

NOVA ABORDAGEM DE PROTEÇÃO VASCULAR NO PACIENTE COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

AUTORES

MARIANO, Aline Manoel dos Santos

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

ATIQUE, Sthefano Gabriel

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Sabe-se que pacientes com doença arterial periférica possuem risco aumentado de complicações, como morbidade e mortalidade cardiovascular, sendo reduzidas pelo uso de antiplaquetários.

Esse foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, no qual foram recrutados pacientes com história de doença arterial periférica de extremidades inferiores, de artérias carótidas ou com doença arterial coronariana com índice tornozelo-braquial inferior a 0,9. Após um período experimental de 30 dias, os pacientes foram aleatoriamente designados a receberem rivaroxabana (2,5 mg duas vezes ao dia) mais aspirina (100 mg uma vez ao dia), rivaroxabana isolada (2,5 mg duas vezes ao dia com aspirina placebo uma vez ao dia) ou aspirina isolada (100 mg uma vez ao dia com rivaroxabana placebo duas vezes ao dia).

A rivaroxabana em baixa dose administrada duas vezes ao dia em associação com a aspirina uma vez ao dia, reduziu os principais efeitos adversos cardiovasculares e nos membros em comparação com a aspirina isoladamente. Embora essa combinação tenha aumentado o risco de sangramento, esse sangramento não foi considerado fatal ou crítico.

PALAVRAS - CHAVE

Rivaroxabana; Aspirina; Doença arterial periférica

.ABSTRACT

It is known that patients with peripheral arterial disease have an increased risk of complications, such as cardiovascular morbidity and mortality, being reduced by the use of antiplatelet agents.

This was a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, in which patients with a history of peripheral arterial disease of the lower extremities, carotid arteries or coronary artery disease with an ankle-brachial index below 0.9 were recruited. After a 30-day trial period, patients were randomly assigned to receive rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin (100 mg once daily), rivaroxaban alone (2.5 mg twice daily with aspirin placebo once daily) or aspirin alone (100 mg once daily with placebo rivaroxaban twice daily).

Low-dose rivaroxaban administered twice daily in combination with aspirin once daily reduced the main adverse cardiovascular and limb effects compared to aspirin alone. Although this combination increased the risk of bleeding, this bleeding was not considered fatal or critical.

1. INTRODUÇÃO

Pacientes com doença arterial periférica apresentam alto risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares e outros eventos importantes em membros, como isquemia e amputação. Para reduzir essas complicações, recomenda-se cessação do tabagismo, prática de atividades físicas e uso de medicamentos, como estatina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antiplaquetários. A base do tratamento para pacientes com doença arterial periférica inclui o uso de um único agente antiplaquetário diariamente.

Sabe-se que os medicamentos anticoagulantes não demonstraram superioridade em relação aos antiplaquetários no tratamento dessas complicações, visto que aumentam o risco de sangramento, incluindo hemorragia intracraniana. Em relação a terapia antiplaquetária, o ticagrelor não foi superior ao clopidogrel e a terapia dupla não foi superior à terapia única na redução dos eventos cardiovasculares e eventos relacionados aos membros.

O vorapaxar, um modulador do receptor de plaquetas, não reduziu eventos cardiovasculares maiores, porém reduziu de forma significativa a isquemia do membro, além de aumentar o sangramento moderado e grave. O estudo ATLAS-2 mostrou que a rivaroxabana, um inibidor do fator Xa, em dose baixa (2,5 mg duas vezes ao dia) utilizada juntamente com a terapia antiplaquetária dupla, reduziu efeitos cardiovasculares maiores em pacientes com síndromes coronarianas agudas; porém, a rivaroxabana isolada (5 mg duas vezes ao dia), aumentou os sangramentos maiores, intracranianos e fatais.

O estudo COMPASS foi realizado para identificar se uma dose baixa de rivaroxabana administrada duas vezes ao dia, com ou sem a aspirina, era mais eficaz do que a utilização da aspirina isolada para a redução de eventos cardiovasculares maiores e eventos nos membros em pacientes com doença arterial periférica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado uma análise do Estudo COMPASS sobre a nova opção de tratamento para pacientes com doença vascular periférica.

