



INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

Terapêutica anticoagulante e dupla anti-agregação plaquetar combinadas, um desafio à inteligência

João Morais

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Leiria-Pombal, Leiria, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Síndromas coronárias agudas;
Stent coronário;
Dupla anti-agregação plaquetária (DAP);
Fibrilhação auricular;
Terapêutica anti-trombótica tripla;
Novos anticoagulantes orais;
Rivaroxabano;
Estudo ATLAS ACS-2 TIMI 51;
Recomendações europeias

Resumo A combinação de antiplaquetares e anticoagulantes, prática comum no contexto das síndromas coronárias agudas, constitui um problema prático importante, envolvendo decisões difíceis, decisões estas pouco suportadas, quer pela falta de estudos clínicos adequados, quer pela lacuna de recomendações firmes neste domínio. O problema agravou-se de forma particular a partir do momento em que praticamente todos os doentes com síndrome coronária aguda são medicados com dupla anti-agregação plaquetar, em especial se tratados com *stent* medicalizado. Bastará recordar que mais de 10% destes doentes têm ou vão ter fibrilhação auricular, para que a dimensão do problema seja conhecida. No presente trabalho discute-se o benefício e o risco de uma eventual terapêutica tripla, bem como são apresentados os dados da pouca evidência de que dispomos, quer a nível de estudos clínicos, quer a nível de registos. A evidência sobre a combinação da dupla anti-agregação plaquetar com os novos anticoagulantes orais deriva dos estudos de fase II e III com dabigatrano, apixabano, darexabano e rivaroxabano, apresentando-se os resultados do estudo ATLAS ACS-2 TIMI 51 com este último agente, único estudo de fase III concluído com bons resultados. O autor apresenta ainda algumas das recomendações extraídas do documento de consenso que a este propósito o *Working Group on Thrombosis (European Society of Cardiology)* publicou.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Acute coronary syndromes;
Coronary stent;
Double antiplatelet therapy (DAP);
Atrial fibrillation;

Anticoagulants and dual antiplatelet therapy combined, a challenge to our intelligence

Abstract The combination of antiplatelet and anticoagulant drugs, a common practice in the setting of acute coronary syndromes, constitutes an important practical problem involving difficult decisions, that lack support both in terms of clinical evidence (adequate clinical studies are not available) and strong guidelines. The problem was particularly aggravated from the moment when practically all the patients with acute coronary syndromes started to be submitted to double antiplatelet therapy, especially those treated with drug eluting stents.

Triple antithrombotic therapy;
New oral anticoagulants;
Rivaroxaban;
ATLASACS-2 TIMI 51 study;
European guidelines

Simply reminding that 10% of these patients have or will have atrial fibrillation gives us the dimension of the problem. In this paper we discuss the benefits and risks of an eventual triple therapy and present the data obtained from the scarce evidence at our disposal, both from clinical studies and registries. The evidence about the combination of the double antiplatelet therapy with the new anticoagulants is derived from the phase II and phase III studies, conducted with dabigatran, apixaban, darexaban and rivaroxaban. The results from the only phase III study concluded with good results, the ATLAS-ACS 2 TIMI 51 study, conducted with rivaroxaban, are presented. The author also presents some of the recommendations extracted from the consensus document published on this matter by the *Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A combinação de antiplaquetares e anticoagulantes, apesar de justificada em muitas situações clínicas, é uma decisão que envolve riscos hemorrágicos acrescidos e como tal deve ser sempre ponderada, tendo em conta esses mesmos riscos. Alguns estudos realizados no passado, no contexto do enfarte do miocárdio, evidenciaram bem esse risco, apesar de, simultaneamente, mostrarem também algum benefício. Felicita Andreotti et al. publicaram, em 2006¹, uma meta-análise de estudos comparando a combinação aspirina mais varfarina *versus* aspirina isolada em doentes após síndrome coronária aguda (SCA), envolvendo na análise 25.307 doentes. Nesta análise, os autores identificaram um significativo aumento de risco de hemorragia *major* na população tratada com a combinação de fármacos (OR 2,32 [IC 95% 1,63-3,29]; $p < 0,00001$), apesar de, em paralelo, identificarem um claro benefício na redução de eventos isquémicos (OR 0,73 [IC 95% 0,63-0,84]; $p < 0,001$). Por razões óbvias esta combinação terapêutica nunca entrou na prática clínica, não só pelo risco hemorrágico, mas também pelos aspectos de ordem logística e de aderência que envolve.

