

Rivaroxabana e aspirina *versus* somente aspirina em relação ao risco vascular no estudo COMPASS



Sonia S. Anand, MD, PHD,^a John W. Eikelboom, MBBS, MSC,^a Leanne Dyal, MSC,^b Jackie Bosch, MSC, PHD,^c Christoph Neumann, PHD,^d Petr Widimsky, MD, DSC,^e Alvaro A. Avezum, MD, PHD,^f Jeffrey Probstfield, MD,^g Nancy Cook Bruns, MD,^d Keith A.A. Fox, MBChB, BSC,^h Deepak L. Bhatt, MD, MPH,ⁱ Stuart J. Connolly, MD,^a Salim Yusuf, MBBS, DPHIL,^a para os investigadores do estudo COMPASS

RESUMO

CONTEXTO O ensaio clínico COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) mostrou que a combinação de rivaroxabana em dose baixa e aspirina reduziu o número de eventos vasculares importantes em pacientes com doença vascular estável.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi identificar subconjuntos de pacientes com maior risco de eventos vasculares recorrentes, o que pode chamar atenção para o uso da terapia com rivaroxabana e aspirina.

MÉTODOS Foram utilizados dois métodos para a estratificação de risco dos pacientes com doença vascular do COMPASS: o escore de risco de aterotrombose REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) e a análise CART (*Classification and Regression Tree*). Compararam-se, durante 30 meses, as diferenças no risco absoluto entre a combinação de rivaroxabana e aspirina e o uso somente de aspirina para o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia aguda de membros ou amputação por causa vascular; para sangramento moderado; e para o benefício clínico líquido.

RESULTADOS Pacientes de alto risco submetidos ao escore REACH foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares afetados e histórico de insuficiência cardíaca (IC) ou renal; pacientes submetidos à análise CART foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares afetados e história de IC ou diabetes. A combinação de rivaroxabana e aspirina reduziu a incidência de evento vascular grave em 25% (4,48% vs. 5,95%, *hazard ratio*: 0,75; intervalo de confiança de 95%: de 0,66 a 0,85), equivalente a 23 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses, à custa de um aumento não significativo de 34% no sangramento grave (1,34; intervalo de confiança de 95%: de 0,95 a 1,88), ou dois eventos causados por 1.000 pacientes tratados. Entre os pacientes com ≥ 1 característica de alto risco identificada pela análise CART, o uso de rivaroxabana e aspirina evitou 33 eventos vasculares graves; em pacientes de baixo risco, o tratamento com rivaroxabana e aspirina evitou 10 eventos por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses.

CONCLUSÕES A estratificação de risco adicional pode identificar, entre os pacientes com doença vascular, aqueles de maior risco (≥ 2 leitos vasculares afetados, IC, insuficiência renal ou diabetes). O benefício clínico líquido permanece favorável para a maioria dos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina em comparação com aqueles tratados somente com aspirina. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3271-80) © 2019 Os autores. Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Medicina, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^bDepartamento de Estatística, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^cSchool of Rehabilitative Science, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^dBayer AG, Wuppertal, Alemanha; ^eDepartamento de Cardiologia, University Hospital Kralovske Vinohrady e Third Faculty of Medicine, Charles University, Praga, República Checa; ^fDivisão de Pesquisa, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil; ^gDepartamento de Medicina e Cardiologia, University of Washington, Seattle, Washington, EUA; ^hCentro de Ciências Cardiovasculares, University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido; e ⁱBrigham and Women's Hospital Heart and Vascular Centre, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Este estudo recebeu apoio da Bayer AG. Dr. Anand é apoiado pela Tier 1 Canada Research Chair em etnia e doença cardiovascular e pela Michael G. DeGroote Heart and Stroke Foundation Chair em saúde populacional; e recebeu honorários de palestrante e consultante da Bayer. Dr. Eikelboom é apoiado pelo Jack Hirsh Population Health Research Institute Chair em trombose e aterosclerose e recebeu um prêmio por sua carreira da Heart and Stroke Foundation; e recebeu subsídios e honorários das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Janssen, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline e Sanofi. Dr. Bosch recebeu honorários pela participação em um conselho consultivo e como membro do comitê de adjudicação da Bayer. Dr. Neumann e Cook-Bruns são funcionárias da Bayer AG. Dr. Widimsky recebeu ocasionais honorários de palestrante e honorários para o cargo de líder nacional do ensaio COMPASS pela Bayer. Dr. Avezum recebeu honorários de consultante das empresas Boehringer Ingelheim, Bayer e Pfizer. Dr. Issa recebeu honorários da Novartis. Dr. Fox recebeu bolsas e honorários das empresas Bayer, Janssen e AstraZeneca; atuou como consultor para Sanofi/Regeneron e Verseeon; recebeu bolsas e honorários da Bayer/Janssen e da AstraZeneca; e recebeu honorários pessoais da Sanofi/Regeneron e da Lilly. Dr. Bhatt atuou no conselho consultivo de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio e Regado Biosciences; atuou no conselho administrativo de Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care e TobeSoft;

O mecanismo mais comum de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e isquemia aguda de membros é a trombose sobreposta a uma placa aterosclerótica desgastada ou rompida ou embolia de uma fonte proximal (1, 2). Esse processo de aterotrombose pode ser reduzido com o uso de terapias medicamentosas que previnem a aterosclerose, estabilizam placas ou evitam complicações tromboembólicas. A base do tratamento antitrombótico em pacientes com risco de eventos isquêmicos tem sido o uso de agente antiplaquetário único (3). No entanto, o risco residual de eventos isquêmicos vasculares permanece significativo, incitando a busca por terapias antitrombóticas mais efetivas. Recentemente, relatamos que, entre indivíduos com doença vascular estabelecida, a combinação de rivaroxabana e aspirina em comparação com o uso somente de aspirina reduziu o risco de morte cardiovascular (CV), AVC, IM, isquemia aguda de membros e amputação por causa vascular (4). Embora a combinação tenha aumentado a incidência de sangramento, não houve uma elevação significativa de sangramento grave, e a mortalidade foi reduzida. O objetivo desta análise é identificar se, numa coorte de pacientes de alto risco, a estratificação de risco adicional pode identificar subconjuntos de pacientes de maior risco com o maior benefício clínico líquido, e se os subgrupos de pacientes com menor risco de eventos CVs recorrentes ainda se beneficiam do uso da terapia de combinação de rivaroxabana e aspirina.