O COMPASS foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Nele comparou-se a rivaroxabana em baixa dose em associação com aspirina, rivaroxabana isolada e aspirina isolada na

prevenção de eventos cardiovasculares maiores e eventos nos membros, como isquemia e amputação, em pacientes com doença arterial periférica que estavam recebendo outras terapias. Os pacientes foram matriculados em 33 países, em 6 continentes.

Os fatores de inclusão no estudo, foram a presença de pelo menos um dos seguintes: cirurgia de revascularização aorto-femoral; cirurgia de revascularização do membro; angioplastia transluminal percutânea; revascularização das artérias ilíacas ou infrainguinais; amputação de membro ou pé devido a doença arterial vascular; claudicação intermitente e um ou mais índice tornozelo-braquial (ITB) inferior a 0,9; estenose de artéria periférica documentada por angiografia ou ultrassom duplex; revascularização da carótida ou estenose da artéria carótida assintomática de pelo menos 50% diagnosticada por angiografia ou ultrassom duplex. Foram excluídos do estudo pacientes com necessidade de terapia antiplaquetária dupla, outra terapia antiplaquetária sem aspirina, terapia anticoagulante oral, fortes inibidores ou indutores do CYP3A4 e necessidade de outros medicamentos com interação conhecida com rivaroxabana. Além disso, pacientes com alto risco de sangramento, acidente vascular cerebral há 1 mês, história de AVC hemorrágico ou lacunar, insuficiência cardíaca grave (com uma fração de ejeção de menos de 30%) e taxa de filtração glomerular de menos de 15ml/min também foram excluídos do estudo.

Após a seleção dos pacientes, esses passaram por uma fase inicial de 30 dias, na qual receberam rivaroxabana placebo duas vezes ao dia e aspirina 100mg uma vez ao dia. Após essa fase, os pacientes que aderiram ao tratamento e não tiveram efeitos adversos, foram aleatoriamente designados para receber: rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia com aspirina 100 mg uma vez ao dia, rivaroxabana 5 mg duas vezes ao dia com aspirina placebo uma vez ao dia e aspirina 100 mg uma vez ao dia com rivaroxabana placebo duas vezes ao dia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tamanho da amostra original planejada para o estudo COMPASS era de 19.500 pacientes, dos quais 5.000 deveriam apresentar doença arterial periférica. Entre 12 de março de 2013 e 10 de maio de 2016, 27.395 pacientes foram inscritos no estudo, sendo 7.470 com doença arterial periférica. Dos 7.470, 6.048 apresentavam doença arterial periférica sintomática, incluindo 4.129 (55%) com doença de extremidades inferiores e 1.919 (26%) com revascularização carotídea prévia ou estenose carotídea de pelo menos 50%. Os outros 1.422 pacientes apresentavam doença arterial periférica assintomática. Dos 7.70 pacientes, 7.457 (>99%) tiveram acompanhamento completo, com uma duração média de 21 meses.

As características das pessoas com doença arterial periférica, foram bem equilibradas nos três grupos de tratamento, com uma idade média de 67,8 anos, 5.361 (72%) homens, 5.496 (74%) fumantes ou ex-fumantes e 4.096 (66%) também apresentavam doença arterial coronariana.

Complicações cardiovasculares na doença arterial periférica, como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral ocorreram em 126 (5%) de 2.492 pacientes que receberam rivaroxabana em dose baixa associada a aspirina e em 174 (7%) de 2.504 pacientes que receberam aspirina isoladamente. Sendo assim, baixa dose de rivaroxabana associada a aspirina foi superior à aspirina isolada. Em contrapartida, o grupo que recebeu rivaroxabana isolada não foi superior à aspirina isolada. O resultado combinado de complicações cardiovasculares e complicações de membros foi menos frequente no grupo de rivaroxabana em dose baixa mais aspirina do que no grupo de aspirina isolada, mas semelhante entre os grupos de rivaroxabana isolada e aspirina isolada.

Em relação ao sangramento, houve um aumento no grupo de rivaroxabana em dose baixa mais aspirina em comparação com o grupo de aspirina isolada e também no grupo de rivaroxabana isolada em comparação com o grupo de aspirina isolada. O local mais comum de sangramento para todos os grupos foi gastrointestinal e nenhuma diferença no sangramento fatal, hemorragias intracranianas e sangramento de órgãos críticos foi observada entre os três diferentes grupos de tratamento.

