

Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. Steinberg, BA et al. *Circulation* 2013;128 (7):721-728.

Sérgio Tavares Montenegro (PE)

ROCAPE – UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO; Procárdio – Realcor – Real Hospital Português

Fundamento

Esse estudo avalia o benefício do uso da terapia antiplaquetária (aspirina-AAS) associado à anticoagulação em pacientes com FA (FA) que é a arritmia mais comum nos Estados Unidos, e que aumenta bastante o risco de AVC. Na FA o uso de anticoagulante oral (ACO) é a base do tratamento dos pacientes que tem risco de desenvolver AVC. Porém, muitos desses pacientes também têm a doença cardiovascular aterosclerótica e precisam ser tratados com terapia antiplaquetária. No entanto, o benefício do uso da terapia antiplaquetária associado à anticoagulação em pacientes com FA não está definida. As diretrizes europeias recomendam o uso de terapia mais agressiva antiplaquetária associada à ACO durante curtos períodos de tempo em pacientes de baixo risco de sangramento, já as diretrizes americanas são mais reservadas.

Esse estudo relata que, até o momento, se tem poucos dados para definir os riscos/benefícios do uso concomitante de terapia antiplaquetária com o ACO em pacientes com FA, nos Estados Unidos.

Para responder a estas perguntas importantes, foram utilizados dados do Registro ORBIT-AF para investigar o uso atual da aspirina, em associação a ACO nos pacientes com FA e os resultados clínicos associados.

Métodos

O registro ORBIT-AF é um estudo observacional com pacientes ambulatoriais com FA. Foram elegíveis para o registro os pacientes com FA comprovada, idade ≥ 18 anos, serem capazes de fornecer o consentimento informado e terem acompanhamento, pelo menos a cada 6 meses. Aqueles com causas reversíveis de FA (doenças da tireóide, FA pós-operatório) ou pacientes com uma expectativa de vida < 6 meses foram excluídos.

Esta população foi estratificada para o uso do AAS: um grupo usou ACO isolada e outro utilizou a terapêutica dupla com ACO + AAS. As características basais, estado AF, acidente vascular cerebral, hemorragia, perfil de risco e história vascular foram comparados entre os grupos. Foi calculado o escore de risco para acidente vascular cerebral e risco de hemorragia, incluindo o CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, Anticoagulação e Fatores de Risco na Fibrilação Atrial.

Os objetivos avaliados foram morte, primeira hospitalização, eventos hemorrágicos (sangramento maior classificado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia e hemorragia menor), e eventos isquêmicos (infarto do miocárdio, revascularização, acidente vascular cerebral ou embolia periférica, e ataque isquêmico transitório).

Resultados

O registro ORBIT-AF incluiu 10.126 pacientes em 176 centros de 29 de junho de 2010, até 29 de agosto de 2011. Foram excluídos os pacientes que não estavam em uso de ACO e os que usavam outros esquemas antiplaquetários. Assim a população do estudo foi de 7.347 pacientes de 174 centros. Mais de um terço da população do estudo (35%, $n = 2543$) receberam terapia AAS+ACO. A dosagem de AAS foi: 81 mg ($n = 2251$ de 2543, 88,5%), 162 mg ($n = 12$, de 2543, 0,5%), 325 mg ($n = 272$, de 2543, 10,7%), e outras doses ($n = 8$ de 2543, 0,3%).

O uso de dabigatran foi de 6,9% no grupo apenas ACO ($n = 332$, de 4804) e de 6,0% no grupo de AAS+ACO ($n = 153$, de 2543).

Aos 6 meses de seguimento, o uso da medicação permanecia estável, com 89% dos pacientes em ACO isolado e 81% dos pacientes em ACO+AAS. Hemorragia grave e taxas de hospitalização foram significativamente maiores no grupo ACO + AAS. Ocorreram 6 eventos de hemorragia intracraniana no grupo ACO isolado e 10 no grupo ACO+AAS (0,14% vs

Artigo Comentado

0,43%, $P = 0,02$). Após o ajuste para as características basais, sangramento maior (hazard ratio, 1,53; IC, 1,20-1,96 95%) e internação por sangramento (hazard ratio, 1,52; CI, 1,17-1,97 95%) foram mais prováveis em pacientes que receberam ACO + AAS (em comparação com ACO isolada). As taxas de eventos isquêmicos foram baixas em ambos os grupos, IM ocorreu em 16 pacientes (0,38%) no grupo ACO contra 11 pacientes em ACO + AAS (0,48%), revascularização miocárdica em 28 (0,66%) contra 31 (1,35%), acidente vascular cerebral embólico ou não em 18 (0,42%) versus 15 (0,65%) e ataque isquêmico transitório em 7 (0,17%) e 3 (0,13%).

Discussão

Dos 7.347 pacientes com FA tomando terapia ACO, os autores descobriram que 35% também eram tratados com AAS. Embora aqueles que receberam terapia concomitante com AAS eram mais propensos a ter doença cardiovascular prévia, mais de um terço dos que usavam AAS não tinha nenhuma história de doença aterosclerótica. Além disso, pacientes em terapia combinada ACO+AAS tiveram taxas ajustadas significativamente maiores de eventos clínicos adversos, particularmente por eventos hemorrágicos.