O tema assumiu proporções de grande dimensão nos últimos anos, com a disseminação da dupla anti-agregação plaquetar (DAP) como forma terapêutica de rotina em todos os doentes com síndrome coronária aguda (SCA)² e, em especial, nos doentes com *stent* coronário, em que a mesma é obrigatória e de longo prazo no caso dos dispositivos diluidores de fármacos³.

A dimensão do problema está centrada especialmente nos doentes com fibrilhação auricular que se apresentam com doença coronária aguda, nos quais o risco de acidente vascular cerebral de natureza isquémica está sempre presente e deve ser evitado. De acordo com o registo GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), 7,9% dos doentes admitidos com SCA apresentavam fibrilhação auricular desde a entrada e mais 6,2% evoluíram, durante o internamento, com fibrilhação auricular de novo⁴. Nesta série o risco de acidente vascular cerebral (AVC), intra-hospitalar, foi de 2,7% nos doentes com fibrilhação auricular de novo, contra 1,0% nos doentes sem aquela perturbação de ritmo ($p < 0,001$) e de 1,6% nos doentes com fibrilhação auricular prévia ($p = 0,061$).

A DAP tornou-se no paradigma do tratamento da doença coronária aguda nas suas múltiplas formas de apresentação

e o valor do seu benefício é de tal grandeza que não é admissível a sua não utilização. Pelo contrário, o estudo ACTIVE W⁵ foi bem claro ao demonstrar que a DAP não substitui a varfarina na prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular, tendo o estudo sido prematuramente interrompido por clara superioridade da anticoagulação. Por tudo isto, a combinação tripla tem de ser considerada em todos os doentes com SCA e/ ou após implantação de *stent* coronário e que, em simultâneo, apresentam uma situação clínica com indicação para anticoagulação crónica, sendo a fibrilhação auricular a circunstância mais comum e que requer maior intervenção, devido ao risco de embolismo cerebral e sistémico que acarreta.

A evidência dos estudos clínicos e registos

Esta é uma área em que temos uma clara lacuna na investigação, o que torna muito mais complexo formular recomendações, e daí o título do presente trabalho chamando a atenção para a necessidade de conjugar a pouca evidência que temos, com o bom senso e o constante pesar de benefícios e riscos, caso a caso, doente a doente.

Três premissas são absolutas e obrigatoriamente devem ser consideradas:

- A DAP é indispensável nos doentes com SCA e, em especial, após a implantação de prótese endocoronária.
- A hipocoagulação crónica é o método mais eficaz para a prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular.
- A combinação dos antiplaquetares com anticoagulantes aumenta de forma significativa o risco hemorrágico.

A evidência científica é muito pobre e estudos clínicos aleatorizados e controlados com placebo praticamente não existem. Actualmente está em curso um importante estudo que pode ajudar a encontrar algumas respostas, mas ainda vamos ter de esperar até 2013 para ter resultados. O estudo WOEST (*What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting*) (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT00769938*)⁶, cujo final está previsto para Setembro de 2013, procura testar duas estratégias em dois braços distintos. Doentes sob anticoagulação oral crónica que requerem intervenção percutânea com implantação de *stent*, são aleatorizados para dois grupos, um dos quais adiciona clopidogrel aos

anticoagulantes e outro que adiciona clopidogrel e aspirina. Neste estudo parte-se do pressuposto que a terapêutica com anticoagulação e clopidogrel é tão eficaz como o regime triplo, beneficiando de uma taxa de complicações hemorrágicas mais baixa.

Enquanto não temos estudos prospectivos adequados a informação dos registos e os estudos históricos são a base das recomendações.

A combinação de anticoagulantes e antiplaquetares faz parte dos primórdios da cardiologia de intervenção, em particular quando se inicia o uso de *stents*. No decurso dos anos noventa do século XX, quatro estudos históricos compararam a eficácia da combinação da aspirina mais ticlopidina contra anti-vitamina K mais aspirina. Ficaram conhecidos pelos seus acrónimos, ISAR, STARS, FANTASTIC e MATTIS¹⁰, a que se juntou uma importante meta-análise, publicada por Andrea Rubboli et al.¹¹, na qual esses quatro estudos são analisados de forma global e colocados em perspectiva. Das conclusões da meta-análise destaca-se a evidência do benefício da terapêutica antiplaquetar dupla na redução de risco combinado de enfarte, morte e revascularização, enquanto o risco de trombose de *stent* e hemorragia *major* não foi significativamente diferente nos dois grupos. Estes resultados permitiram estabelecer a DAP como o padrão de cuidados nesta população, mas em simultâneo abrem as portas a que a combinação de anticoagulantes mais aspirina possa ser usada com segurança nos doentes que requerem anticoagulação a longo prazo.

