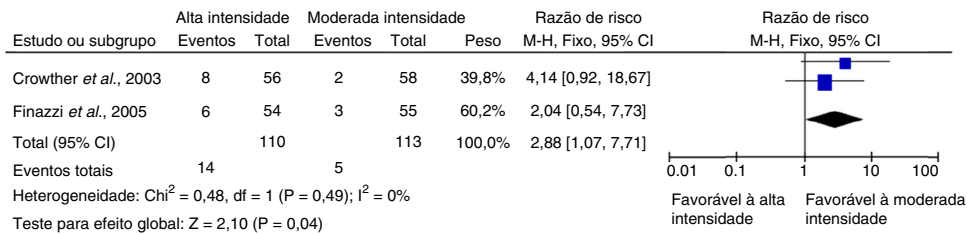


Figura 2 – Gráfico de metanálise (Forest Plot) para análise comparativa da ocorrência de eventos trombóticos.

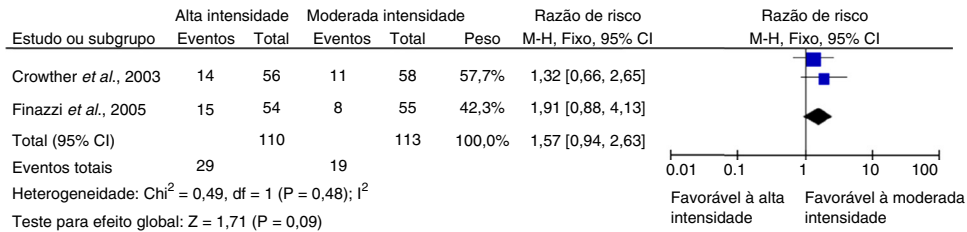


Figura 3 – Gráfico de metanálise (Forest Plot) para análise comparativa da ocorrência de sangramento total.

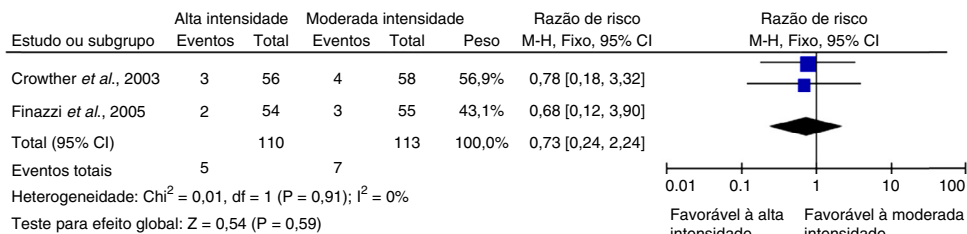


Figura 4 – Gráfico de metanálise (Forest Plot) para análise comparativa da ocorrência de hemorragia maior.

Todavia, devemos estar cientes da importância da realização de revisões sistemáticas nos dias atuais, pois essas minimizam potenciais vieses, graças à sua rígida metodologia, possibilitando a reunião das melhores evidências científicas que irão embasar a tomada de decisões em saúde. A meta-análise, por sua vez, permite melhor avaliação das evidências encontradas em uma revisão de literatura e de uma possível heterogeneidade entre os resultados apresentados.^{34,35} Tal

recurso possibilita, portanto, aumentar a precisão e a acurácia na estimativa do efeito do tratamento, aumentando seu poder estatístico.³⁵

Uma das vantagens da presente revisão foram os critérios de seleção bastante restritivos, que permitiram uma análise mais acurada e fidedigna dos resultados encontrados. Nesse sentido, houve a exclusão de estudos com desenhos diferentes dos ensaios clínicos randomizados, tais como relatos de

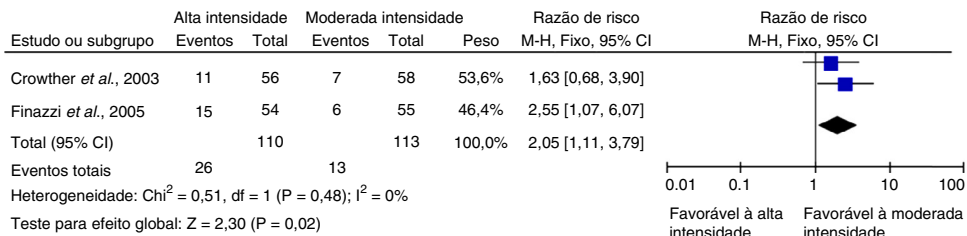


Figura 5 – Gráfico de metanálise (Forest Plot) para análise comparativa da ocorrência de hemorragia menor.

