

RIVAROXABANA COM OU SEM ASPIRINA EM DOENÇA CARDIOVASCULAR ESTÁVEL - ESTUDO COMPASS

RIVAROXABAN WITH OR WITHOUT ASPIRIN IN STABLE CARDIOVASCULAR DISEASE - COMPASS TRIAL

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa¹, Fernanda Perin Maia da Silva¹, Mauricio de Carvalho¹

RESUMO

Neste Journal Club discute-se o estudo COMPASS, que avaliou a eficácia e a segurança de Rivaroxabana para a prevenção de eventos cardíacos adversos como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com doença arterial coronária ou doença arterial periférica. Quando comparada ao AAS isoladamente, a combinação de baixa dose de Rivaroxabana (2,5 mg, duas vezes ao dia) com 100 mg de AAS foi associada à redução nos eventos isquêmicos e na mortalidade, sem aumentar significativamente a taxa de sangramentos graves.

Descritores: Doença cardiovascular. Mortalidade cardiovascular. Prevenção secundária.

ABSTRACT

In this Journal Club we discuss the COMPASS study, which evaluated the efficacy and safety of Rivaroxaban for the prevention of serious adverse cardiac events including cardiovascular death, acute myocardial infarction (IAM) and stroke in patients with coronary artery disease or peripheral artery disease. When compared to ASA alone, the combination of low-dose Rivaroxaban (2,5 mg twice daily) with 100 mg daily ASA was associated with a reduction in ischemic events and mortality, without significantly increasing the rate of severe bleeding.

Keywords: Cardiovascular disease. Cardiovascular mortality. Secondary prevention.

1 - Residentes de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2 - Chefe do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa - anabcosta@me.com

Rua General Carneiro, 181, 11^o andar - Alto da Glória, Curitiba, Paraná, Brasil - CEP 80060-900

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo. A OMS divulgou um total de 56,4 milhões de mortes em 2015, sendo 26,6% por doença cardiovascular representadas principalmente pela doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE). As estimativas brasileiras confirmam essa estatística, com as doenças cardiovasculares sendo responsáveis por quase 30% das mortes no país. Estima-se que a cada 2 minutos morre um brasileiro por DCV.

Apesar das diversas estratégias para prevenção secundária de DCV, a incidência de eventos recorrentes ainda está em torno de 5-10%/ano. Dentre as drogas utilizadas na prevenção secundária, o AAS se mostrou bastante efetivo, mostrando uma diminuição de 19% de eventos tardios e redução de 9% na mortalidade, quando comparado ao uso de placebo. No entanto, novas drogas e/ou combinações delas vêm sendo estudadas para aprimorar os resultados da prevenção secundária dos eventos cardiovasculares.

A Rivaroxabana (Xarelto®) é um inibidor direto do fator Xa da coagulação, preconizado para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) e AVE em pacientes com fibrilação atrial. Já no contexto de síndrome coronariana aguda, o uso de Xarelto® evidenciou redução de mortalidade às custas de maior risco de sangramento.

O estudo COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies), publicado no *New England Journal of Medicine* em agosto de 2017, foi desenhado para avaliar se o Xarelto®, combinado ou não ao AAS, seria mais efetivo que o uso isolado de AAS na prevenção da recorrência de eventos cardiovasculares mantendo aceitável segurança em pacientes com DCV estável.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo randomizado, multicêntrico, conduzido em 33 países, duplo-cego e duplo simulado, financiado pela indústria farmacêutica Bayer. Foram selecionados participantes com doença arterial coronariana e/ou doença arterial periférica (DAP), sendo que pacientes com menos de 65 anos deveriam ter doença avançada caracterizada por aterosclerose significativa documentada em ao menos dois leitos vasculares ou apresentar pelo menos dois destes fatores de risco: tabagismo, diabetes mellitus, taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73m², insuficiência cardíaca ou AVE isquêmico não lacunar há pelo menos 1 mês.

Os participantes elegíveis foram inicialmente submetidos a uma fase pré-tratamento durante a qual receberam placebo de Xarelto® e AAS 100 mg/dia com o objetivo de excluir pacientes não aderentes ou aqueles que apresentassem efeitos adversos. Após essa fase inicial, 27.395 indivíduos foram randomizados em três grupos: o primeiro grupo recebeu Xarelto® 2,5mg 2x/dia associado a AAS 100 mg/dia, o segundo grupo recebeu Xarelto® 5mg 2x/dia com placebo de AAS e o terceiro grupo, AAS 100 mg/dia com placebo de Xarelto® (AAS isolado).

RESULTADOS

Os três grupos foram homogêneos, sem diferenças de características clínicas estatisticamente significativas entre eles. A média de idade foi de 68,2 anos e 78% eram masculinos. 90% dos pacientes tinham DAC, 30% DAP e 21% insuficiência cardíaca associada.

O desfecho primário, representado por mortalidade cardiovascular, AVE ou IAM ocorreu em 4,1% dos pacientes do grupo Xarelto®+AAS, em 4,9% do grupo Xarelto® isolado e em 5,4% do grupo AAS isolado, demonstrando uma redução de 24% no risco relativo deste desfecho no grupo Xarelto®+AAS quando comparado ao AAS isolado ($p < 0,001$). Este achado determinou a interrupção precoce do estudo durante a primeira análise interina, devido à diferença consistente em favor do grupo da associação Xarelto®+AAS, conforme ilustrado na Figura 1.

O grupo de pacientes que recebeu Xarelto® associado à AAS também teve redução significativa de risco nos outros desfechos secundários, os quais compreendiam: 1) AVE isquêmico, IAM, oclusão arterial periférica aguda ou morte por DAC; 2) AVE isquêmico, IAM, oclusão arterial periférica aguda ou morte por DCV; e 3) Morte por qualquer causa.