Contudo, o futuro viria a colocar ênfase na terapêutica tripla (aspirina, tienopiridina e anti-vitamina K) e uma vez mais deixar em aberto um claro hiato na investigação.

Uma das primeiras observações olhando para este problema vem do Registo GRACE¹². Uma população de 800 doentes submetidos a implantação de *stent* (130 recebeu dispositivo com fármaco) foi tratada com anticoagulantes e destes, 580 tiveram alta medicados também com DAP e 220 com anti-agregação simples. Da observação intra-hospitalar sobressai o facto de não se ter registado aumento significativo de hemorragia *major* (5,9 *versus* 4,6% respectivamente na terapêutica dupla *versus* tripla; $p = 0,46$) e ao fim de seis meses não haver diferença na taxa de mortalidade (5,1 *versus* 6,5%), ou enfarte do miocárdio (4,0 *versus* 5,1%). Pelo contrário a taxa de AVC, sem distinção de natureza isquémica ou hemorrágica, foi de 0,7% no grupo sob terapêutica dupla e de 3,4% no grupo sob terapêutica tripla ($p = 0,02$). Esta observação veio dar alguma confiança para que a terapêutica tripla passasse a

ser vulgarmente utilizada, apesar de não ter sido estudado, de forma adequada, o risco hemorrágico a longo prazo.

Em 2009 foi publicado o Registo STENTICO¹³, primeiro registo prospectivo desenhado com o propósito de estudar a segurança e eficácia da combinação da terapêutica antiplaquetar dupla em associação à terapêutica anticoagulante, em doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea. Neste registo foram incluídos 359 doentes em 40 centros franceses, seguidos durante um período entre 2 e 12 meses. Em 234 doentes (65,2%) a terapêutica anticoagulante oral foi descontinuada em média 22 ± 31 dias depois (Grupo 1) e os restantes (125, 34,8%) mantiveram a terapêutica tripla (Grupo 2) até ao final. As características basais foram semelhantes nos dois grupos, assinalando-se como diferenças importantes o uso da via radial, mais frequente no Grupo 2 (65,6 *versus* 43,8% $p = 0,003$), menos uso de *stent* com fármaco (33,3 *versus* 24,8% $p = 0,06$) e menos uso de bloqueadores das GP IIb/ IIIa (5,6 *versus* 8,5% $p = 0,02$). O risco de AVC foi mais elevado no grupo que descontinuou a terapêutica anticoagulante, mas a diferença não atingiu significado estatístico (3,0% [IC 95% 0,8-5,2] *versus* 0,8% [IC 95% 0,8-2,4]). Pelo contrário, o risco de hemorragia foi mais elevado no Grupo 2. Usando os critérios GUSTO para definir hemorragia de grau moderado e grave, estas ocorreram em 2,1% dos doentes do Grupo 1 e 6,4% no Grupo 2 ($p = 0,04$). Uma outra informação relevante é a taxa de hemorragia de acordo com a via de acesso vascular, na ordem de 10,3% quando o acesso foi femoral e de 3,8% quando foi usada a via radial ($p = 0,01$), de algum modo obrigando a considerar este acesso como prioritário nos doentes sob terapêutica anticoagulante oral.

Já este ano, uma nova meta-análise foi publicada na revista *Chest*¹⁴ juntando nove pequenos estudos até à data publicados, envolvendo apenas 1.996 doentes, todos com *follow-up* mínimo de três meses e com metodologias semelhantes, nos quais se compara tripla terapêutica *versus* DAP após implantação de *stent*.

Apesar de uma amostra um pouco reduzida para o número de estudos envolvidos, a redução de eventos *major* com a terapêutica tripla foi de cerca de 40% (OR 0,60 [IC 95% 0,42-0,86]; $p = 0,005$). Nesta redução de eventos, destaca-se uma redução significativa de morte devida a qualquer causa com a terapêutica tripla (OR 0,59 [IC 95% 0,39-0,90]; $p = 0,01$). O risco de AVC de natureza isquémica foi menor com a terapêutica tripla, contudo essa diferença não atingiu significado estatístico (OR 0,38 [IC 95% 0,12-1,22]) (Tabela 1).