MÉTODOS

POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO. O COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies/Desfechos Cardiovasculares em Pessoas em Uso de Estratégias de Anticoagulação*) foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, que contou com a participação de 27.395

pacientes de alto risco com histórico clínico de doença arterial periférica (DAP) e/ou coronariana. Foi comparada a combinação de rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia e aspirina (ou rivaroxabana 5 mg 2x/dia e placebo de aspirina) com o uso somente de aspirina (com placebo de rivaroxabana). O desfecho primário foi morte CV, IM ou AVC. Os detalhes dos critérios de inclusão e exclusão, do processo de avaliação e das definições de desfechos foram publicados anteriormente (4-7). O ensaio foi interrompido prematuramente devido ao benefício altamente superior da combinação de rivaroxabana e aspirina em relação ao uso somente de aspirina, e esta análise é limitada a esses participantes do estudo (n = 18.278).

DESFECHOS. Expandimos o desfecho primário predefinido do ensaio, que consistia no composto de morte CV, IM e AVC, para incluir outros desfechos vasculares clinicamente importantes, como isquemia aguda de membros e amputação por causa vascular. Nesta análise, o desfecho principal de segurança foi sangramento grave, predefinido como sangramento fatal ou sintomático em um órgão crítico (4). O desfecho de benefício clínico líquido foi o composto de morte cardiovascular, AVC, IM, isquemia aguda de membros, amputação por causa vascular, sangramento fatal ou sangramento sintomático em um órgão crítico. Os dados sobre morte CV, AVC ou IM e desfechos de sangramento importante são apresentados nas Tabelas On-line 1 e 2.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO. Utilizamos dois métodos distintos para classificar pacientes de acordo com o risco de eventos vasculares. No primeiro, aplicamos o escore de risco validado do registro REACH (*REDuction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Manutenção da Saúde*) aos pacientes do COMPASS (8). O registro REACH recrutou e acompanhou uma grande coorte de pacientes ambulatoriais

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVC = acidente vascular cerebral
CV = cardiovascular
DAP = doença arterial periférica
IC = insuficiência cardíaca
IM = infarto do miocárdio

atuiu como presidente do comitê de supervisão de qualidade da American Heart Association, do comitê diretor do Registro NCDR-ACTION e do comitê de pesquisa e publicação do programa VA CART; atuiu nos comitês de monitoramento de dados do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute, para o ensaio PORTICO, financiado pela St. Jude Medical, agora chamada de Abbott), da Cleveland Clinic, do Duke Clinical Research Institute, da Mayo Clinic, da Mount Sinai School of Medicine (para o ensaio ENVISAGE, financiado pela Daiichi-Sankyo) e do Population Health Research Institute; recebeu honorários da American College of Cardiology (editor associado sênior, *Clinical Trials and News*, ACC.org; vice-presidente, comitê de acreditação da ACC), do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute; comitê diretor do ensaio clínico RE-DUAL PCI, financiado pela Boehringer Ingelheim), da Belvoir Publications (editor-chefe, *Harvard Heart Letter*), do Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), do Medtelligence/ReachMD (comitê diretor CME), do HMP Global (editor-chefe, *Journal of Invasive Cardiology*), da *Journal of the American College of Cardiology* (editor convidado; editor associado), do Population Health Research Institute (comitê operacional, comitê de publicações, comitê diretor e colíder nacional nos EUA do ensaio COMPASS, financiado pela Bayer), da Slack Publications (editor-chefe, *Cardiology Today's Intervention*), da Society of Cardiovascular Patient Care (secretário geral/tesoureiro) e da WebMD (comitês de direção CME); atuiu como editor adjunto na *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa das empresas Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); atuiu como coinvestigador local para as empresas Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (agora conhecida como Abbott) e Svelte; atuiu como administrador da American College of Cardiology; e realizou pesquisas sem financiamento para as empresas FlowCo, Merck, PLX Pharma e Takeda. Dr. Connolly recebeu subsídios e honorários das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Janssen, AstraZeneca, Portola e Sanofi. Dr. Yusuf é apoiado pela Heart & Stroke Foundation/Marion W. Burke Chair em doença cardiovascular; recebeu bolsas de pesquisa, honorários e subsídios de viagem para palestras das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca e Sanofi; e recebeu bolsas de pesquisa da Cadila. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 7 de dezembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 12 de setembro de 2018, aceito em 26 de fevereiro de 2019.

TABELA 1 Fatores de risco basais e escore REACH modificado em pacientes do COMPASS de acordo com a ocorrência ou não de um evento aterotrombótico

	Com evento vascular	Sem evento vascular
Randomizado	953	17.325
Idade, anos	69,1 ± 8,7	68,2 ± 7,9
Sexo masculino	759 (79,64)	13.471 (77,75)
Tabagismo corrente	228 (23,92)	3.688 (21,29)
Diabetes	468 (49,11)	6.454 (37,25)
IMC <20 kg/m ²	21 (2,20)	321 (1,85)
Leitos vasculares		
1	635 (66,63)	13.850 (79,94)
2	298 (31,27)	3.307 (19,09)
3	20 (2,10)	168 (0,97)
Evento CV no último ano/ amputação	65 (6,82)	867 (5,00)
Insuficiência cardíaca	280 (29,38)	3.662 (21,14)
Hipolipemiantes na linha de base	814 (85,41)	15.583 (89,95)
Uso de antiplaquetários na linha de base	850 (89,19)	15.439 (89,11)
TFGe <60 mL/min	332 (34,84)	3.836 (22,14)
REACH modificado ≥13	567 (59,50)	7.580 (43,75)

