

TERAPIA ANTICOAGULANTE NAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

ANTICOAGULANT THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

RESUMO

Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca¹
Otavio Rizzi Coelho²

1. Escola Paulista de Medicina da
Universidade Federal de São Paulo -
UNIFESP, São Paulo, Brasil.
2. Universidade Estadual de Campinas -
UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua: Loefgreen, 1350 - Vila Clementino,
São Paulo, SP, Brasil. 04040-001
fahfonseca@terra.com.br

Recebido em 28/06/2017,
Aceito em 24/07/2017

A necessidade de anticoagulação tem sido crescente em pacientes com síndromes coronarianas agudas, devido à fibrilação atrial com risco de tromboembolismo, presença de tromboembolismo venoso, doenças valvares ou próteses e à maior prevalência em idosos. Nesse cenário, a escolha da terapia antitrombótica mais adequada, notadamente para os pacientes que recebem tratamento percutâneo com inserção de *stents*, tem sido revista em diretrizes baseadas em estudos recentes, que incluíram novos anticoagulantes e antiplaquetários, em comparação com a estratégia padrão com anti-vitamina K e uso de terapia antiplaquetária dupla, com aspirina e tienopiridínico. Nesta revisão, incluímos estudos que fundamentam as estratégias atuais para o uso combinado de anticoagulantes orais e antiplaquetários em síndromes coronarianas agudas e as diferenças para o uso de anticoagulante em intervenções percutâneas eletivas.

Descritores: Anticoagulante; Fibrilação Atrial; Tromboembolia.

ABSTRACT

The need for anticoagulation is increasing in subjects with acute coronary syndromes, due to atrial fibrillation with risk of thromboembolism, the presence of venous thromboembolism, valve diseases or prostheses, and higher prevalence in the elderly. In this scenario, the choice of most appropriate antithrombotic therapy, particularly for patients who receive percutaneous treatment with the insertion of stents, has been reviewed in guidelines based on recent studies, which included new anticoagulants and antiplatelet agents in comparison with the standard strategy with anti-vitamin K and the use of dual antiplatelet therapy, with aspirin and thienopyridine. This review includes studies that form the basis of the current strategies for the combined use of oral anticoagulant and antiplatelets in acute coronary syndromes and the differences for the use of an anticoagulant in elective percutaneous interventions.

Descriptors: Anticoagulant; Atrial fibrillation; Thromboembolism.

INTRODUÇÃO

A prevalência estimada para a fibrilação atrial é de aproximadamente 30 milhões de indivíduos em todo o mundo.^{1,2} Sua incidência aumenta com a idade, estando presente em praticamente 25% da população adulta ao longo da vida, particularmente entre os hipertensos, renais crônicos, diabéticos, portadores de doenças valvares, insuficiência cardíaca e coronarianos.³⁻⁵

A fibrilação atrial está associada com aumento na mortalidade total em uma e meia vezes em homens e duas vezes em mulheres.^{6,7}

A necessidade de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial crônica, tromboembolismo venoso, próteses valvares ou associadas a cardiopatias estruturais, constitui um desafio adicional na presença de síndromes coronarianas agudas e necessidade de intervenção percutânea. Além disso, pode incidir agudamente ou de forma intermitente em pacientes com infarto agudo do miocárdio, particularmente entre aqueles com maior disfunção ventricular.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Associação de ácido acetil salicílico, tienopiridínico e anticoagulante é necessária após intervenção percutânea na síndrome coronariana aguda em pacientes com fibrilação atrial ou outra necessidade de anticoagulação, mas está associada com maior risco de sangramento.⁸⁻¹⁰ Assim, a duração da terapia tripla deve ser a menor possível, levando-se em conta o risco de sangramento e os benefícios da associação. De acordo com o consenso europeu sobre manuseio da fibrilação atrial, pacientes com indicação do uso de novos anticoagulantes devem receber a menor dose aprovada destes fármacos na prevenção do acidente vascular cerebral, em estudos fase III.¹¹ Para pacientes coronarianos estáveis, mas que não sejam portadores de síndrome coronariana aguda, a anticoagulação sem terapia antiplaquetária deve ser a recomendação em longo prazo.¹¹ Por outro lado, pacientes com síndrome coronariana aguda devem receber terapia antiplaquetária e anticoagulante conforme sugerido na Figura 1.

