

Comentário ao artigo :

Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Gretchen Heizer, M.S., Ronald Aronson, M.D., Amit N. Vora, M.D., M.P.H., Tyler Massaro, Ph.D., Roxana Mehran, M.D., Shaun G. Goodman, M.D., Stephan Windecker, M.D., Harald Darius, M.D., Jia Li, Ph.D., Oleg Averkov, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Otavio Berwanger, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Ziad Hijazi, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Peter Sinnaeve, M.D., Ph.D., Robert F. Storey, M.D., Holger Thiele, M.D., Dragos Vinereanu, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, M.D., and John H. Alexander, M.D., M.H.S.,

Realizado por: João Português

Introdução

A coexistência de doença coronária e da fibrilhação auricular (FA) é frequente: cerca de 5-8% dos pacientes que vão ser submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) têm FA e aproximadamente 20% dos doentes com FA terão enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou serão submetidos a ICP.

A terapêutica anti-agregante é um dos pilares do tratamento da doença coronária e a combinação de dois antiagregantes diminui a incidência de EAM e de trombose intra-stent. Por outro lado, a hipocoagulação (e não a antiagregação) provou ser fundamental na prevenção de eventos cardioembólicos na FA, principalmente do acidente vascular cerebral isquémico. A utilização de hipocoagulantes orais directos (DOAC) permitiu uma diminuição dos eventos hemorrágicos, sem um compromisso da eficácia do ponto de vista embólico.

Nos indivíduos com FA que apresentam EAM ou que são submetidos a ICP foi, durante muito tempo, preconizada terapêutica tripla com dois antiagregantes e hipocoagulação com antagonista da vitamina K (AVK), o que acarreta um risco de hemorrágico alto com impacto na morbi-mortalidade.

Estudos randomizados prévios, realizados no contexto de pós-PCI (por EAM ou PCI electiva), avaliaram a diminuição da carga hemorrágica através da omissão de um antiagregante (terapêutica dupla) ou da substituição do AVK por um DOAC.

No WOEST¹ (n=573) foi comparada a terapêutica tripla com AVK à terapêutica dupla (com clopidogrel + AVK), verificando-se menos eventos hemorrágicos no grupo com terapêutica dupla sem aumento significativo dos eventos trombóticos.

O PIONEER AF-PCI² (n= 2124) comparou três estratégias: terapêutica tripla com AVK, terapêutica tripla com uma dose baixa de rivaroxabano (2.5mg) e terapêutica dupla com antiagregação simples e rivaroxabano 15mg. Os grupos tratados com rivaroxabano apresentaram menor incidência de eventos hemorrágicos do que o grupo de terapêutica tripla convencional, também sem aumento significativo dos eventos trombóticos.

O REDUAL-PCI³ (n= 2725) comparou a terapêutica tripla com AVK à terapêutica dupla com Dabigatrano 110mg ou 150mg, verificando-se menor incidência de eventos hemorrágicos nos grupos com Dabigatrano, também sem aumento significativo dos eventos trombóticos.

Dado o seu desenho, estes estudos não permitem destrinçar se a redução dos eventos hemorrágicos se deve à omissão de um antiagregante ou se à utilização de um DOAC em vez de um AVK. Além disso, devido à baixa incidência de eventos isquémicos coronários encontrada, não se podem tirar conclusões definitivas quanto à eficácia destes esquemas terapêuticos.

AUGUSTUS

O estudo AUGUSTUS teve como objectivo comparar a terapêutica antitrombótica nos doentes com FA no pós-ICP (electivo ou por EAM) e também nos doentes com EAM tratados sem ICP, definindo como *outcome* primário os eventos hemorrágicos (major ou clinicamente relevantes) e um *outcomes* secundários compostos de morte/hospitalização e de morte/eventos isquémicos.

Foi adoptado um desenho de estudo factorial dois por dois, em que os doentes foram randomizados para terapêutica com apixabano ou AVK (sem ocultação) e, simultaneamente, para terapêutica com AAS ou placebo (com ocultação), perfazendo um total de 4 grupos (**figura 1**). Todos os doentes foram medicados com inibidor da P2Y₁₂, que na sua grande maioria foi o clopidogrel (~93%).

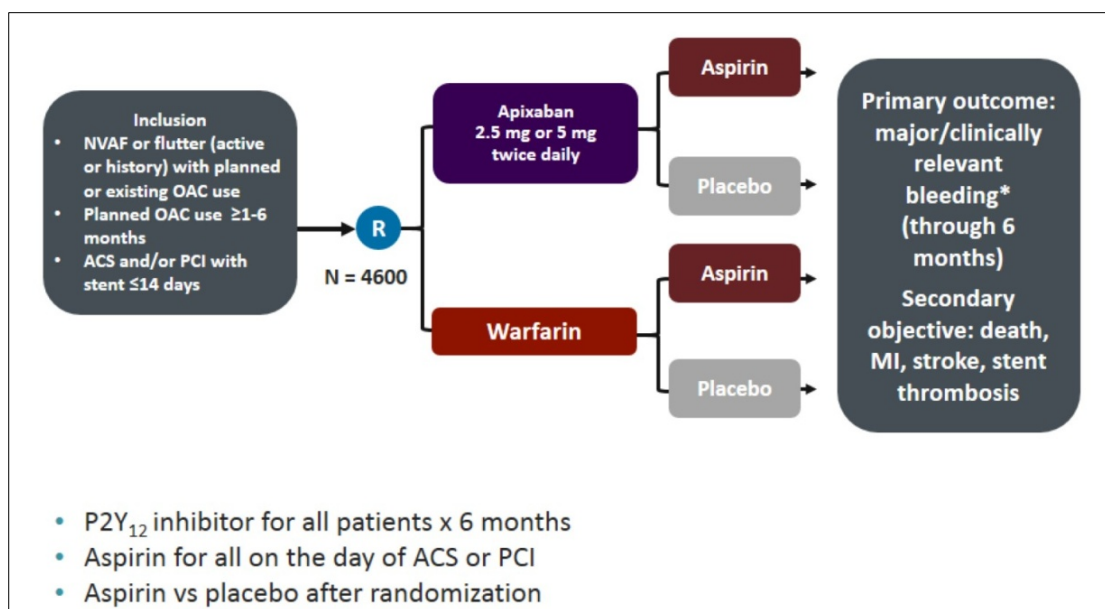


Figura 1 – Desenho de estudo (adaptado de https://www.medscape.org/viewarticle/884772_2)