Os valores são expressos em n, média ± DP ou n (%).
CV = cardiovascular; COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies/Desfechos Cardiovasculares em Pessoas que Usam Estratégias de Anticoagulação; ECAI = evento cardiovascular adverso importante; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

riais com doença vascular conhecida ou com alto risco de desenvolver eventos vasculares isquêmicos. Utilizamos o sistema de escores publicado, que inclui sexo, idade, tabagismo, diabetes, baixo índice de massa corporal, número de leitos vasculares afetados, evento CV no último ano, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, terapia com estatinas, terapia com aspirina e baixa taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Também agrupamos os países em regiões definidas como de baixo, médio e alto risco (Tabela On-line 3). Algumas adaptações precisaram ser feitas no algoritmo do escore; especificamente, o escore original classificava pacientes de acordo com o uso de “terapia com estatinas”, que foi substituído pelo uso de “terapia hipolipemiante”, conforme coletado no COMPASS. Indivíduos com fibrilação atrial foram excluídos; dessa forma, todos os pacientes receberam escore 0 nesse critério. O uso de aspirina na linha de base foi substituído pelo “uso de qualquer terapia antiplaquetária” na linha de base. Os países do COMPASS foram divididos em três grupos de regiões de risco para o desfecho de morte CV, IM e AVC. Depois, foram divididos em regiões de alto, médio e baixo risco. Identificamos, também, baixa TFGe <60 mL/min como um preditor de eventos CVs adversos importantes, e os pacientes que apresentaram essa característica receberam o escore de risco +2,0. O escore de risco máximo do método REACH na população do COMPASS foi de 27, e o valor mediano foi de 12. Utilizamos esse ponto de

corte para dividir os pacientes em grupos de baixo (<13) vs. alto (13 ou mais) risco (Tabela On-line 4).

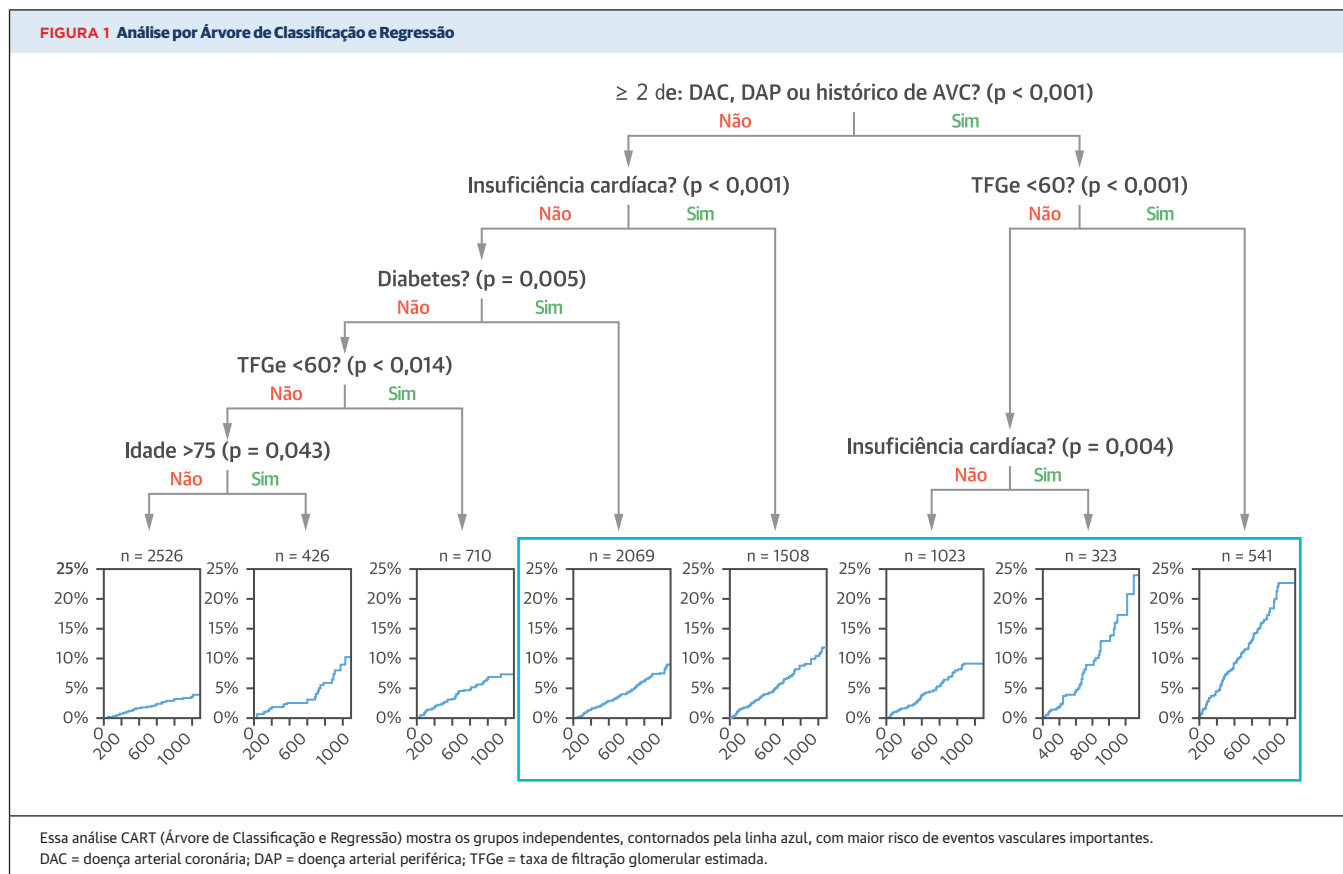
No segundo método de estratificação de risco, utilizamos a análise de sobrevida por CART (*Classification and Regression Trees*/Árvores de Classificação e Regressão) para identificar grupos independentes de indivíduos de alto risco entre os pacientes do COMPASS tratados somente com aspirina. O método CART utiliza uma série de algoritmos para dividir a população em subgrupos que são mais bem separados em relação aos riscos de incidência no decorrer do tempo. Os grupos são divididos até que nenhuma variável adicional se divida significativamente, e tamanhos de grupos ≥100 são considerados (9, 10).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Para os pacientes tratados com aspirina com escore ≥13, calculamos o risco de incidência em 30 meses do principal desfecho de eficácia pelo método de estimativa de Kaplan-Meier. Depois, identificamos todos os componentes do escore REACH que apresentaram um nível de risco de incidência em 30 meses equivalente, pelo menos, àqueles com um escore REACH de 13 ou mais (isto é, ≥2 leitos vasculares, baixa TFGe ou histórico de IC). A análise CART (árvore de sobrevida) dividiu os dados em grupos independentes de pacientes com alto risco de eventos vasculares. O efeito do tratamento com rivaroxabana e aspirina comparado com o uso somente de aspirina foi conduzido com base na intenção de tratar. As *hazard ratios* e os intervalos de confiança (ICs) de 95% correspondentes foram obtidos a partir de modelos estratificados de riscos proporcionais de Cox para os desfechos principais de eficácia, segurança e benefício clínico líquido. Para as análises dos subgrupos, um teste foi conduzido para avaliar a interação entre os fatores do grupo de tratamento e do subgrupo. O número de eventos evitados ou causados pelo uso da combinação de rivaroxabana e aspirina foi determinado pelo cálculo da diferença de risco absoluto de cada subgrupo no período de 30 meses. A análise CART foi realizada com o pacote “partykit” no R 3.2.5 (R Foundation, Viena, Áustria), e as demais análises foram realizadas no SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

