



### **FIBRILHAÇÃO AURICULAR: ADICIONAR CLOPIDOGREL À ASPIRINA REDUZ ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS MAS AUMENTA HEMORRAGIAS GRAVES (ESTUDO ACTIVE A)**

---

Comentário ao POEM: "Clopidogrel + ASA for afib: Less strokes more hemorrhages (ACTIVE)". Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/info-pointer/archives/InfoPOEMs-July-2009.pdf> [acesso em 25/10/2009].

Referência: ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360 (20): 2066-78.

#### **Questão clínica**

**Será a associação de clopidogrel com aspirina mais eficaz do que a aspirina isolada na redução de eventos cardiovasculares em doentes com fibrilhação auricular e alto risco de acidente vascular cerebral não elegíveis para efectuar varfarina?**

#### **Resumo**

A fibrilhação auricular (FA) aumenta cinco vezes o risco de acidente



vascular cerebral (AVC). A varfarina e a aspirina, isoladamente, diminuíram este risco em 64 e 22%, respectivamente. A redução do risco, quando comparamos os dois fármacos, é de 38% a favor da varfarina, mas o risco de hemorragia intracraniana duplica, o de hemorragia extracraniana grave aumenta em 70% e não se verifica uma redução significativa da mortalidade por qualquer causa nem por causas vasculares. Com base nestes dados, a varfarina é recomendada em doentes de alto risco para AVC e a aspirina em doentes de risco inferior. Vários estudos americanos e europeus têm demonstrado, no entanto, que apenas metade dos doentes com FA e risco elevado de AVC se encontram medicados com varfarina, encontrando-se geralmente a fazer aspirina.

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico em 580 centros de 33 países, cujo objectivo foi avaliar se a adição de clopidogrel à aspirina reduziria o risco de eventos vasculares em doentes com FA. Foram incluídos 7.554 doentes com fibrilhação auricular e alto risco para AVC, sem indicação para anticoagulação com varfarina ou que não desejassem ser medicados com este fármaco. Os participantes, todos medicados com aspirina 75-100mg/dia, foram distribuídos aleatoriamente por 2 grupos: um de 3.772 doentes a quem foi adicionada uma toma diária de 75mg de clopidogrel e outro de 3.782 a quem foi adicionado placebo.

Os critérios de inclusão foram: participantes em FA no momento de admissão no estudo ou antecedentes de pelo menos 2 episódios de FA intermitente nos 6 meses anteriores

e pelo menos um dos seguintes factores de risco para AVC: idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão, AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) prévio, embolia fora do sistema nervoso central prévia, fracção de ejeção ventricular <45%, doença vascular periférica, idade entre os 55 e os 64 anos com diabetes mellitus ou doença coronária. Foram excluídos os doentes medicados com varfarina ou clopidogrel ou que tivessem algum dos seguintes factores de risco para hemorragia: úlcera péptica documentada nos últimos 6 meses, hemorragia intracerebral prévia, trombocitopenia (<50x10<sup>9</sup>/L) ou consumo excessivo de álcool.

O *outcome* primário do estudo era a ocorrência de qualquer evento vascular *major*: AVC, enfarte agudo do miocárdio (EAM), embolia sistémica fora do sistema nervoso central ou morte de causa vascular. O *outcome* secundário primordial era a ocorrência de AVC.

A média de idade dos participantes foi de 71 anos de idade, 58,2% eram do sexo masculino e a maioria tinha um *score* de CHADS2 médio de 2, indicador de um risco baixo a moderado de AVC. A maioria tinha FA permanente (64%) e apenas 13% tinha antecedentes de AVC ou de AIT. As razões para não tomar varfarina distribuíram-se entre: risco específico de hemorragia (22,9%), conselho médico (49,7%) e preferência do doente (26,0%). Quarenta e três doentes não completaram o estudo (<1%) que durou em média 3,6 anos em ambos os grupos. O *outcome* primário ocorreu em 832 doentes medicados com clopidogrel e em 924 doentes a receber placebo, o que correspondeu a uma redução de

6,8%/ano *versus* 7,6%/ano (RR=0,89; 95%IC=(0,81–0,98) p=0,01; NNT=125). Este resultado no grupo do clopidogrel ocorreu sobretudo pela redução da incidência de AVC's isquémicos, um terço dos quais não incapacitantes (2,4%/ano *versus* 3,3%/ano; p<0,001; NNT=111). O risco de AVC incapacitante foi menor no grupo da intervenção (1,6%/ano *versus* 2,1%/ano; p=0,004; NNT=200). Somando a ocorrência total de eventos, quer vasculares graves (*outcome* primário), quer de hemorragias graves, não houve diferença significativa entre a taxa global de eventos nos dois grupos em estudo, mas a hemorragia grave foi mais notória no grupo do clopidogrel (2%/ano *versus* 1,3%/ano; p < 0,001; NNTH=143).

### Comentário

Este estudo revelou que em doentes com fibrilhação auricular não elegíveis para terapêutica com varfarina, a adição de clopidogrel à aspirina reduz ligeiramente o risco de eventos vasculares graves, especialmente de AVC incapacitante (NNT=200) mas aumenta de forma significativa o risco de hemorragia grave (NNTH=143)

### LOE=1b.

O estudo vem complementar um anterior, dos mesmos autores, em que a associação do clopidogrel à aspirina foi comparada à varfarina,<sup>1</sup> e em que também não se obtiveram resultados favoráveis quanto à aplicabilidade do clopidogrel em doentes com FA. É pertinente referir que 38% dos doentes incluídos pertenciam a um nível de risco baixo segundo o *score* CHADS2 (*score* de 0 ou 1), e não teria, *a priori*, indicação para receber varfarina. Este facto poderá ter influenciado os resultados pois



pretendia-se avaliar uma população de alto risco para AVC, ideia que é reforçada por outro resultado deste estudo: o de que o *score CHADS2* influencia de forma significativa o efeito do clopidogrel. Urge a necessidade de falar em números e de, através deles, envolver os doentes na escolha da terapêutica. Ensaio anteriores demonstraram a superioridade da varfarina *versus* aspirina<sup>2</sup> mas estes resultados não permitem afirmar taxativamente que a associação aspirina + clopidogrel em doentes com FA e alto risco de AVC seja melhor ou pior do que a aspirina isolada, mas sim diferente. Não está na balança a redução total de eventos mas a escolha dos eventos

que o doente mais valoriza e recebe. É uma decisão fundamentada implica conhecer «ferramentas» que permitam calcular não só o risco de eventos vasculares mas também o risco de eventos hemorrágicos, o que é possível nos dias de hoje.<sup>3,4</sup>

Abreviaturas: RR= risco relativo; IC= intervalo de confiança; CHADS2 *score* (*congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes, and prior stroke or transient ischemic attack*); NNT= *number needed to treat*; NNTH= *number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed*.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE 12 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.

2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
3. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005 Nov;20(11):1008-13.
4. Lowen P. SPARC – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Risk Calculator. 2009. Disponível em: <http://therapeuticseducation.org/2009/09/30/episode-68-the-heart-of-the-matter-for-stroke-prevention-in-atrial-fibrillation/> [acedido em 27/10/2009].

Catarina Almeida Empis  
USF S. Julião - Oeiras