Foram incluídos 4614 doentes em 492 centros de 33 países (9 deles em Portugal), com uma idade média de 70.7 anos e na sua maioria do género masculino (71%). A inclusão foi feita em média ao 6º dia após o evento (ICP/EAM) e o seguimento foi feito durante 6 meses. A maioria dos doentes foi incluída após realização de ICP no contexto de EAM (37.3%) ou realizada de forma electiva (38.8%), e cerca de um quarto dos doentes por EAM tratado conservadoramente (23.9%).

Nos doentes tratados com apixabano houve menor incidência de hemorragias (10.5% vs 14.7%), com um NNT (*number needed to treat*) estimado de 24. O *outcome* composto de morte e hospitalização foi também inferior nos doentes com apixabano (à custa de menos hospitalizações) quando comparado com o grupo de AVK, sem diferenças em relação aos eventos isquémicos.

O tratamento com AAS levou a aumento da hemorragia em relação ao placebo (16.1% vs 9.0%), com um NNH (*number needed to harm*) para a AAS de 14. Não se verificaram diferenças em relação ao *outcome* de morte e hospitalização.

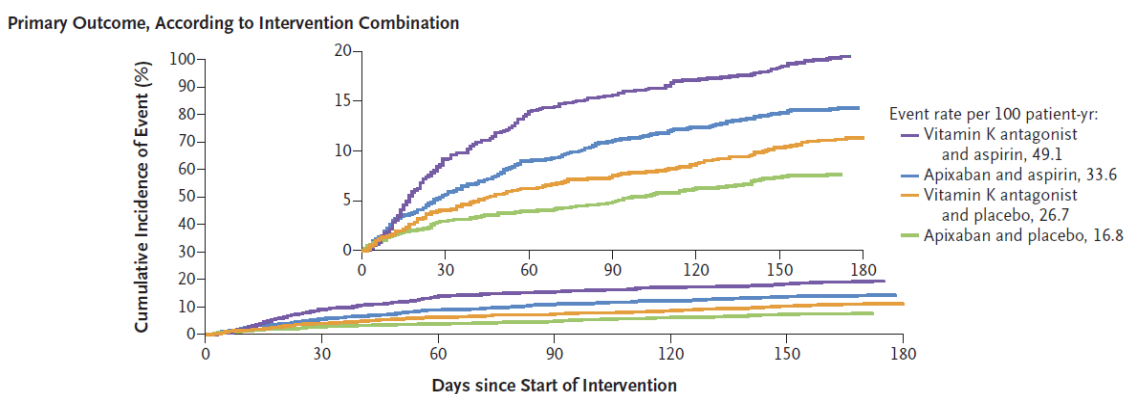


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier relativas ao *outcome* primário de hemorragia nos 4 grupos

Relativamente aos eventos isquémicos verificou-se um maior número (estatisticamente não significativo) de EAM (3.6% vs 2.9%), trombose de *stent* (0.9% vs 0.5%) e revascularização urgente (2.0% vs 1.6%) nos doentes com placebo em relação aos que tomaram AAS. A ausência de significado estatístico pode apenas dever-se ao facto de a amostra não ter tamanho suficiente para detectar pequenas diferenças dada a baixa taxa de eventos isquémicos coronários.

A principal limitação deste estudo é, por isso, o facto do tamanho da amostra não permitir uma conclusão definitiva em relação à eficácia da terapêutica sem AAS na prevenção de eventos isquémicos coronários, o que também se verificou nos estudos prévios que avaliaram o uso de DOACs no contexto de FA e ICP.^{2,3} Apesar disso, o pequeno risco trombótico que poderá (eventualmente) acarretar a omissão da AAS terá de ser contrabalançado com a redução expressiva do risco hemorrágico e com impacto na hospitalizações/mortalidade como se verificou pelo NNH relativamente baixo, mais expressivo até do que o NNT do apixabano em relação ao AVK. Na aplicação clínica destes resultados

deverá ser considerado também o facto de os doentes serem incluídos em média uma semana após o evento índice (ICP/EAM), o que significa que nos primeiros dias, em que o risco trombótico é maior, todos terão feito terapêutica tripla.

Conclusões

O Estudo AUGUSTUS foi o primeiro a avaliar o impacto da utilização de DOAC em *full-dose* vs AVK, em terapêutica tripla, bem como a avaliá-lo no contexto de EAM tratado sem ICP. Tendo em conta estes resultados, nos doentes com necessidade de terapêutica tripla por FA e ICP ou EAM, a terapêutica com DOAC acarreta um risco hemorrágico menor do que com AVK, sem aumento de eventos isquémicos e deve, por isso, ser a primeira opção.

A terapêutica dupla permite uma redução expressiva dos eventos hemorrágicos com impacto clínico. Apesar de permanecerem algumas dúvidas relativamente à eventual maior incidência de eventos isquémicos com este esquema, a omissão de AAS (após a primeira semana) será provavelmente o esquema de eleição na maioria dos doentes.

Referências

1. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
2. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
3. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.