RESULTADOS

Um total de 18.275 pacientes foram randomizados para o uso da combinação de rivaroxabana e aspirina ou o uso somente de aspirina no COMPASS, e as características basais dos pacientes com ou sem desfecho vascular são apresentados na Tabela 1. O escore de risco REACH de 13 ou mais apresentou índice de concordância de 0,625 (erro padrão, EP: 0,001) para o desfecho de morte CV, IM, AVC, isquemia aguda de membros e amputação por

FIGURA 1 Análise por Árvore de Classificação e Regressão



causa vascular. Esse índice de concordância proporciona uma avaliação global do valor preditivo do modelo de sobrevida ajustado. Após 30 meses, o risco de incidência de morte CV, IM, AVC, isquemia aguda de membros ou amputação por causa vascular nos pacientes tratados com aspirina foi de 8,0%; nos pacientes com escore REACH de 13 ou mais, a incidência de risco pelo método Kaplan-Meier foi de 11,6% em 30 meses, duas vezes maior do que naqueles com um escore REACH abaixo da mediana (5,4%).

SUBCONJUNTOS DE MAIOR RISCO. O grupo de pacientes tratados com aspirina com risco de incidência em 30 meses de magnitude semelhante a um escore REACH de 13 ou mais incluiu aqueles com histórico de doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC ou insuficiência renal definida como TFGe <60 mL/min. A análise CART identificou como pacientes de maior risco independentes aqueles com histórico de doença vascular em dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC ou histórico de diabetes (Figura 1). Cada uma dessas abordagens (REACH e CART) identificou subconjuntos de pacientes de maior risco com risco de incidência em 30 meses duas vezes maior do que

nos subconjuntos de pacientes que não apresentaram essas características de alto risco, apesar de o risco de incidência em 30 meses permanecer $\geq 5\%$ nos pacientes de menor risco (Tabela 2).

EFEITOS DO TRATAMENTO COM RIVAROXABANA E ASPIRINA. Ao comparar os pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina aos tratados somente com aspirina, a taxa de risco observada para o desfecho principal de eficácia foi de 0,75 (IC95%: 0,66 a 0,85), com aumento não significativo relativo de 1,34 no sangramento grave (IC95%: 0,95 a 1,88) (Tabelas 2 e 3). É importante ressaltar que, ao comparar subgrupos de pacientes por risco, não foram observadas interações significativas nos efeitos de eficácia ou segurança (por exemplo, ≥ 2 leitos vasculares acometidos vs. <2 leitos acometidos) (Figuras On-line 1A e 1B).

CARACTERÍSTICAS DE ALTO RISCO. Na aplicação do método REACH para identificar pacientes de alto risco, subconjuntos com escore de 13 ou mais no risco de incidência em 30 meses incluíram pacientes com histórico de ≥ 2 leitos vasculares acometidos, IM ou TFGe mais baixa. As proporções de pacientes com ≥ 1 característica de alto risco pelo escore REACH representaram 50,2%

TABELA 2 Incidência em 30 meses e impacto do tratamento com rivaroxabana e aspirina sobre ECAI, isquemia aguda de membros e amputação total por causa vascular

Subgrupo	Aspirina 100 mg 1x/dia			Rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia mais aspirina			Eventos evitados por 1.000 pacientes (IC95%) tratados com rivaroxabana e aspirina por 30 meses
	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	
Randomizado	9.126	543 (5,95)	8,00	9.152	410 (4,48)	5,66	23 (13,9 a 32,8)
Sem característica de alto risco - REACH	4.532	177 (3,91)	5,03	4.566	142 (3,11)	3,93	11 (1,6 a 21,7)
Com característica de alto risco - REACH	4.594	366 (7,97)	11,11	4.586	268 (5,84)	7,47	36 (20,8 a 52,1)
Sem característica de alto risco - CART	3.662	134 (3,66)	4,60	3.717	107 (2,88)	3,58	10 (-1,1 a 21,5)
Com característica de alto risco - CART	5.464	409 (7,49)	10,44	5.435	303 (5,57)	7,16	33 (18,8 a 46,8)

Os valores são expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. Com característica de alto risco - REACH: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca ou baixa TFGe. Com característica de alto risco - CART: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca, diabetes.
 CART = Classification and Regression Tree/Árvore de Classificação e Regressão; ECAI = evento cardiovascular adverso importante; IC = intervalo de confiança; K-M = Kaplan-Meier; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua.
 *Percentual bruto do número de eventos (n) dividido pelo número total de pessoas no subgrupo N.

dos pacientes, que sofreram 66,5% dos eventos vasculares. Pela análise CART, os pacientes de maior risco foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares acometidos, histórico de IC ou histórico de diabetes, e representaram 59,6% dos pacientes, que sofreram 74,7% dos eventos vasculares (Tabelas 2 e 3).

