

Evidências com o uso de DOACs para redução do risco cardiovascular em pacientes diabéticos com FANV

Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho
PhD, FESC, FACC
CRM-SP 18460



FANV, prevenção de acidente vascular cerebral em adultos com fibrilação atrial não valvar e um ou mais fatores de risco.

imagem meramente ilustrativa

Evidências com o uso de DOACs para redução do risco cardiovascular em pacientes diabéticos com FANV

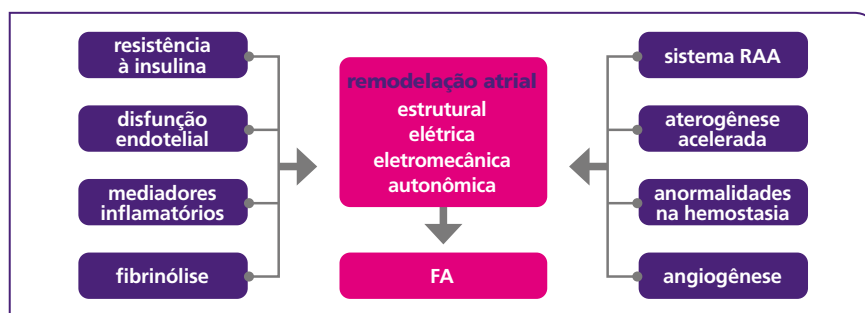


Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho
PhD, FESC, FACC
CRM-SP 18460

- ◆ Chefe da Unidade Coronária da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), SP
- ◆ Professor associado de Cardiologia do departamento de Clínica Médica da FCM-Unicamp, SP

Observa-se maior incidência de FA em pacientes diabéticos do sexo masculino e com idade mais avançada (Figura 1).^{8,9}

Figura 1 - DM e FA: possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos



- ◆ Com base na metanálise de 11 estudos observacionais com 1,6 milhões de pacientes, o DM foi associado a um **aumento de 40% no risco de FA**.

DM, diabetes mellitus; FA, fibrilação atrial; RAA, renina-angiotensina-aldosterona.

Adaptada de Tadic M et al, 2015.⁹

O diabetes mellitus (DM) tipo 2 é uma das doenças crônicas mais comuns e sua prevalência está aumentando. Em 2014, estimou-se que 387 milhões de pessoas tinham DM em todo o mundo, das quais cerca de metade não foram diagnosticadas.¹ A projeção para 2035 é que o número de pacientes com DM terá aumentado para 592 milhões.¹

O DM é um importante fator de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.²

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente, sendo associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo, insuficiência cardíaca e admissões hospitalares recorrentes.³ A FA afeta cerca de 2,2 milhões de indivíduos nos Estados Unidos e 4,5 milhões na Europa.^{4,5}

Estudos têm mostrado que o DM aumenta em cerca de 40% a ocorrência de FA.⁶ Em uma importante metanálise⁷, esse aumento foi de 39%.

Redução do risco de AVC e embolia sistêmica

O benefício do uso de anticoagulantes orais diretos (DOACs, *direct oral anticoagulants*), comparado com o de varfarina, na redução de AVC e tromboembolismo arterial em pacientes com FA foi demonstrado em 4 grandes estudos Fase III.¹⁰⁻¹³ O percentual de pacientes diabéticos variou de 23% a 40%, sendo que o estudo ROCKET AF¹¹ apresentou a maior proporção desses indivíduos (Figura 2).¹⁰⁻¹³

Figura 2 - Ocorrência de DM em pacientes com FA incluídos em estudos FASE III e sob uso de DOACs

	ROCKET AF (N = 14.264)	ARISTOTLE (N = 18.201)	ENGAGE AF (N = 21.105)	RE-LY (N = 18.113)
escore CHADS2 médio	3,5	2,1	2,8	2,1
C insuficiência cardíaca congestiva	63%	35%	57%	32%
H hipertensão	91%	87%	94%	79%
A idade ≥75 anos	44%	31%	40%	40%
D diabetes mellitus	40%	25%	36%	23%
S ₂ AVC prévio ou AIT	55%	19%	28%	20%
insuficiência renal moderada	21%	15%	19%	19%

- ◆ **40% dos pacientes do ROCKET AF tinham FA + DM e média de CHADS2 de 3,7.**

DM, diabetes mellitus; FA, fibrilação atrial; DOACs, *direct oral anticoagulants* (anticoagulantes orais diretos); AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório.

Adaptada de Connolly SJ et al, 2009¹⁰; Patel MR et al, 2011¹¹; Giugliano RP et al, 2013¹²; Granger CB et al, 2011.¹³

Bansilal S et al¹⁴ publicaram uma sub-análise do estudo ROCKET AF, observando especificamente o comportamento dos pacientes diabéticos. Eles compararam as taxas de AVC, embolia sistêmica (ES) e hemorragias durante o estudo naqueles randomizados para rivaroxabana ou varfarina, com o intuito de verificar a influência do DM nesses desfechos.

