



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Editorial

Anticoagulantes orais diretos na síndrome antifosfolípide



Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida caracterizada por trombozes e/ou perdas fetais associadas ou não à presença de plaquetopenia na vigência de anticorpos circulantes contra fosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e/ou anti-beta2-glicoproteína I). O tratamento crônico corrente dessa doença inclui o uso de agentes anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K. Existe boa resposta ao tratamento com anticoagulantes orais que visam prevenir novos eventos trombóticos; entretanto, são descritas taxas de retrombozes de 16% ao longo de 10 anos.¹ Nessa revisão, os autores verificaram uma elevada taxa de retrombose em triplo positivos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-beta2-glicoproteína I) (44% em 10 anos). Entretanto, tais medicações são associadas a interações medicamentosas diversas e são muito influenciadas pela vitamina K da dieta.² Existe a necessidade de ajustes e controles de manutenção, baseados no tempo de protrombina (pelo controle do índice internacional de normatização [INR]), feitos de maneira periódica ao longo da vida do paciente, que reduzem a adesão terapêutica dos pacientes. Além disso, o anticoagulante lúpico em alguns casos pode alterar o tempo de protrombina e comprometer a monitoração. Outra desvantagem é a redução das proteínas C e S, anticoagulantes naturais, com possível incremento do risco de trombose na fase aguda da anticoagulação.³

Nesse sentido, uma nova classe de drogas anticoagulantes orais surgiu (anticoagulantes orais diretos) e com a vantagem de que não necessitam de controle laboratorial e sofrem pouquíssima influência da alimentação e de outros medicamentos. Alguns exemplos de tais medicamentos são dabigatrana, que é um inibidor direto da trombina, e o rivaroxabana, apixabana e edoxabana, que inibem o fator Xa. Tais fármacos são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, para uso em episódios tromboembólicos venosos e fibrilação atrial em pacientes da população geral. Existem poucos relatos e estudos do uso

dessas medicações em pacientes com SAF. A **tabela 1** faz um resumo dos estudos com dabigatrana ou rivaroxabana em SAF.

Pode-se observar que na literatura há cerca de 85 casos de pacientes com SAF que fizeram uso dos novos anticoagulantes orais. A maioria são relatos de casos ou séries de casos, dois estudos retrospectivos e um estudo prospectivo. O tempo mediano de acompanhamento variou de 10 a 19 meses e a medicação mais usada foi rivaroxabana. A recorrência variou de 0 a 17%, incluindo vários eventos arteriais, quando se avaliam somente estudos que informaram o número de recorrências sobre o número de pacientes sob risco, acompanhados por algum período. A grande maioria dos pacientes incluídos em todos os estudos apresentava eventos arteriais prévios, ou múltiplas recorrências na vigência de antagonistas da vitamina K, ou pararam o uso de anticoagulante ou eram triplo positivos para anticorpos antifosfolípidos.⁴⁻⁹

Existem dois estudos prospectivos randomizados, um italiano (TRAPS) e um inglês (RAPS)³ que estão na fase de acompanhamento de pacientes com SAF nos quais há um braço que fornece varfarina e outro rivaroxabana.

Na atualidade, com base nos estudos que temos disponíveis até o momento e na opinião de *experts*, deve-se contraindicar o uso desses novos anticoagulantes orais em pacientes com tripla positividade dos anticorpos antifosfolípidos, em pacientes com passado de eventos arteriais e em eventos recorrentes. A opinião dos especialistas da área é que os antagonistas de vitamina K devem continuar a ser a base da anticoagulação em pacientes com SAF; os anticoagulantes orais diretos podem ser considerados no tratamento da SAF (primeiro evento venoso) se houver resistência, alergia ou efeito colateral associados à varfarina, mas não são indicados em caso de má adesão ou em caso de recorrência trombótica observada apesar de níveis terapêuticos de anticoagulação.¹⁰

Tabela 1 – Resumo das séries de casos e estudos prospectivo e retrospectivos do uso dos novos anticoagulantes orais em SAF

Autor, ano	N	SAF primário	Tipo de estudo	Seguimento	Arterial prévio	Triplo positivo	Anticoagulante	Recorrência
Noel et al., 2015 ⁵	26	12/26	Coorte retrospectiva	19 m	12/26	7/26	Rivaroxabana (n = 15), dabigatrana (n = 11)	1 (4%)
Sciascia et al., 2015 ⁶	35		Coorte prospectiva	10 m	0	ND	Rivaroxabana	0
Son et al., 2015 ⁷	12	8/12	Série de casos	12 m	2/12	5/12	Rivaroxabana	2 (17%), [2 LES, 1 arterial prévio, 1 descontinuou Rivaroxabana 6 d]
Schaefer et al., 2014 ⁸	3	2/3	Coorte retrospectiva	NA	2/3	1/3	Rivaroxabana (n = 2), dabigatrana (n = 1)	3 (100%)
Win et al., 2014 ⁹	3	3/3	Série de casos	NA	2/3	ND	Rivaroxabana	2 venosas, 1 arterial
Signorelli et al., 2015 ⁴	8	8/8	Série de casos	NA	2/8	3/8	Rivaroxabana	6 arteriais, 2 venosas

LES, lúpus eritematoso sistêmico; NA, não aplicável; ND, não determinado.

Financiamento

Carvalho JF recebeu bolsas da Federico Foundation e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 300665/2009-1); Levy RA recebeu bolsa da Federico Foundation; Levy RA e DC Andrade são membros do APS Action.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, Andreoli L, Khamashta M, Tincani A. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev*. 2012;11:577-80.
- Silva FF, Carvalho JF. Intensity of anticoagulation in the treatment of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a meta-analysis. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:159-66.
- Cohen H, Doré CJ, Clawson S, Hunt BJ, Isenberg D, Khamashta M, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24:1087-94.
- Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2015;35:801-5.
- Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14:680-5.
- Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:476-7.
- Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: a serie of 12 cases. *Thromb Res*. 2015;135:1035-6.
- Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014;112:947-50.
- Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014;89:1017.
- Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:685-96.

Jozeílio Freire de Carvalho^{a,*},

Daniele Castro Oliveira de Andrade^b e Roger A. Levy^c

^a Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, BA, Brasil

^b Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Divisão de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

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

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.008>

On-line em 19 de setembro de 2016