Considerando o risco basal maior, espera-se que as reduções de risco absoluto sejam maiores nos grupos de maior risco. Por exemplo, comparando pacientes com ≥ 2 leitos vasculares vs. pacientes com 1 leito vascular acometido, as reduções de risco absoluto são de 6,02% vs. 1,36%, equivalente a 60 eventos evitados vs. 14 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses (Figura On-line 1). No geral, o número de eventos evitados nos subconjuntos de pacientes de maior risco foi de 30 a 60 por 1.000 pacientes tratados e acompanhados durante 30 meses. Pacientes tratados com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco pelo escore REACH (dois leitos vasculares acometidos, IC ou insuficiência renal) tiveram um risco de incidência em 30 meses de 11%. Considerando a redução de risco absoluto pelo tratamento de rivaroxabana e aspirina, foram

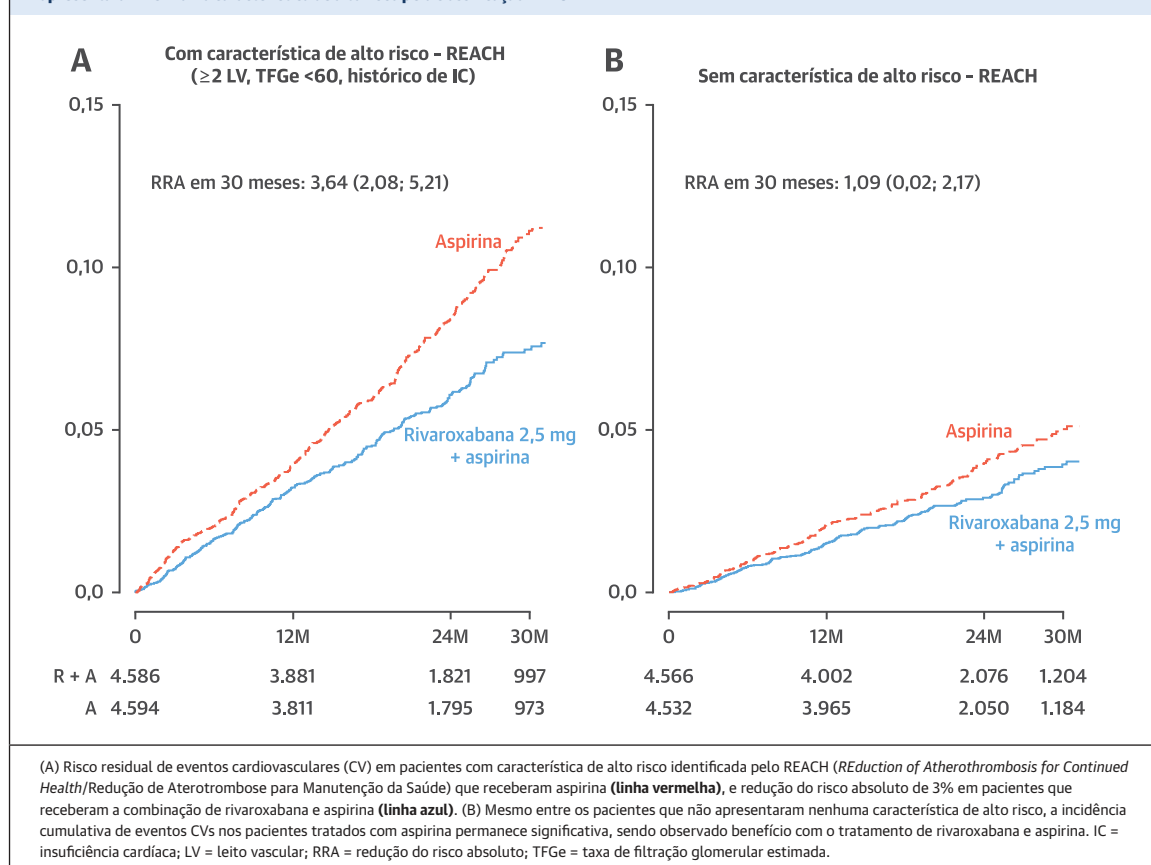
36 eventos vasculares evitados por 1.000 pacientes tratados por 30 meses (Figura 2). No entanto, embora as taxas de eventos sejam mais baixas nos subconjuntos de pacientes de menor risco, ao longo do tempo elas também representam risco residual significativo. Por exemplo, entre o restante dos pacientes (aqueles que não apresentam nenhuma característica de alto risco pelo REACH), o risco de incidência em pacientes tratados com aspirina é menor, porém considerável, com um risco de incidência em 30 meses de 5,0%, enquanto o tratamento com rivaroxabana e aspirina resultou na prevenção de 11 eventos por 1.000 pacientes em um período de 30 meses (Tabela 2). Pacientes tratados somente com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco identificada pela análise CART (isto é, dois leitos vasculares acometidos, IC ou diabetes) apresentaram risco de incidência em 30 meses de 10,4% e, junto aos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina, houve prevenção de 33 eventos vasculares por 1.000 pacientes tratados por 30 meses. No entanto, mesmo nos subconjuntos de pacientes de menor risco, o risco de incidência em 30 meses é de 4,6% nos pacientes tratados com aspirina,

TABELA 3 Incidência em 30 meses e impacto do tratamento sobre sangramento grave (fatal ou em órgão crítico)

Subgrupo	Aspirina 100 mg 1x/dia			Rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia mais aspirina			Eventos causados por 1.000 pacientes (IC95%) tratados com rivaroxabana e aspirina por 30 meses
	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	
Randomizado	9.126	58 (0,64)	0,88	9.152	78 (0,85)	1,12	2 (-1,4 a 6,1)
Sem característica de alto risco - REACH	4.532	23 (0,51)	0,66	4.566	30 (0,66)	0,83	2 (2,6 a 6,1)
Com característica de alto risco - REACH	4.594	35 (0,76)	1,13	4.586	48 (1,05)	1,42	3 (-3,5 a 9,2)
Sem característica de alto risco - CART	3.662	16 (0,44)	0,60	3.717	24 (0,65)	0,97	4 (-1,07 a 9,0)
Com característica de alto risco - CART	5.464	42 (0,77)	1,09	5.435	54 (0,99)	1,21	1 (-4,0 a 6,4)

Os valores são expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. Com característica de alto risco - REACH: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca ou baixa TFGe. Com característica de alto risco - CART: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca, diabetes.
 Abreviaturas conforme a Tabela 2.
 *Percentual bruto do número de eventos (n) dividido pelo número total de pessoas no subgrupo N.