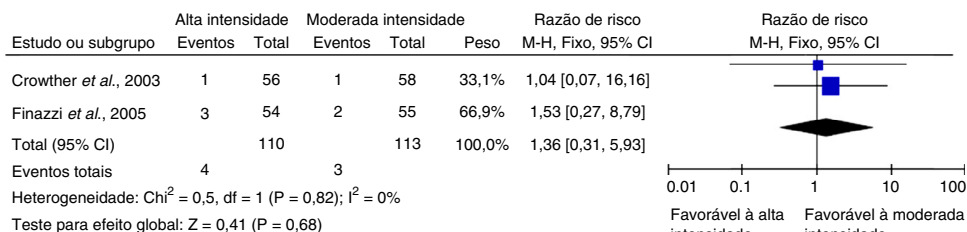


Figura 6 – Gráfico de metanálise (Forest Plot) para análise comparativa da ocorrência de morte.

casos, séries de casos, estudos de caso-controle, retrospectivos, transversais e de coorte (este último foi excluído por não permitir a avaliação de intervenções).

Outro benefício, advindo do desenho dos estudos selecionados, é o fato de estes serem multicêntricos, envolvendo um total de 39 centros clínicos, incluindo cidades da Europa, Canadá, Estados Unidos e Argentina, o que traz validade externa aos dados encontrados. Além disso, o estudo de Crowther et al.³⁰ apresentou desenho duplo-cego, favorecendo ainda mais o reconhecimento do valor de seus resultados.

Por outro lado, algumas importantes limitações dos estudos avaliados devem ser destacadas. A saber, o estudo de Finazzi et al.³¹ não foi duplo-cego (utilizou comitê *ad hoc* de clínicos experts cegos para o tratamento adotado), o que favorece vieses de desfecho. Ademais, o mesmo trabalho interrompeu o ensaio clínico precocemente, em razão da saída de pacientes por efeitos adversos ou da recusa do paciente ou do médico em manter o protocolo.

Outro aspecto a ser considerado é que o estudo de Crowther et al.³⁰ deixou de analisar a efetividade da varfarina nos três primeiros meses após o primeiro evento trombótico nos pacientes envolvidos no estudo. Tal limitação foi devido à necessidade, definida no protocolo do trabalho, de realizar dois testes para AFLs com intervalo de três meses. Adicionalmente, os pacientes com alto risco de sangramento, tais como aqueles com AVE prévio, plaquetopenia (< 50.000 mm³) e sangramento gastrointestinal nos últimos três meses, foram excluídos desse trabalho, da mesma forma que, em ambos os estudos, pacientes com eventos recorrentes, mesmo durante o uso de profilaxia anticoagulante, foram excluídos dos ensaios clínicos. Dessa maneira, diversos pacientes com quadro grave da doença deixaram de ser incluídos nos estudos.

É surpreendente observar que, no estudo de Crowther et al.,³⁰ as metas de RNI não foram alcançadas em 43% do tempo nos pacientes randomizados para o grupo com varfarina em AI, podendo perfeitamente justificar a maior incidência de trombozes nesse grupo que estava “subtratado”. No estudo de Finazzi et al.,³¹ tal informação não foi encontrada. Uma outra possível justificativa para os resultados encontrados seria a má randomização, por exemplo, a alocação tendenciosa de sujeitos, em que aqueles mais graves poderiam ter sido distribuídos para o grupo de AI.

