

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## Rivaroxabana associada com aspirina *versus* aspirina em relação ao risco vascular no *trial* COMPASS

José Rocha Faria Neto, MD, PhD\*

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Estima-se que cerca de 18 milhões de pessoas tenham morrido de causa cardiovascular no ano de 2017, sendo que doença isquêmica cardíaca e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 85% destes óbitos<sup>1</sup>. Pacientes em prevenção secundária, independentemente do território arterial acometido, representam um grupo de muito alto risco cardiovascular, e a terapêutica hipolipemiante e antiplaquetária foi, por décadas, a base para a redução do risco destes pacientes. Entretanto, mesmo sob terapêutica otimizada, uma parcela significativa destes pacientes apresentará um novo evento. Este chamado “risco residual” tem sido alvo de novas terapêuticas nos últimos anos, abordando mecanismos fisiopatológicos distintos. Redução adicional do risco foi demonstrada com redução mais agressiva de LDL, redução de triglicérides e inibição de vias inflamatórias<sup>2</sup>. Da mesma maneira, o estudo COMPASS mostrou ser possível a redução adicional do risco associando um anticoagulante, a rivaroxabana, à terapêutica antiplaquetária padrão com aspirina<sup>3</sup>.

Com benefício anteriormente já demonstrado na prevenção de eventos cardioembólicos na fibrilação atrial não-valvar<sup>4</sup> e em eventos tromboembólicos venosos<sup>5,6</sup>, a rivaroxabana foi avaliada no COMPASS na redução de eventos cardiovasculares em 27.395 pacientes estáveis em prevenção secundária (cerca de 90% dos pacientes com doença coronariana). O uso deste inibidor do fator Xa na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia em associação à aspirina foi superior à aspirina isoladamente, levando a uma interrupção prematura do estudo após um seguimento médio de 23 meses. A combinação das drogas resultou em uma redução de 24% no risco do desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto

do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Houve um aumento na incidência de sangramentos maiores, porém sem aumento em sangramento fatal ou intracraniano, mas o benefício clínico ficou demonstrado pelo cálculo do “benefício líquido” (do inglês *net clinical benefit*), onde desfechos de eficácia e segurança são combinados. O risco do desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, sangramento fatal ou sangramento sintomático em um órgão crítico foi 20% menor com rivaroxabana associada a aspirina em comparação à aspirina isolada (4,7% vs. 5,9%; HR 0,80; IC95%, 0,70 a 0,91; p<0,001).

Nesta edição, Anand e col.<sup>7</sup> avaliaram dentre estes pacientes em prevenção secundária do estudo COMPASS, se a identificação de uma subpopulação de mais alto risco permitiria definir um grupo onde o benefício líquido da combinação rivaroxabana/aspirina fosse ainda maior. Esta estratégia de identificação de subgrupos de mais alto risco tem sido empregada também em outros estudos que buscam redução do risco residual. Por exemplo, ao se avaliar uma população de pacientes incluídos em um estudo com um inibidor de PCSK9, identificou-se que uma característica clínica simples, como o tempo decorrido desde o último IAM (antes ou após 2 anos da inclusão no estudo), permite identificar uma subpopulação que mais se beneficia de uma redução lipídica mais agressiva<sup>8</sup>.

Nesta subanálise do COMPASS, os autores expandiram o desfecho de eficácia inicial, incluindo outros desfechos vasculares importantes, como amputação e isquemia aguda de membros. O desfecho de segurança analisado foi sangramento grave, definido como sangramento fatal ou sintomático em um órgão crítico. Na análise do benefício clínico líquido, os desfechos

\*Escola de Medicina da PUCPR – Curitiba.

de eficácia e segurança foram combinados. Para estratificação do risco, os autores usaram duas estratégias distintas. A primeira, com o escore clínico REACH. Este escore, derivado de um registro internacional de cerca de 50.000 pacientes de diversos países, permite a avaliação do risco de eventos recorrentes em indivíduos em prevenção secundária a partir de diversas características clínicas<sup>9</sup>. Na população do COMPASS, as características que emergiram com este escore foram 2 ou mais leitos arteriais afetados, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. Nestes pacientes, o uso da combinação rivaroxabana e aspirina preveniu 23 eventos em cada 1.000 pacientes tratados por 30 meses, com um aumento não significativo de sangramento. A segunda estratégia para refinação da estratificação do risco foi utilizando o modelo CART, um modelo de regressão que cria uma árvore diagnóstica que agrupa características clínicas e identifica os agrupamentos associados com maior risco e que estejam presentes em ao menos 100 pacientes. Com este modelo, a exemplo do que aconteceu com o emprego do escore REACH, a presença de mais de um leito arterial acometido e insuficiência cardíaca também emergiram como determinantes de maior risco, além da presença de diabetes. Aqui a prevenção foi de 33 eventos para cada 1.000 pacientes tratados por 30 meses, enquanto em pacientes de mais baixo risco a combinação das drogas preveniria apenas 10 eventos.

A possibilidade de individualização da terapêutica de prevenção secundária a partir da identificação dos pacientes de mais alto risco abre uma nova perspectiva bastante interessante. Embora esta estratégia seja bastante utilizada em outras especialidades, como na oncologia, onde marcadores genéticos são comumente utilizados para se definir a droga a ser utilizada no tratamento, esta é uma novidade na cardiologia. A terapêutica comumente utilizada na prevenção secundária tornou-se padrão a ponto de permitir o tratamento com o uso da polipílula com combinação em dose fixa das medicações, com demonstração inclusive de benefício no uso desta conduta<sup>10</sup>. Com os estudos demonstrando a possibilidade da redução do risco residual com novas drogas, é plausível pensar em um cenário onde tente se definir qual o paciente ideal para cada tipo de terapêutica. Em algumas situações clínicas, esta identificação seria possível por biomarcadores, como no caso dos pacientes que persistem com um risco inflamatório evidenciado pela elevação da PCR. No caso do risco trombótico, esta identificação utilizando algum marcador ainda não é possível. Se somarmos a isso o fato de que toda terapêutica antitrombótica carrega o risco de sangramento, a estratégia de refinação da estratificação de risco para identificação do paciente com maior benefício no uso de rivaroxabana como proposta nesta análise do COMPASS é, acima de tudo, de especial relevância prática.

## REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
2. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:3320-31.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1319-30.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:883-91.
5. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2012;366:1287-97.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2010;363:2499-510.
7. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:3271-80.
8. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018.
9. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. *The American journal of medicine* 2012;125:695-703.e1.
10. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of Polypill for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Pragmatic Cluster Randomized Controlled Trial. 2019.