Tabela 1 Descrição sumária dos resultados principais da meta-análise de Zao HJ et al¹⁴, na qual se compara a dupla anti-agregação plaquetar com a terapêutica tripla após implantação de *stent* em doentes sob terapêutica anticoagulante oral.

	Terapêutica tripla (n.º doentes)	DAP (n.º doentes)	Terapêutica tripla (nº eventos)	DAP (n.º eventos)	OR (IC 95%)	Valor de p
Mortalidade total	708	673	46	65	0,59 (0,39-0,90)	0,01
Hemorragia <i>major</i> aos 6 meses	707	540	29	10	2,12 (1,05-4,29)	0,04
Hemorragia <i>minor</i>	710	596	70	39	1,74 (0,90-3,35)	0,10
AVC isquémico	528	448	4	15	0,38 (0,12-1,22)	0,11
Eventos CV <i>major</i>	814	707	72	98	0,60 (0,42-0,86)	0,005

CV: cardiovascular; DAP: dupla anti-agregação plaquetar.

Como seria de esperar o risco de hemorragia *major* a seis meses foi superior com a terapêutica tripla (OR 2,12 [IC 95% 1,05-4,29]; $p = 0,04$).

Esta meta-análise evidencia bem a complexidade do problema, mostrando um efeito contraditório de uma intervenção que pode ser altamente benéfica e ao mesmo tempo deletéria e daí o desafio ser permanente. A decisão, caso a caso, só pode ser tomada pesando riscos e benefícios, com trombose de um lado e hemorragia do lado oposto. Nenhum estudo até hoje analisou esta dicotomia e está por encontrar a melhor forma de com ela lidar.

O contributo dos novos anticoagulantes orais

O contributo dos novos anticoagulantes orais, neste domínio, está totalmente por esclarecer. Até ao momento dois grupos de novos fármacos foram investigados tendo por base dois novos alvos terapêuticos¹⁵. Os agentes anti-IIa (dabigatran) e os agentes anti-Xa (rivaroxabano, apixabano), têm estado sob um intenso programa de desenvolvimento clínico, o qual permitiu mostrar a sua eficácia em áreas como a prevenção da trombose venosa e embolismo pulmonar em doentes sujeitos a cirurgia ortopédica¹⁶. Todos eles mostraram eficácia na prevenção do embolismo sistémico e cerebral em doentes com fibrilhação auricular, em comparação com a terapêutica clássica (enoxaparina ou varfarina, consoante os casos)¹⁷⁻¹⁹.

A possibilidade de utilização da terapêutica tripla foi estudada apenas no contexto das síndromas coronárias agudas, em cujos estudos é possível recolher alguma informação. Quatro estudos de fase II (RE-DEEM, RUBY-1, APRAISE-1, ATLASACS-1 TIMI 46)²⁰⁻²³ e dois estudos de fase III (APRAISE-2 e ATLASACS-2 TIMI 51)^{24,25} avaliaram a eficácia e segurança dos novos fármacos no contexto das síndromas coronárias agudas, nas quais a DAP é obrigatória e desse modo foi possível explorar a segurança da terapêutica tripla (Tabela 2). De toda esta investigação apenas um estudo de fase III chegou ao fim (ATLASACS-2 TIMI 51)²⁵, sobre o qual brevemente nos debruçamos.

De todos os estudos e como seria de esperar, a combinação da DAP com os novos anticoagulantes orais conduz sempre a maior taxa de eventos hemorrágicos, tendo sido este o principal motivo para que em grande parte, e à excepção do estudo realizado com rivaroxabano, os restantes fármacos tenham visto os seus programas comprometidos. A principal diferença no estudo ATLAS ACS-2 TIMI 51²⁵, efectuado com rivaroxabano, reside no facto de a maior taxa de complicações hemorrágicas ter sido contrariada de forma muito positiva pela redução de eventos isquémicos, entre os quais se inclui uma redução da mortalidade cardiovascular.