Pacientes inscritos no estudo COMPASS que receberam rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada a aspirina 100 mg uma vez ao dia obtiveram uma queda de 28% em eventos cardiovasculares maiores, 46% em eventos adversos nos membros e 31% no conjunto dos principais eventos cardiovasculares e de membros, em comparação com os indivíduos que receberam aspirina isoladamente (tabela 1). O uso de rivaroxabana 5 mg duas vezes ao dia, quando comparada com a aspirina isolada, não diminuiu significativamente os eventos cardiovasculares maiores mas diminuiu os eventos dos membros e aumento o sangramento.

Sabe-se que pacientes com doença arterial periférica apresentam um risco aumentado de eventos aterotrombóticos disseminados. Encontrar terapias antitrombóticas eficazes e seguras com o objetivo de reduzir as principais complicações e com um perfil de sangramento aceitável tem sido um desafio, visto que poucos estudos de grande porte foram realizados. Antes do COMPASS as medicações mais promissoras foram o clopidogrel (que se mostrou superior a aspirina na prevenção de eventos cardíacos maiores, porém sua ação no membro não estava clara) e o vorapaxar (foi demonstrado uma redução na isquemia aguda do membro e na revascularização periférica).

Eventos adversos	Aspirina isolada (n=2504)	Rivaroxabana em baixas doses mais aspirina (n=2474)	Redução de eventos adversos
Morte CVV AVC IAM	174	126	28%
Isquemia arterial aguda	34	19	44%
Grande amputação	17	5	70%
Eventos adversos em membros	56	30	46%

Tabela 1: eficácia da rivaroxabana mais aspirina em relação a aspirina isolada em pacientes com doença arterial periférica

4. CONCLUSÃO

A combinação de rivaroxabana mais aspirina reduziu de forma significativa eventos cardiovasculares maiores e os principais eventos adversos nos membros (que incluem, isquemia aguda e crônica, levando a intervenções nas artérias periféricas, como revascularização e amputação) foram reduzidos quase pela metade quando comparado com a aspirina isolada. Este é um achado importante, visto que a amputação está associada a um risco de mortalidade de 50% no ano.

No estudo COMPASS, embora um sangramento maior tenha sido observado nos dois grupos que utilizaram rivaroxabana quando comparada com a aspirina isolada, não houve excesso de sangramento em órgãos fatais ou críticos, sendo que a maioria foi sangramento gastrointestinal, o que raramente deixa sequelas permanentes.

Conclui-se que o uso de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada a aspirina 100 mg uma vez ao dia, quando comparado com a aspirina isolada, foi mais eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares e nos membros. Essa combinação representa um importante avanço no manejo de pacientes com doença arterial periférica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–206.

Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304: 1350–57.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/ANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Circulation* 2011; 124: 489–532.

Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e726–79.

Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (suppl): e669S–90S.

European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.

Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–27.

The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346–51.

Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.

Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 192–201.

Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2°P-TIMI 50. *Circulation* 2013; 127: 1522–29.

Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–75.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.

Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017; 33:1027–35.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; published online Aug 27. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.

Hirsch AT, Van't Hof JR, Bonaca M. The conundrum of ALI and systemic embolic events: seeing our way to improved vascular health. *Vasc Med* 2016; 21: 535–38.

Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) initiative. *Circulation* 2017; 135: 2534–55.

Subherwal S, Patel MR, Chiswell K, et al. Clinical trials in peripheral vascular disease: pipeline and trial designs: an evaluation of the ClinicalTrials.gov database. *Circulation* 2014; 130: 1812–19.

Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909–19.

Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2719–28.

CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 329–39.

Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124: 17–23.

Berger JS, Ladap JA, Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2293–300.

Stern JR, Wong CK, Yerovinkina M, et al. A meta-analysis of long-term mortality and associated risk factors following lower extremity amputation. *Ann Vasc Surg* 2017; 42: 322–27.

Swaminathan A, Vemulapalli S, Patel MR, Jones WS. Lower extremity amputation in peripheral artery disease: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 417–24.

Connolly SJ, Eikelboom W, Fox K, et al. Rivaroxaban in stable coronary disease. *Lancet* 2017; published online Nov 10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3).

Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17–24.