

# Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

Jose Francisco Kerr Saraiva, MD, PhD, FACC, FESC

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade no mundo. No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam para a DCV como principal causa de morte sendo responsáveis por 32,52% de todas causas de morte<sup>1</sup>.

A doença arterial periférica (DAP) na maior parte das vezes relacionada à aterosclerose de extremidades estima-se que acometa mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>2</sup>. Ressalte-se que a DAP, além da gravidade por si podendo levar a amputação dos membros inferiores, é importante marcador de eventos cardiovasculares futuros e pacientes portadores dessa entidade apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares maiores como a morte de causa cardiovascular, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral não fatais (MACE). Indivíduos portadores de DAP com a presença de sintomas tem um risco de MACE anuais na ordem 4% a 5%<sup>3</sup>.

Dados do Registro REACH suportam esse conceito, onde os indivíduos portadores de DAP tiveram as taxas mais altas de eventos cardiovasculares relacionados a eventos aterotrombóticos<sup>4</sup>. Diante da evidencia do aumento da atividade plaquetária como elemento fundamental no desenvolvimento de trombos nos vários territórios vasculares acometidos pela aterosclerose, a utilização de anti-agregantes plaquetários vem sendo a utilizada como principal estratégia na prevenção secundária de eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. Dessa forma pacientes com diagnóstico de DAP em suas várias formas de apresentação com ou sem história de doença coronariana (DAC) ou cerebrovascular são candidatos a receber terapia antitrombótica, como aspirina, inibidores dos receptores P2Y12, ou ambos, de acordo com as diretrizes atuais. Entretanto são vários e complexos os cenários onde a DAP se manifesta. A presença ou não de eventos agudos preexistentes, a coexistência com DAC ou doença cerebrovascular manifesta levou à busca de terapêuticas baseadas em antiagregação plaquetária isoladas ou associadas que foram testadas nesses vários cenários clínicos na busca do melhor tratamento para a redução de eventos cardiovasculares futuros.

No presente artigo Jones e Patel realizaram uma abrangente revisão do tema para o tratamento da DAP isolada ou associada à DAC ou doença cerebrovascular. Estudos pivotais que contribuíram de maneira relevante

buscando responder o papel dos principais antiagregantes disponíveis para uso clínico são discutidos na presente revisão.

Em que pesem as diretrizes recomendarem o uso de ácido acetil salicílico (AAS) nos indivíduos portadores de DAP com objetivo de reduzir eventos cardiovasculares, ainda perduram dúvidas quanto ao benefício do seu uso neste cenário, particularmente naqueles indivíduos portadores de DAP sem evidencia de DAC ou doença cerebrovascular<sup>6,7</sup>. Outros antiagregantes plaquetários como os inibidores P2Y12, incluindo clopidogrel em monoterapia, reduziram MACE nessa população<sup>8</sup>.

O ticagrelor avaliado em monoterapia no estudo EUCLID em indivíduos portadores de DAP teve benefícios semelhantes aos da monoterapia com clopidogrel na prevenção de MACE<sup>9</sup>.

Já nos pacientes com DAP sintomáticos com coronariopatia estável ou doença cerebrovascular, o benefício da terapia com fármaco único com aspirina ou clopidogrel para reduzir o risco de MACE está bem estabelecido<sup>2,10</sup>. Em um ensaio clínico de 21162 pacientes com infarto do miocárdio prévio, naqueles indivíduos com DAP associada, o ticagrelor associado à aspirina reduziu eventos cardiovasculares no sexo masculino (0,7% versus 0,5% em 3 anos;  $p = 0,03$ )<sup>11</sup>. Mais recentemente avaliou-se a utilização da rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa, (estudo COMPASS) os quais dos 27.395 indivíduos participantes, 7470 eram portadores de DAP sintomática. Os pacientes foram randomizados para receber rivaroxabana em baixas doses (2,5 mg duas vezes ao dia) associada ao AAS, rivaroxabana (5 mg duas vezes ao dia) ou AAS isolado. Entre os participantes com PAD, rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associado ao AAS reduziu MACE (5,1% vs 6,9%;  $P = 0,005$ ) quando comparado ao AAS isolado. Entretanto a combinação de rivaroxabana com AAS resultou em aumento significativo das taxas de sangramento<sup>12</sup>.

Em conclusão pacientes portadores de DAP tem um elevado risco para eventos cardiovasculares. Muitas vezes esses indivíduos não são diagnosticados de forma precoce retardando o início de estratégias que possam reduzir eventos futuros. A utilização de fármacos antitrombóticos nessa população bem como o controle dos fatores de risco constituem árdua tarefa de resgatar essa população com vistas à prevenção secundária.

---

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.466, d2014. Rede na Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS). Brasília (DF) MS; 2014.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(12):e686-e725.
3. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
4. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, Röther J, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med*. 2010;15:259–265.
5. Hiatt WR. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA*. June 12, 2018. Volume 319, Number 22.
6. Brass EP, Hiatt WR. Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;136(9):785–786.
7. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *JAMA*. 2009;301(18):1909–1919.
8. 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(16):1706–1717.
9. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.
11. 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(23):2719–2728.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease. *Lancet*. 2017;391(10117):S0140-6736(17)32409-1.