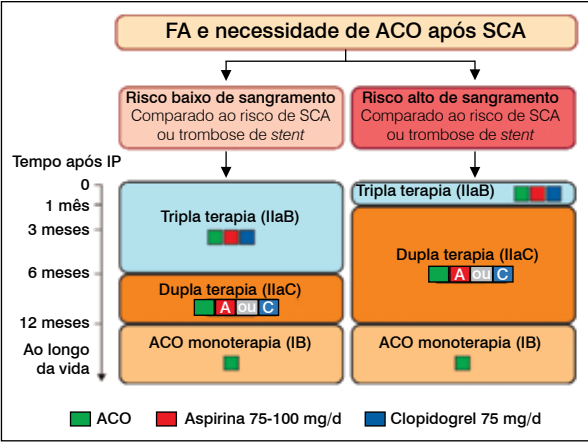


Figura 1. Fibrilação atrial e necessidade de anticoagulação após síndrome coronariana aguda (SCA). O tempo de tripla terapia (um mês ou seis meses) depende do risco de hemorragia. IP = intervenção percutânea; ACO = anticoagulante oral.

DUPLA OU TRIPLA ESTRATÉGIA ANTITROMBÓTICA APÓS IMPLANTE DE STENT?

A primeira evidência de que a estratégia dupla, envolvendo anticoagulante e antiplaquetário após intervenção percutânea com stent, seria satisfatória veio com o estudo WOEST (*What is the Optimal Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting trial*).¹² No estudo envolvendo 573 pacientes foi comparada a estratégia tripla (anticoagulante varfarina, clopidogrel e aspirina) com a estratégia dupla (clopidogrel e anticoagulante varfarina). A estratégia dupla teve menor taxa de sangramentos e a taxa de eventos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, nova revascularização do vaso alvo e trombose de stent) não diferiu entre os grupos. Entretanto, a mortalidade total foi menor no braço de terapia dupla (2,5% vs. 6,4% terapia tripla). Mesmo sendo um estudo relativamente pequeno, foi muito importante para que a estratégia dupla pudesse ser novamente testada em ensaios clínicos maiores.

As recomendações para a terapia antiplaquetária e anticoagulante em pacientes que em pacientes que são submetidos a intervenção percutânea com stents e necessitem anticoagulação difere principalmente no tempo de terapia tripla. A Tabela 1 resume as principais recomendações da sociedade européia para pacientes estáveis ou após síndrome coronária aguda com ou sem implante de stent e a Figura 2 mostra algoritmo de conduta para pacientes coronarianos estáveis, com implementação de stent, eletivamente.

USO DE ANTICOAGULANTES EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

O estudo ATLAS ACS TIMI 52¹³ testou a administração de rivaroxabana (inibidor do fator Xa) em pacientes com recente síndrome coronariana aguda, em adição à terapia antiplaquetária habitual. Foram incluídos no estudo 15.526 pacientes randomizados para duas doses diárias de rivaroxabana 2,5 mg ou 5.0 mg ou placebo. Os pacientes foram acompanhados por até 31 meses (em média 13 meses). O objetivo primário do estudo foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. O tratamento com o

Tabela 1. Recomendações da ESC para combinação de antiplaquetário e anticoagulante em pacientes com tratamento percutâneo com stents.

Recomendação	Classe	Nível de evidência
Após inserção de stent eletivo em pacientes com FA e indicação de anticoagulante, a combinação tripla (aspirina, clopidogrel e anticoagulante) deve ser considerada por um mês.	IIa	B
Após uma SCA com inserção de stent em pacientes com FA sob risco de AVC, a combinação tripla com aspirina, clopidogrel e um anticoagulante oral deve ser considerada por 1-6 meses para prevenção da recorrência de eventos coronários e eventos isquêmicos cerebrais.	IIa	C
Após uma SCA sem implante de stent em pacientes com FA sob risco de AVC, terapia dupla com um anticoagulante e aspirina ou clopidogrel deve ser considerada por até 12 meses para prevenção de recorrência de evento coronário e eventos isquêmicos cerebrais.	IIa	C
A duração da terapia antitrombótica combinada, especialmente a terapia tripla, deve ser mantida por um período restrito, com base no balanço entre o risco estimado de eventos coronários recorrentes e o de sangramento.	IIa	B
Terapia dupla com um anticoagulante oral e clopidogrel pode ser considerada como alternativa para terapia inicial tripla em pacientes selecionados.	IIb	C

FA = fibrilação atrial; SCA = síndrome coronariana aguda; AVC = acidente vascular cerebral.