FIGURA 2 Risco de incidência de eventos vasculares comparando pacientes que apresentaram alguma característica de alto risco com os que não apresentaram nenhuma característica de alto risco pela classificação REACH



e o tratamento com rivaroxabana e aspirina resulta na prevenção de 10 eventos por 1.000 pacientes em um período de 30 meses (Tabela 2, Ilustração Central).

No geral, os riscos absolutos de sangramento grave são baixos, com risco de incidência em 30 meses de $< 1\%$ em pacientes tratados com aspirina (Tabela 3). No entanto, ao comparar pacientes tratados com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco (REACH ou CART) com aqueles que não apresentaram característica de alto risco, há um aumento de 1,7 a 1,8 vez no risco de incidência de sangramento grave (Tabela 3). Os pacientes tratados com a combinação de rivaroxabana e aspirina apresentaram aumento numérico no risco de incidência de sangramento grave (aumento de risco absoluto) em comparação aos pacientes tratados somente com aspirina; no entanto, essas estimativas não são robustas, uma vez que não foi observado aumento estatisticamente significativo de sangramento grave (Tabela 3, Figura On-line 1B).

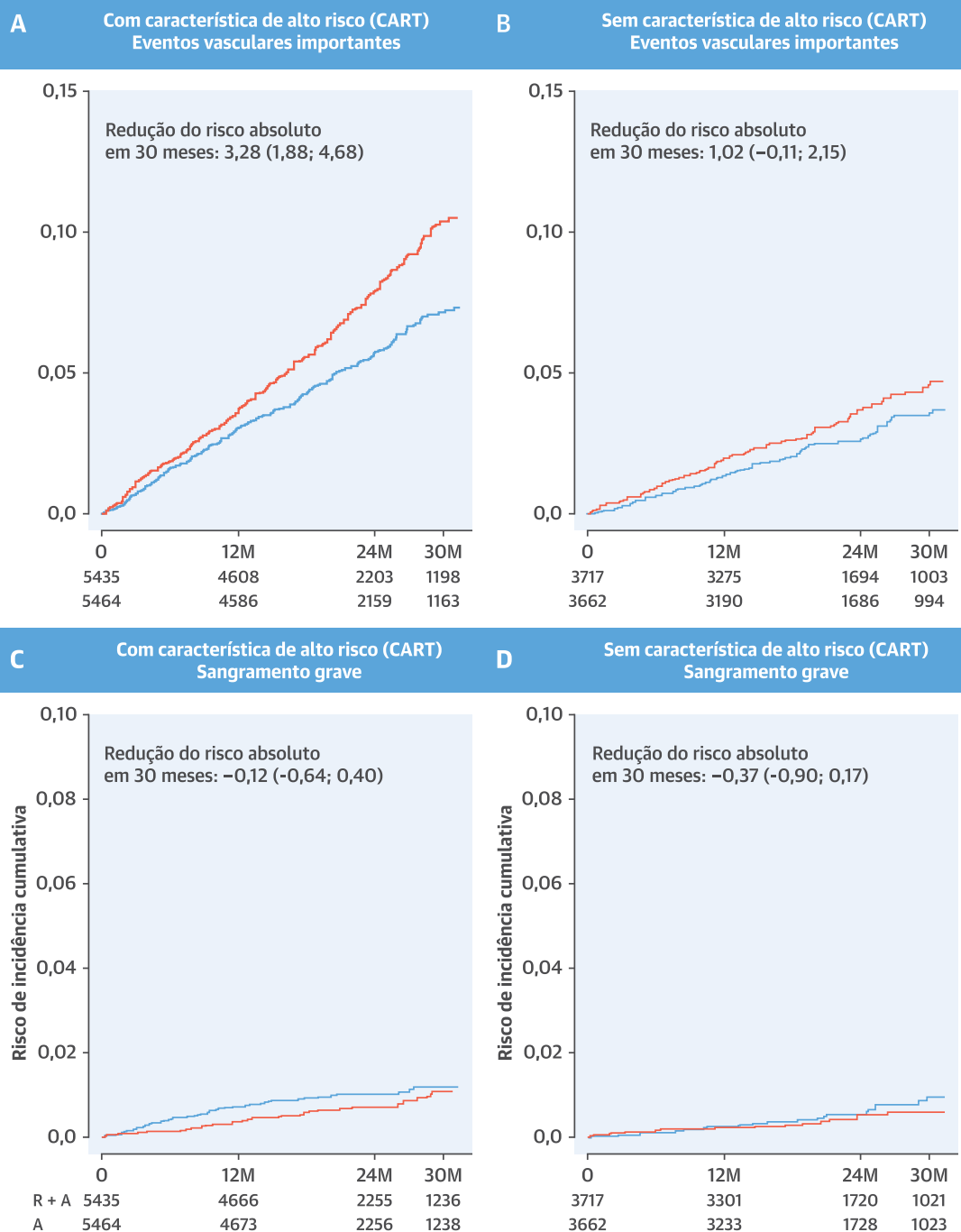
Calculamos o benefício clínico líquido em 30 meses atribuindo os eventos de eficácia e segurança ao grupo de tratamento randomizado e, considerando que o risco de sangramento no grupo tratado com rivaroxabana

e aspirina pareceu ocorrer anteriormente, também calculamos o benefício clínico líquido em 12 e 24 meses. A Figura 3 e as Tabelas On-line 5 e 6 mostram que o benefício clínico líquido, calculado como o número de eventos evitados por 1.000 pacientes, favorece a combinação de rivaroxabana e aspirina em todos os pacientes, mas é mais aparente nos subgrupos de maior risco, e que o benefício aumenta conforme o tempo de tratamento com rivaroxabana e aspirina.