A avaliação da segurança foi feita baseada num critério modificado de sangramento maior da ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). O grupo que fazia uso associado de Xarelto® e AAS apresentou maior incidência de sangramentos maiores, porém localizados principalmente no trato gastrointestinal, não se constatando diferença em relação a sangramentos fatais, intracranianos ou de órgãos críticos.

O benefício clínico global, que considera a redução dos desfechos primários e os eventuais riscos aumentados de sangramento maior, foi de 20% em favor do grupo Xarelto®+AAS.

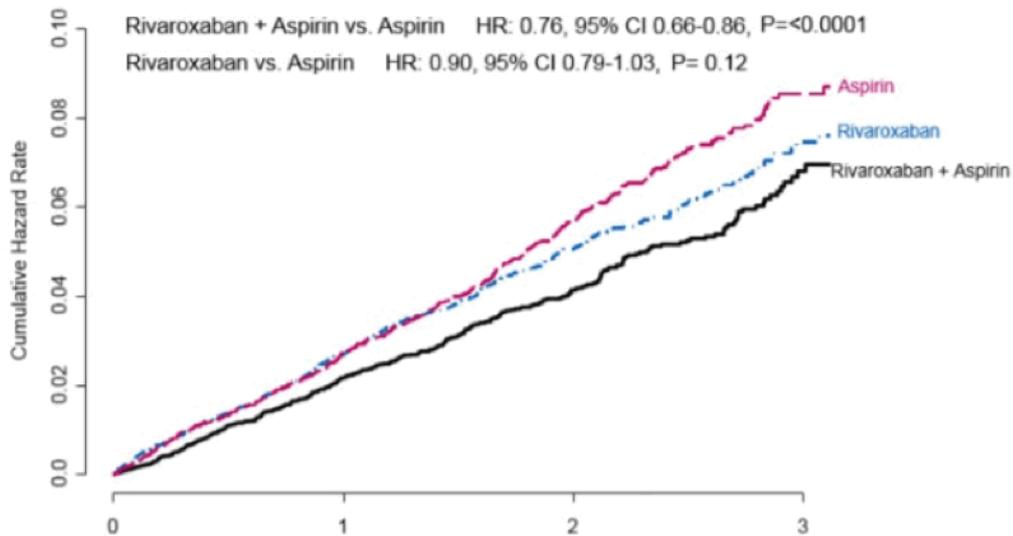


Figura 1: Incidência Cumulativa de Desfechos Primários comparando Participantes recebendo Xarelto® +AAS, Xarelto® isolado ou AAS isolado

DISCUSSÃO

A permanente necessidade de reduzir a recorrência de eventos tardios e diminuir a expressiva mortalidade por doença cardiovascular faz necessária a investigação de novas opções terapêuticas na prevenção secundária da doença cardiovascular.

O COMPASS representa um estudo randomizado, com adequada metodologia, para avaliar os eventuais benefícios do uso do Xarelto®, isolado ou combinado com AAS, na prevenção de eventos cardiovasculares recorrentes e na redução de mortalidade. A análise das características clínicas dos pacientes demonstra que o estudo avaliou uma população selecionada, constituída de indivíduos de maior risco, incluindo idosos ou pacientes mais jovens com fatores de risco associados. 90% deles apresentavam DAC e apenas 30% tinham DAP isolada ou associada. Desta forma, os resultados devem ser interpretados com cautela e não podem ser generalizados para a população geral com DAC.

O estudo demonstrou redução significativa dos desfechos primários no grupo tratado com Xarelto®+AAS quando comparado com o grupo que recebeu AAS isoladamente. Entretanto, uma análise detalhada demonstra que esta redução ocorreu predominantemente por sua eficácia em diminuir a incidência de AVE isquêmico, na qual a eficácia do Xarelto® já é bem estabelecida. É importante reconhecer que a incidência de IAM foi semelhante entre os grupos, podendo-se especular que a maior mortalidade por

causa cardiovascular no grupo AAS possa ser unicamente devida a eventos cerebrovasculares.

Da mesma forma, os melhores resultados do grupo Xarelto®+AAS nos desfechos secundários combinados também sofreram influência significativa do AVE. É interessante ressaltar que o terceiro desfecho secundário (mortalidade por qualquer causa) foi semelhante entre os grupos estudados, o que sugere que a associação de drogas utilizadas teve benefício clínico limitado, apesar da superioridade em outros desfechos clínicos combinados.

A interpretação que podemos fazer deste estudo seria a de que a associação de Xarelto® ao AAS possa ser benéfica em determinados subgrupos de pacientes com DAC, especialmente em idosos e naqueles com DAP associada. Entretanto, pode ainda não ser suficiente para justificar o uso mais abrangente desta combinação de drogas na prevenção secundária de pacientes com DAC.

O estudo apresenta três principais limitações. O primeiro foi não ter estudado especificamente pacientes com AVE, nos quais a associação medicamentosa consistente para prevenção de desfecho primário já está estabelecida. O segundo foi a ausência de correlação com outras medidas preventivas já comprovadas efetivas que podem ter efeito aditivo, como anti-dislipidêmicos e anti-hipertensivos. E por último, a possibilidade de um resultado superestimado devido à perda de relatos de eventos adversos ocorridos antes da interrupção do estudo.

CONCLUSÃO

Numa população selecionada de pacientes com DAC, associação de Xarelto® com o AAS na prevenção secundária demonstrou redução significativa do risco relativo de eventos cardiovasculares, entretanto com risco aumentado de complicações hemorrágicas.

REFERÊNCIAS

1. The COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; Aug 27:[Epub ahead of print] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709118>