As lições do estudo ATLASACS-2 TIMI 51

Numa população de 15.526 doentes, incluídos no estudo em média quatro dias após admissão por SCA, foram testadas, contra placebo, duas doses de rivaroxabano (2,5 mg e 5,0 mg, ambas administradas duas vezes ao dia). Todos os doentes foram tratados de acordo com as práticas locais, o que incluiu, em 92,3% dos casos, o uso de DAP (aspirina mais uma tienopiridina, ticlopidina ou clopidogrel)²⁵.

O rivaroxabano reduziu, de forma significativa, a ocorrência do *endpoint* primário (composto por morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio e AVC), de 10,7% no grupo placebo para 8,9% no grupo rivaroxabano (HR 0,84; IC 95% 0,74-0,96; $p = 0,008$). O benefício foi encontrado para as duas doses testadas e a dose mais baixa, de 2,5 mg duas vezes ao dia, mostrou uma redução significativa de morte de causa cardiovascular (2,7 *versus* 4,1% $p = 0,002$) e de morte devida a qualquer causa (2,9 *versus* 4,5% $p = 0,002$)²⁵.

Comparado com o placebo, o rivaroxabano foi responsável por um aumento significativo da taxa de hemorragias *major*, não relacionadas com a cirurgia coronária (2,1 *versus* 0,6% $p < 0,001$), e de hemorragia intra-craniana (0,6 *versus* 0,2% $p = 0,009$), sem aumento da taxa de hemorragias fatais (0,3 *versus* 0,2% $p = 0,66$)²⁵.

O problema do balanço entre DAP e terapêutica tripla (com a associação aos novos anticoagulantes orais) fica em parte esclarecido a partir da análise destes estudos, todos eles realizados no contexto do tratamento das síndromas coronárias agudas. O aumento das taxas de hemorragia é muito importante, pelo que a terapêutica tripla, com estes novos fármacos fica, até ver, confinada aos doentes com síndrome coronária aguda, sendo o rivaroxabano o único fármaco que mostrou essa evidência. Registe-se ainda que se deve aguardar pela posição que as autoridades do medicamento, americanas e europeias, irão tomar, quanto à aprovação do rivaroxabano neste contexto. A utilização da terapêutica tripla em outros contextos clínicos fica por agora vedada, até que estudos clínicos adequados a venham esclarecer.

As recomendações europeias

O problema do manejo da terapêutica antitrombótica em doentes com fibrilhação auricular que sofrem de uma síndrome coronária aguda e/ou implantam um *stent* coronário, foi tema de documentos de orientação endossados por grupos científicos europeus e norte-americanos. O primeiro destes documentos foi publicado em 2010 por Gregory Lip et al., no âmbito da Sociedade Europeia de Cardiologia (Grupo de Estudos de Trombose, Associação Europeia do Ritmo Cardíaco e Associação Europeia para a Intervenção Percutânea Cardiovascular)²⁶.

Já no presente ano, com o mesmo propósito, David Faxon et al. publicaram a perspectiva norte-americana²⁷ e Kurt Huber et al. publicaram, a convite do editor, uma análise comparativa e crítica sobre os dois documentos²⁸.

O texto europeu estabelece um conjunto de recomendações para a terapêutica antitrombótica após *stent* coronário, em doentes com fibrilhação auricular, tendo por base alguns pressupostos fundamentais (Tabela 3):

- O grau de risco hemorrágico (baixo ou intermédio *versus* alto risco).
- O substracto clínico em que se situa a intervenção (electiva, urgente, no contexto de síndrome coronária aguda).
- O tipo de *stent* (diluidor de fármaco ou não).
- A protecção do *stent* e ao mesmo tempo a prevenção do embolismo sistémico, o que impõe, obrigatoriamente, a utilização de terapêutica tripla, por período de tempo que vai variar em função do risco.

Tabela 2 Descrição sumária dos estudos realizados com os novos anticoagulantes orais, no contexto da doença coronária aguda. A taxa de eventos hemorrágicos é, em geral, muito mais elevada nos grupos da terapêutica tripla. Este aumento na taxa de hemorragias sérias só é contrariado, em termos de eficácia, no estudo ATLASACS-2 TIMI 51, realizado com rivaroxabano.