DISCUSSÃO

No estudo COMPASS, incluímos um grupo de alto risco de pacientes com doença arterial coronária (DAC) ou DAP. Nesta análise, exploramos se a estratificação de risco adicional com critérios clínicos simples pode refinar o risco, e calculamos os benefícios da combinação de rivaroxabana e aspirina nos subconjuntos de maior risco. Os pacientes com o maior risco de recorrência de eventos vasculares são aqueles com doença em ≥ 2 leitos vasculares, histórico de IC, insuficiência renal (definida como TFGe < 60 mL/min) ou diabetes. Indivíduos com ≥ 1 dessas características de risco (definidas a partir

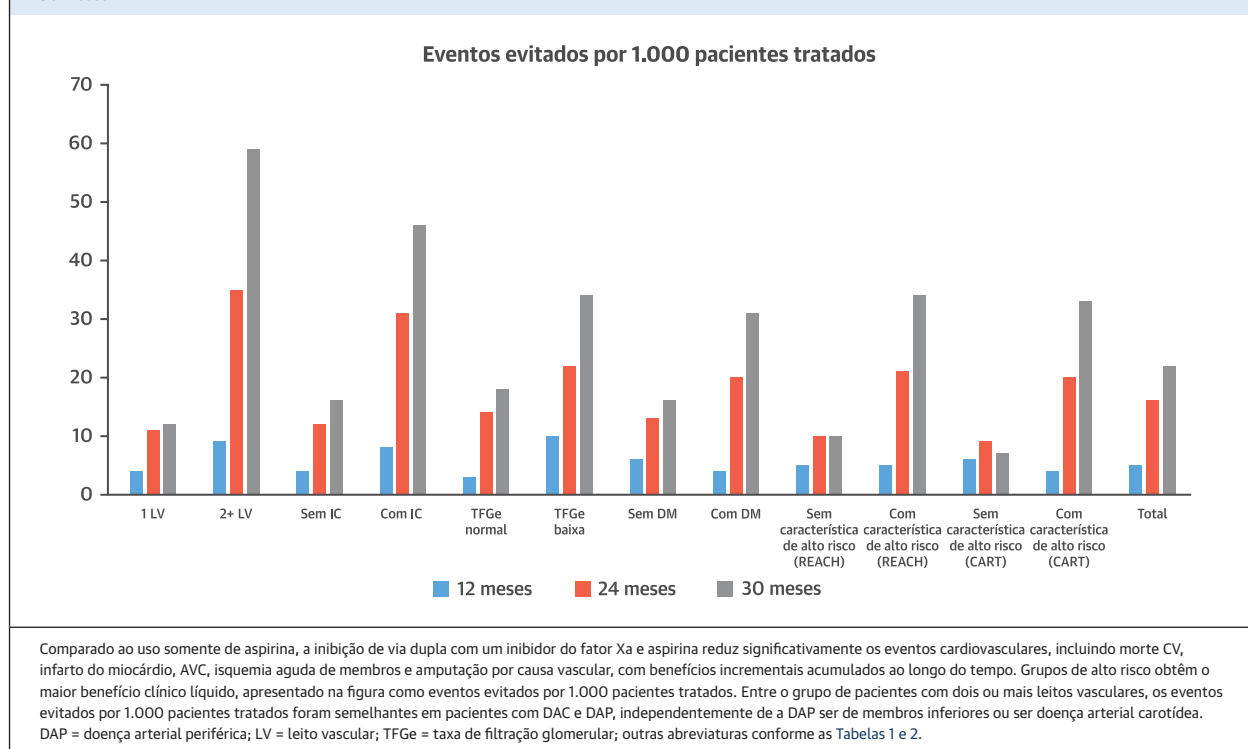
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Grupos de risco e terapia antitrombótica



Anand, S.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3271-80.

(A) Eventos cardiovasculares (CVs) em pacientes com característica de alto risco de acordo com o método CART (*Classification and Regression Tree*) que receberam aspirina (**linha vermelha**), e redução do risco absoluto de 3% em pacientes que receberam a combinação de rivaroxabana e aspirina (**linha azul**). (B) Incidência cumulativa de eventos CVs em ambos os grupos (rivaroxabana e aspirina e somente aspirina) em pacientes sem característica de alto risco identificada por CART. (C) Incidência cumulativa de sangramento grave em pacientes com característica de alto risco identificada por CART ao comparar o grupo da rivaroxabana e aspirina com o grupo da aspirina. (D) Risco de incidência cumulativa de sangramento grave em pacientes sem característica de alto risco identificada pela CART ao comparar o grupo da rivaroxabana e aspirina com o grupo da aspirina.

FIGURA 3 Benefício clínico líquido por 1.000 pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina vs. somente aspirina em subconjuntos de alto risco no período de 12, 24 e 30 meses



das análises REACH ou CART) tiveram um aumento de duas vezes nos eventos vasculares em comparação aos pacientes que não apresentaram nenhuma dessas características. A combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina reduz o risco absoluto de complicações vasculares em 3%, equivalente a aproximadamente 30 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses.

Comparados aos pacientes de menor risco, pacientes de maior risco apresentaram aumento na incidência de sangramento grave, independentemente se foram tratados somente com aspirina ou com a combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina. Apesar do aumento numérico na incidência de sangramento grave entre os pacientes tratados com rivaroxabana de dose baixa e aspirina em comparação aos tratados somente com aspirina, esse aumento não é estatisticamente significativo. Isso resulta em um benefício clínico líquido claramente favorável ao tratamento com rivaroxabana de dose baixa e aspirina, evidente principalmente nos subconjuntos de pacientes de maior risco, que cresce à medida que a duração do tratamento aumenta.