Recentemente, a terapia com AAS para a prevenção primária de eventos cardiovasculares tem sido questionada porque os riscos parecem superiores aos benefícios em várias populações. Está definido que a terapia antiplaquetária aumenta o risco de hemorragia em pacientes com ou sem ACO. Este estudo também aponta a falta de definição a respeito de quem está sendo tratado com ACO + AAS contra ACO isolado. Quase 40% dos pacientes no grupo ACO + AAS faltava uma indicação convincente para o uso de AAS (doença aterosclerótica manifesta), enquanto que 37% dos pacientes em ACO tinham doença vascular anterior. Parece que o risco de sangramento não está sendo considerado na decisão de usar concomitantemente ACO+AAS.

O uso de terapia antiplaquetária para prevenção secundária em pacientes com história de doença cardiovascular tem sido demonstrado e continua a ser uma recomendação do American College of Cardiology/American Heart Association. No entanto, seu uso em pacientes com FA, que também são tratados com ACO é menos clara e não é avaliada por estudos randomizados. Pacientes com FA e doença arterial coronariana têm um risco aumentado de eventos adversos, incluindo a mortalidade, em comparação com pacientes com doença arterial coronária sem FA. No entanto, aqueles em ACO têm um baixo risco de infarto do miocárdio em recentes estudos randomizados (0,5% - 1,1%) Além disso, vários

estudos em pacientes sem FA demonstraram eficácia igual ou superior de ACO contra AAS para a prevenção secundária de eventos isquêmicos em pacientes com IM. Por fim, os dados preliminares do único estudo randomizado comparando terapia dupla (ACO + clopidogrel) versus terapia tripla (ACO e AAS e clopidogrel) em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea demonstrou uma redução significativa nos eventos hemorrágicos no grupo da terapia dupla.

Limitações do Estudo

São consideradas limitações deste estudo: observações de um estudo prospectivo, registro nacional, distribuição aleatória e o baixo número de eventos. Apresenta ainda viés residual e de memória.

Conclusões

Pacientes com FA tratados com ACO são também frequentemente tratados com AAS, mesmo quando eles não têm uma indicação clara para isso. Além disso, os pacientes com FA e doença cardiovascular conhecida são frequentemente tratados com ACO isolada.

O uso de ACO + AAS foi independentemente associado com um aumento significativo do risco de sangramento em comparação com o uso de ACO isolada. A estratégia antitrombótica ótima para pacientes com FA permanece obscura. No entanto, os autores afirmam que estudos clínicos prospectivos comparando os diversos regimes terapêuticos são necessários para avaliar definitivamente o benefício ou dano de tais estratégias. Nesse ínterim, os médicos precisam avaliar cuidadosamente se os potenciais benefícios da adição de AAS supera o risco nos pacientes com FA em ACO. No momento, as estratificações que calculam o risco de isquemia e risco de hemorragia podem ajudar a guiar a terapia antiplaquetária concomitante.

Comentários

Como o uso de antiplaquetários associados a anticoagulantes são cada vez mais frequentes na prática do cardiologista e ainda temos muito pouca informação sobre os riscos e benefícios desta terapia, este estudo levanta esta questão abordando vários aspectos deste problema. Sabemos que nos pacientes com FA, cerca de 35% têm doença aterosclerótica associada e 10% apresentam síndrome coronariana aguda ou foram submetidos a implante de stent. Para esses pacientes, as diretrizes são dúbias, as americanas¹ recomendam varfarina e clopidogrel, enquanto as diretrizes europeias² sugerem uma combinação tripla de varfarina, aspirina e clopidogrel por

períodos de até 12 meses, ambos com nível de evidência C.

Alguns autores sugerem que: o mais importante para a manutenção da permeabilidade do stent coronário é o clopidogrel e que a adição de aspirina ao regime do anticoagulante crônico contribui para mais riscos do que benefícios.

A Diretriz do American College publicada no *Chest Physicians*³ sugere uma abordagem diferente para os primeiros 12 meses após a colocação do stent intracoronário com base no risco de acidente vascular cerebral e do tipo de stent, que vai desde a terapia antiplaquetária dupla para pacientes com FA de baixo e intermediário risco de AVC até antagonista da vitamina K e dupla terapia antiplaquetária (primeiro 1-6 meses) ou simples (clopidogrel ou aspirina para até 12 meses).

A atual prática de usar aspirina ou ACO + AAS em pacientes com FA com doença vascular aterotrombótica

estável, largamente prescrito pelos cardiologistas pode não ser adequada, devido a falta de estudos randomizados neste cenário clínico específico e fracas evidências nas diretrizes.

Atualmente devemos considerar novos elementos neste cenário⁴ :

1 - A chegada de três novos ACOs, dabigatrano, apixaban, e rivaroxabana, com um perfil de risco/benefício melhor em comparação com a varfarina.

2 – Os dois novos bloqueadores do P2Y12, prasugrel e ticagrelor, com um perfil de risco/benefício melhor em comparação com o clopidogrel.

3 - A evolução de stents farmacológicos com um menor risco de trombose, a perspectiva de stents reabsorvíveis.

Talvez com a incorporação dos novos medicamentos e novas tecnologias possamos tratar os nossos pacientes com maior benefício e menor risco.

Referências

1. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123: e269–e367.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369–2429.
3. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl): e531S–e575S.
4. Patrono, C, Andreotti F. Antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation and atherothrombotic vascular disease: striking the right balance between efficacy and safety. *Circulation*. 2013;128 (7): 684-686.