	RE-DEEM ²⁰	RUBY ²¹	APRAISE-1 ²²	ATLASACS TIMI 46 ²³	APRAISE-2 ²⁴	ATLASACS-2 TIMI 51 ²⁵
Fármaco	Dabigatrano	Darexabano	Apixabano	Rivaroxabano	Apixabano	Rivaroxabano
Tipo de estudo	Fase II	Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III
Alvo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Nº de doentes	1.861	1.279	1.715	3.491	7.392 (interrupção prematura devido a excesso de hemorragia e neutralidade na eficácia)	15.526
Dose testada	50-75-110-150 mg (2id)	5-15-30 mg (2id) 10-30-60 mg (id)	2,5-10 mg (2id) 10-20 mg (id)	2,5-5-10 mg (2id) 5-10-20 mg (id)	5 mg (2id)	2,5 mg ou 5 mg (2id)
Duração estudo	6 meses	26 semanas	6 meses	6 meses	Média 241 dias	Média 13 meses
Taxa de DAP	99,2%(início) 83,8%(final)	95%	76%	78,2%	81%	92,3%
Taxa de hemorragia com DAP*	<i>Major</i> (definição ISTH) 0,3%	<i>Major</i> e clinicamente relevante 2,8%	<i>Major</i> (definição ISTH) 3,0%	<i>Major</i> (definição TIMI) 0,1%	<i>Major</i> (definição TIMI) 0,5% Hemorragia fatal 0 casos Hemorragia IC 3 casos	<i>Major</i> (definição TIMI) 0,6% Hemorragia fatal 0,2% Hemorragia IC 0,2%
Taxa de hemorragia com terapêutica tripla**	<i>Major</i> (definição ISTH) 0,5 a 1,2%	<i>Major</i> e clinicamente relevante 5,7 a 9,8%	<i>Major</i> (definição ISTH) 5,7 a 7,9% (as doses 10 mg 2id e 20 mg id foram descontinuadas prematuramente por excesso de hemorragia)	<i>Major</i> (definição TIMI) 1,8%	<i>Major</i> (definição TIMI) 1,3% Hemorragia fatal 5 casos Hemorragia IC 12 casos	<i>Major</i> (definição TIMI) 2,1% Hemorragia fatal 0,3% Hemorragia IC 0,6%
Benefício clínico	Baixa taxa de eventos isquémicos. Sem diferenças relevantes	Sem redução significativa nos eventos de eficácia	Tendência favorável com benefício marginal nos eventos isquémicos (morte, EAM, isquemia recorrente, AVC) com dose mais alta de apixabano	Redução significativa do <i>endpoint</i> de eficácia (morte, EAM, AVC)	Sem diferença na taxa de eventos isquémicos	Redução significativa de 16% no <i>endpoint</i> composto de morte, EAM e AVC Redução significativa de morte CV com dose de 2,5 mg

*A taxa de hemorragia com DAP corresponde à taxa encontrada no grupo placebo dos diferentes estudos.

**Terapêutica tripla: combinação de DAP mais anticoagulação oral.

AVC: acidente vascular cerebral; DAP: dupla anti-agregação plaquetar (aspirina + tienopiridina); EAM: enfarte agudo do miocárdio; ISTH: *International Society of Thrombosis and Haemostasis*; TIMI: *Thrombosis in Myocardial Infarction*.

Tabela 3 Recomendações incluídas no Documento de Consenso do Grupo de Estudos de Trombose da Sociedade Europeia de Cardiologia, para o manejo da terapêutica antitrombótica em doentes com fibrilhação auricular que implantaram *stent* coronário²⁶.