Com base em todas essas informações, um número substancial de eventos clínicos, incluindo morte CV, IM, AVC e eventos vasculares nos membros, pode ser evi-

tado com o uso do tratamento de rivaroxabana de dose baixa e aspirina nos grupos de maior risco. No entanto, é importante enfatizar que, na população restante sem característica de alto risco, o risco de incidência em 30 meses de eventos CVs não é irrelevante (5%) e há baixos riscos de sangramento. Portanto, além do uso atual de tratamentos de prevenção secundária de fatores de risco vasculares, pode-se justificar o uso do tratamento com rivaroxabana de dose baixa e aspirina nesses pacientes devido à relação risco-benefício ser, também, favorável. Além disso, como os dados indicam, a maioria das pessoas incluídas no COMPASS se beneficiam do tratamento combinado. No entanto, em pacientes de menor risco, deve-se considerar outros fatores, como os valores e as preferências dos pacientes, além do custo do tratamento.

Para pacientes com doença vascular estável, a terapia antiplaquetária única (a mais comum sendo a aspirina) é, atualmente, a terapia antitrombótica mais recomendada e utilizada mundialmente (3, 11-14). O COMPASS foi um grande ensaio clínico randomizado com ampla inclusão de indivíduos com DAC e/ou DAP, que apresentou redução de um quarto nos eventos vasculares e de um sexto na mortalidade total em favor da combinação de rivaroxabana e aspirina em comparação ao uso

somente de aspirina (4, 6, 7). Mesmo que os indivíduos considerados de alto risco para sangramento tenham sido excluídos do estudo, observou-se pequeno aumento absoluto não significativo de sangramento grave em pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina. Ao aplicar os resultados do COMPASS, os candidatos ideais para tratamento com a combinação de rivaroxabana e aspirina incluem pacientes com o maior risco de eventos vasculares que terão os maiores benefícios absolutos. Nas Figuras 2 e 3 e na Ilustração Central, entre os pacientes de alto risco, os benefícios relativos e absolutos da rivaroxabana e aspirina parecem aumentar ao longo do tempo, enquanto o risco de sangramento grave continua baixo, indicando que o benefício clínico líquido aumenta ao longo do tempo, provavelmente indo além após 30 meses.

Utilizamos um escore de risco previamente validado com algumas alterações para identificar pacientes com maior risco de eventos vasculares. Os subconjuntos de pacientes de alto risco foram identificados com base em uma incidência de risco de 30 meses semelhante quando comparados aos pacientes com o escore REACH maior que o valor mediano. Cada componente do escore REACH também foi submetido a uma análise CART para identificar como essas características de alto risco independentemente dividem os dados por risco do paciente. Esse processo identificou, em grande parte, os mesmos subconjuntos de pacientes de alto risco. Um algoritmo simplificado dos pacientes que apresentam perfil de benefício-risco claramente favorável ao uso da combinação de rivaroxabana-aspirina inclui aqueles com uma ou mais características de alto risco, como a presença de doença vascular em dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC, insuficiência renal ou diabetes. Essa abordagem de identificação de pacientes de alto risco é parcimoniosa e dispensa o uso de uma calculadora de risco detalhado. Nossas análises fornecem aos médicos orientações de como analisar os riscos e benefícios dos pacientes por grupos de risco, auxiliando-os a decidir quais pacientes devem ser considerados para receber terapias combinadas.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A modelagem dos escores de risco e a escolha de um limiar denotam níveis de risco arbitrários, e não há consenso sobre qual seria a abordagem metodológica ideal. Utilizamos um escore de risco previamente validado (8) e, após pequenas modificações, comparamos pacientes acima e abaixo do escore mediano de risco da população. Depois, identificamos quais subgrupos de pacientes apresentaram riscos de incidência semelhantes ao longo de 30 meses. Nossos achados foram amplamente confirmados pela análise CART (9), e os dois métodos independentes

de identificação de grupos de maior risco produziram resultados semelhantes. Além disso, esta análise representa uma análise de subgrupo de um grande ensaio clínico. No entanto, como o efeito geral do tratamento com rivaroxabana e aspirina em comparação com o uso somente de aspirina é robusto (25%), pode-se aplicá-lo a diversos tipos de pacientes de alto risco com confiança razoavelmente alta. O aumento geral de sangramento grave não é estatisticamente relevante; dessa forma, o risco de sangramento em subgrupos selecionados deve ser interpretado com cautela. Finalmente, como apresentado anteriormente no grande registro internacional do REACH, pacientes elegíveis para o COMPASS representam uma fração substancial de pacientes estáveis com DAC/DAP encontrados na prática clínica de rotina, sugerindo ampla aplicabilidade externa dos nossos achados (15).

CONCLUSÕES

Em pacientes de alto risco com doença vascular, a estratificação de risco adicional pode identificar pacientes de maior risco (dois ou mais leitos vasculares acometidos, IC, insuficiência renal ou diabetes) para os quais os benefícios são substanciais. No entanto, os subconjuntos de pacientes de menor risco também apresentam risco residual considerável e se beneficiam de tratamentos mais intensivos. O risco absoluto de sangramento é baixo, e o benefício clínico líquido permanece favorável para a maioria dos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina em relação aos tratados somente com aspirina.

CORRESPONDÊNCIA. Dra. Sonia S. Anand, Population Health Research Institute, 30 Birge Street, Hamilton, Ontario 8L 0A6, Canada. E-mail: anands@mcmaster.ca. Twitter: @DrSoniaAnand1.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.

Pacientes com doença vascular em ≥ 2 leitos vasculares, IC, insuficiência renal ou diabetes obtêm o maior benefício da combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina em comparação ao uso somente de aspirina.

PANORAMA TRANSLACIONAL. A segurança e eficácia da inibição de via dupla do fator Xa e das plaquetas devem ser exploradas em outras condições, com aumento do risco aterotrombótico.

REFERÊNCIAS

1. 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;304:1350-7.
2. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2152-63.
3. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e669S-90S.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
5. 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.
6. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
7. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
8. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703.e1.
9. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. *Classification and Regression Trees*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 1984.
10. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat* 2006;15:651-74.
11. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
12. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018 Mar;55:305-68.
13. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:e71-126.
14. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Antithrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J* 2018 Jun 25 [E-pub ahead of print].
15. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7a.

PALAVRAS-CHAVE benefício clínico líquido, estratificação de risco, rivaroxabana, doença vascular

APÊNDICE Para acesso a figuras e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.