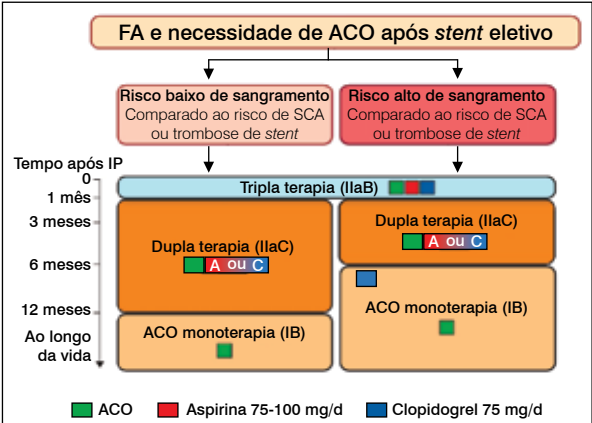


Figura 2. Fibrilação atrial e necessidade de anticoagulação em pacientes com intervenção percutânea e inserção eletiva de stent. O tempo de terapia antitrombótica tripla é de apenas um mês neste caso. O tempo de terapia dupla varia por até seis ou doze meses, na dependência do risco de hemorragia. A terapia anticoagulante isolada é então mantida de forma indefinida a partir de seis ou doze meses. ACO = anticoagulante oral; FA = fibrilação atrial; IP = intervenção percutânea.

anticoagulante nestes pacientes foi iniciado na primeira semana da síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnível do segmento ST ou angina instável). Em comparação ao placebo, o tratamento com a rivaroxabana reduziu o desfecho primário em 16% considerando-se ambas as dosagens em relação ao placebo. Redução de mortalidade total e cardiovascular foi descrito apenas com a dose de 2,5 mg duas vezes ao dia. Entretanto, comparada ao placebo, a administração do anticoagulante aumentou o risco de sangramento não relacionado a cirurgia de revascularização miocárdica e houve pequeno aumento na hemorragia intracraniana (0,6% vs. 0,2%, $p < 0,001$), mas não de hemorragias fatais. As taxas de hemorragias fatais foram ainda menores com a dose de 2,5 mg do que 5,0 mg duas vezes ao dia (0,1% vs. 0,4%, $p = 0,04$). O estudo mostrou que a adição do anticoagulante ao tratamento antiplaquetário de pacientes com síndrome coronariana recente pode reduzir mortalidade e desfechos cardiovasculares, mas aumenta a taxa de sangramentos não fatais.

Outro estudo objetivando avaliar a segurança e benefício do uso de anticoagulante em pacientes com síndromes coronarianas agudas foi o estudo APPRAISE-2.¹⁴ Foi avaliado outro inibidor do fator Xa, apixabana, na dose de 5 mg duas vezes ao dia. O estudo foi prematuramente interrompido devido ao aumento de hemorragias graves após uma mediana de seguimento de apenas 241 dias. Durante este período, o objetivo primário do estudo (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) havia ocorrido em 7,5% dos pacientes alocados para a apixabana (13,2 eventos por 100 pacientes-anos) e em 7,9% dos pacientes alocados para placebo (14,0 eventos por 100 pacientes-anos), sem diferença entre os grupos ($p = 0,56$). As taxas de hemorragias graves ocorreram com maior frequência no braço apixabana (HR 2,59; IC 95% 1,50-4,46, $p = 0,001$) e maior taxa de hemorragias cerebrais ou fatais também ocorreram nos pacientes expostos à apixabana. Assim, este estudo mostrou excesso de eventos hemorrágicos sem benefício clínico com a dose testada da apixabana.

O uso de outro anticoagulante, inibidor direto de trombina (dabigatran), foi também testado em pacientes com síndrome coronariana (infarto com ou sem supra desnível do segmento ST) no estudo RE-DEEM.¹⁵ O estudo mostrou que doses crescentes da dabigatran (50 mg, 75 mg, 110 mg e 150 mg, duas vezes ao dia) foram associadas de forma dose dependente a maior taxa de hemorragias (HR 1,77; 2,17; 3,92 e 4,27; respectivamente). Embora com benefícios em biomarcadores da coagulação, o estudo não reduziu desfechos cardiovasculares e aumentou significativamente e de forma escalonada os eventos hemorrágicos.