Risco hemorrágico	Contexto clínico	<i>Stent</i> implantado	Recomendações
Baixo ou intermédio	Intervenção electiva	Somente metálico	1 mês: terapêutica tripla com varfarina (RNI 2,0-2,5) + aspirina \geq 100 mg/ dia + clopidogrel 75 mg/ dia + protecção gástrica Resto da vida: varfarina (RNI 2,0-3,0) em monoterapia
	Intervenção electiva	Diluidor de fármaco	3 (grupo olimus) a 6 (grupo paclitaxel) meses: terapêutica tripla com varfarina (RNI 2,0-2,5) + aspirina \geq 100 mg/ dia + clopidogrel 75 mg/ dia Até 12 meses: terapêutica com varfarina (RNI 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg/ dia* (ou aspirina, 100 mg/ dia) Resto da vida: varfarina (RNI 2,0-3,0) em monoterapia
	SCA	Somente metálico/ diluidor de fármaco	6 meses: terapêutica tripla com varfarina (RNI 2,0-2,5) + aspirina \geq 100 mg/ dia + clopidogrel 75 mg/ dia Até 12 meses: terapêutica com varfarina (RNI 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg/ dia* (ou aspirina, 100 mg/ dia) Resto da vida: varfarina (RNI 2,0-3,0) em monoterapia
Alto	Intervenção electiva	Somente metálico**	2 a 4 semanas: terapêutica tripla com varfarina (RNI 2,0-2,5) + aspirina \geq 100 mg/ dia + clopidogrel 75 mg/ dia Resto da vida: varfarina (RNI 2,0-3,0) em monoterapia
	SCA	Somente metálico**	4 semanas: terapêutica tripla com varfarina (RNI 2,0-2,5) + aspirina \geq 100 mg/ dia + clopidogrel 75 mg/ dia Até 12 meses: terapêutica com varfarina (RNI 2,0-2,5) + clopidogrel 75 mg/ dia* (ou aspirina, 100 mg/ dia) Resto da vida: varfarina (RNI 2,0-3,0) em monoterapia

*A combinação varfarina (RNI 2,0-3,0) + aspirina (100 mg/ dia), com IBP, se indicado, poderá ser considerada em alternativa.

**Devem ser evitados os *stents* diluidores de fármacos.

IBP: inibidor de bomba de protões; RNI: Razão Normalizada Internacional; SCA: síndrome coronária aguda.

Os dois textos não diferem de forma significativa entre si, sendo contudo de salientar que o grupo norte-americano é mais agressivo na duração da terapêutica tripla em doentes de alto risco para trombose e baixo risco hemorrágico, nos quais recomenda doze meses.

Um aspecto importante relaciona-se com as opções que na sala de hemodinâmica devem ser tomadas, especialmente na escolha do *stent*, evitando a utilização de *stent* diluidor de fármaco, mais exigente com o tempo de utilização de DAP, a fim de reduzir o risco de trombose do dispositivo. De igual modo o cuidado com os acessos vasculares e, em especial, o uso preferencial da via radial, contribuem de forma importante para a redução do risco de hemorragia, permitindo uma maior liberdade nas terapêuticas mais agressivas.

Conclusões

O manejo da terapêutica antitrombótica em doentes com fibrilhação auricular que requerem terapêutica antiplaquetar dupla é um claro desafio à inteligência e um apelo ao bom senso, marcados pela falta de evidência científica baseada em estudos clínicos adequados.

A informação de que dispomos permite considerar a combinação de dupla anti-agregação plaquetar com os agentes anti-vitamina K como passível de ser utilizada,

admitindo-se contudo que a mesma envolve um risco hemorrágico considerável.

A utilização da terapêutica tripla deve ser empregue durante o mais curto tempo possível, sempre associada a grande rigor no controle laboratorial.

A estratégia deve ser estabelecida pesando o risco trombótico e o risco hemorrágico, sempre numa lógica de bom senso, a qual pode passar por não utilizar a terapêutica óptima, mas tão somente a terapêutica possível e adequada aos objectivos, tendo sempre presente o perfil clínico do doente.

Conflito de interesses

João Morais recebeu, nos últimos doze meses, retribuições para atividades de consultadoria, em Portugal e no estrangeiro, bem como para participação em reuniões científicas, na área dos anticoagulantes orais, das empresas Bayer HealthCare e BMS/ Pfizer.

Bibliografia

1. Andreotti F, Testa L, Biondi Zoccai et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25. 307 patients. *Eur Heart J.* 2006;27:519-26.

2. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
3. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
4. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1031-6.
5. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
6. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing (WOEST). *Am Heart J*. 2009;158:713-8.
7. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
8. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
9. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) Study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
10. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
11. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology*. 2005;104:101-6.
12. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J*. 2007;28:1717-22.
13. Gilard M, Blanchard D, Helft G, et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral anticoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009;104:338-42.
14. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011;139:260-70.
15. Marques da Silva P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Rev Port Cardiol*. 2012 (in press).
16. Huo MH. New oral anticoagulants in venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic patients: are they really better? *Thromb Haemost*. 2011;106:45-57.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
20. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al, for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9.
21. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:2541-54.
22. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRaise) trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
23. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38.
24. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 2011;365:699-708.
25. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
26. Lip G, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/ or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103:13-28.
27. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011;106:572-84.
28. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*. 2011;106:569-71.