Outra questão negativa de ambos os estudos é que estes foram desenvolvidos com intenção de demonstrar a superioridade do tratamento anticoagulante com varfarina em altas doses. Entretanto, os resultados apresentados no trabalho de Crowther et al.³⁰ são de similaridade entre as duas intensidades de anticoagulação. De modo adicional, o estudo de Finazzi et al.³¹ encontrou inclusive desfechos piores no grupo de AI.

As evidências encontradas nos estudos incluídos nesta revisão devem ser cuidadosamente avaliadas em pacientes com trombose arterial, visto que os eventos tromboembólicos venosos foram a maioria, representados por cerca de 70% dos casos nos dois estudos. Portanto, uma sugestão para futuros estudos clínicos nessa área é a inclusão exclusiva de pacientes com eventos arteriais, considerando que os resultados dos dois estudos já realizados podem ser aplicados mais adequadamente em pacientes com eventos venosos.

Todas as dificuldades enumeradas devem ser amenizadas, pois se trata de uma doença incomum. De fato, a SAF tem prevalência estimada de 40-50 casos por 100.000 pessoas.³⁶ Nesse sentido, os dois trabalhos científicos incluídos na presente meta-análise representam a melhor evidência médica disponível no momento. E, ainda, essa evidência deve ser valorizada, pois estudos prospectivos com grande número de participantes e apresentando critérios adequados de seleção, inclusão e exclusão serão improváveis de ocorrer.

Em síntese, a presente meta-análise comparou duas intensidades distintas de anticoagulação na SAF com evento trombótico e demonstrou que pacientes em uso de varfarina em AI (RNI: 3-4) apresentaram mais eventos trombóticos (embora cerca de 40% desse grupo estivesse “subtratado”) e hemorragias menores. Essa conclusão confere evidências de utilidade para a prática clínica, no sentido de que, nos indivíduos com SAF e predominância de eventos venosos, o uso de anticoagulação em MI (RNI: 2,0-3,0) está mais indicado. Por outro lado, tal evidência ainda não pode ser estendida aos pacientes com eventos arteriais, pela limitada representação dessa amostra de sujeitos nos dois estudos clínicos incluídos nesta meta-análise. Sugerimos, portanto, a realização de ECR que envolva pacientes com SAF e predominância de trombose arterial.

Financiamento

JF Carvalho recebeu bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (300665/2009-1) e Federico Foundation.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157:47-58.
- Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1092-6.
- Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol*. 2005;80:225-39.
- Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*. 2003;168:1675-82.
- Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:230.
- Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome): 10 clinical topics. *Lupus*. 2010;19:343-6.
- Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North America*. 2001;27:633-42.
- Lourenço DM, Lopes LH, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68:353-6.
- Crowther M, Crowther MA. Intensity of warfarin coagulation in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:64-9.

10. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashita MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with the antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1487-95.
11. Del Papa N, Vaso N. Management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010;2:221-7.
12. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2009;33:92-8.
13. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:993-7.
14. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992;117:303-8.
15. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med.* 2002;162:1164-9.
16. Derksen RHWM, Groot Ph G, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:689-92.
17. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997;157:2101-8.
18. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:182-90.
19. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J, Nutescu E. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost.* 2006;96:137-41.
20. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006;295:1050-7.
21. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:287S-310S.
22. 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;42:1309-11.
23. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DC, 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;4:295-306.
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
25. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:377-84.
26. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.
27. Mantel N, Haenszel MW. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst.* 1959;22:719-48.
28. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
29. Mannocci A. The Mantel-Haenszel procedure. 50 years of the statistical method for confounders control. *Ital J Public Health.* 2009;6:338-40.
30. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
31. 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;3:848-53.
32. Girón-González JA, Del Río EG, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004;31:1560-7.
33. Ames PRJ, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005;93:694-9.
34. Riera R, Abreu MM, Ciconelli RM. Revisões sistemáticas e meta-análises na reumatologia. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46:8-11.
35. Atallah AN. Revisões sistemáticas da literatura e meta-análise. *Diagn Tratamento.* 1997;2:12-5.
36. Cervera R, Asherson RA. Antiphospholipid Syndrome. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin GE, editors. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 9-14.