USO DE ANTICOAGULANTE APÓS INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA

O estudo PIONEER¹⁶ avaliou a segurança do uso da rivaroxabana em pacientes coronarianos portadores de fibrilação atrial submetidos à intervenção coronária percutânea. O estudo testou em relação à terapia padrão com antagonista da vitamina K e dois antiplaquetários, a segurança e efetividade do uso da rivaroxabana combinada com inibidor do receptor plaquetário P2Y12. Os pacientes ($n = 2124$) foram randomizados para receber durante 12 meses, rivaroxabana 15 mg uma vez ao dia combinado com inibidor P2Y12, rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia combinado com aspirina e inibidor P2Y12 ou terapia padrão

(anti-vitamina K e dois antiplaquetários, aspirina e inibidor P2Y12). O objetivo primário foi composto por sangramentos por critérios TIMI (maior ou menor, requerendo atenção médica). As taxas de sangramento foram significativamente menores nos dois grupos recebendo a rivaroxabana em comparação ao tratamento convencional com anti-vitamina K e dois antiplaquetários (reduções de 41% e de 37% para os grupos de rivaroxabana 15 mg e de 2,5 mg, respectivamente, em relação ao grupo anti-vitamina K). Além disso, as taxas de morte, infarto do miocárdio ou de acidente vascular cerebral, não diferiram entre os três grupos.

Outra análise mais recente do estudo¹⁷ mostrou dados ainda mais expressivos favorecendo o emprego da rivaroxabana em pacientes com fibrilação atrial submetidos à intervenção percutânea. Foi evidenciado que o desfecho composto por morte por todas as causas e recorrente hospitalização foi reduzido em 21 e 25% respectivamente para os grupos de rivaroxabana 15 mg e 2,5 mg em comparação ao tratamento com anti-vitamina K. Assim, o uso de rivaroxabana 15 mg uma vez ao dia em adição a inibidor P2Y12 ou de dose baixa (2,5 mg duas vezes ao dia) em adição a dupla antiagregação plaquetária reduziu mortalidade total e hospitalização recorrente, em comparação ao tratamento padrão com anti-vitamina K e dois antiplaquetários.

Mais recentemente, foi testada a segurança para o uso de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia comparado ao uso de aspirina, ambos em adição ao inibidor P2Y12, em pacientes com síndrome coronariana aguda (estudo GEMINI-ACS-1).¹⁸ A taxa de sangramento neste estudo envolvendo 3037 indivíduos dentro de 10 dias de uma síndrome coronariana aguda foi similar entre os dois grupos, sugerindo que esta dose de rivaroxabana constitui uma opção terapêutica a ser considerada, embora o tamanho amostral não tenha sido suficiente para comprovar os dados obtidos no estudo ATLAS em relação à mortalidade total ou cardiovascular.

CONCLUSÕES

Com as elevadas taxas de doença coronariana atuais e o envelhecimento da população, a concomitância de síndromes coronarianas agudas e tratamento percutâneo em pacientes com indicação para terapia anticoagulante tem sido cada vez mais frequente, constituindo um desafio a escolha da melhor estratégia terapêutica. Na doença coronariana aguda, o tempo de terapia antiplaquetária tripla deve ser individualizado face ao risco de sangramento e benefício clínico variando de um a seis meses na dependência do risco de hemorragia (alto ou baixo). Após este período, a terapia deve ser dupla (anticoagulante e um antiplaquetário) até completar um ano da intervenção. Após este período, apenas a terapia anticoagulante deve ser mantida de forma indefinida ou até um novo evento coronário agudo. Os novos antiplaquetários, prasugrel ou ticagrelor foram utilizados em número menor de pacientes, mas constituem uma opção ao clopidogrel, e entre os novos anticoagulantes, os dados mais promissores foram vistos com a rivaroxabana.

CONFLITOS DE INTERESSE

FAHF declara que tem atuado como consultor para a Bayer, proferido palestras para a Astra Zeneca, Bayer e recebeu suporte financeiro para estudo por iniciativa do investigador envolvendo infarto agudo do miocárdio.

REFERÊNCIAS

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486.
5. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(10):e1436.
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):35964.
7. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-67.
8. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
9. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Mieselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374(9683):29-38.
10. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2060-6.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
12. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, 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(9872):1107-15.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
14. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
15. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
16. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34.
17. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323-33.
18. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1799-1808.