Os 5.695 pacientes com DM (40%) do estudo eram mais jovens, mais obesos e tinham FA mais persistente, mas apresentavam menos AVC prévio. As eficácias relativas de rivaroxabana e varfarina para prevenção de AVC e ES foram semelhantes em pacientes com e sem DM [com DM: 1,74 versus 2,14/100 pacientes-ano, razão de risco (HR, *hazard ratio*): 0,82; sem DM: 2,12 versus 2,32/100 pacientes-ano, HR: 0,92] (interação $p = 0,53$).

A segurança da rivaroxabana foi similar à da varfarina em pacientes com e sem DM (Figura 3), respectivamente, independente do status da DM, em relação a:¹⁴

Figura 3 - Subanálise de pacientes diabéticos do estudo ROCKET AF

	com DM		sem DM		valor p (interação)
	rivaroxabana %/ano (n)	varfarina %/ano (n)	rivaroxabana %/ano (n)	varfarina %/ano (n)	
resultados de eficácia					
AVC/ES	1,74 (95)	2,14 (114)	2,12 (174)	2,32 (192)	0,53
AVCI ou ES	1,48 (81)	1,55 (83)	1,71 (141)	1,80 (150)	0,91
resultados de segurança					
sangramento maior ou NMCR	14,81 (582)	15,44 (596)	14,99 (893)	13,94 (853)	0,17
sangramento maior	3,79 (165)	3,90 (169)	3,47 (230)	3,17 (217)	0,43
AVC hemorrágico	0,23 (10)	0,46 (20)	0,28 (19)	0,43 (30)	0,61

DM, diabetes mellitus; AVC, acidente vascular cerebral; ES, embolia sistêmica; AVCI, acidente vascular cerebral isquêmico; NMCR, non-major clinically relevant (não grave clinicamente relevante).

Adaptada de Bansilal S et al, 2015.¹⁴

- ◆ sangramento maior (HR 1,00 e 1,12; interação $p = 0,43$);
- ◆ sangramento clinicamente relevante ou menor (HR 0,98 e 1,09; interação $p = 0,17$);
- ◆ hemorragia intracerebral (HR 0,62 e 0,72; interação $p = 0,67$).

Ao analisar os componentes de eficácia, morte cardiovascular e ocorrência de AVC e ES, observa-se uma redução de 20% na incidência de morte cardiovascular com significância estatística e com $-p$ de interação significativo, sugerindo uma redução na ocorrência de eventos ateroscleróticos, além da proteção já descrita em relação a AVC e ES.¹⁴

Considerações finais

A ocorrência de pacientes diabéticos com FA é muito frequente no mundo todo. A eficácia e segurança relativas de rivaroxabana comparada à varfarina foram semelhantes em pacientes com e sem DM, apoiando o uso de rivaroxabana nos dois cenários e sugerindo uma redução na ocorrência de eventos ateroscleróticos.

Referências: 1. International Diabetes Federation. Key findings [internet]. 2014, Feb 2 [cited at 2021 Apr 21]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014> 2. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gomez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5(4):444-70. 3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4. 4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. 5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):651-745. 6. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105(3):315-8. 7. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):56-62. 8. Alwafi H, Wong ICK, Banerjee A, et al. Epidemiology and treatment of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes in the UK, 2001–2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):12468. 9. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: from mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(4):269-76. 10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. 11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. 12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. 13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. 14. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015;170(4):675-82.e8.

Expediente

Evidências com o uso de DOACs para redução do risco cardiovascular em pacientes diabéticos com FANV
572/2021 – maio, 2021

Produção Editorial

 CongressesUpdate®

redacao@congressesupdate.com.br

Consultoria científica Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho (CRM-SP 18460) **Direção** Magali A. Luiz Martins **Coordenação e Edição** Fabiane Martins (Mtb 45459) **Produção** Monika Uccella **Revisão** Carolina Guimarães **Projeto Gráfico** Vivian Luis **Capa** Shutterstock **Distribuição** Bayer

É proibida a reprodução parcial ou total desta publicação sem autorização prévia da Editora. O anúncio publicado nesta edição é de exclusiva responsabilidade do anunciante, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente as opiniões e recomendações da Editora e do Laboratório. Todos os direitos reservados à Luiz Martins Editorial Ltda.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.



PROTEÇÃO COMEÇA COM VOCÊ!

Proteja o que mais importa para o seus pacientes.



Estudo ROCKET-AF representou de forma ampla o paciente de alto risco e com comorbidades.

- Portador de Insuficiência Cardíaca, Idoso, Paciente com Acidente Vascular Cerebral Prévio, Portador de Doença Renal Crônica e Portador de Diabetes do Tipo 2.

Conheça e divulgue para seus pacientes



O programa de benefícios e descontos da Bayer.

até **55%** de desconto



Para informações completas consulte www.bayerparavoce.com.br.

REFERÊNCIAS: 1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.

XARELTO®: Rivaroxabana 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg. REG. MS 1.7056.0048. **INDICAÇÕES:** Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg, 15 mg e 20 mg; Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar (FANV). Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de TVP e embolia pulmonar (EP) recorrentes após TVP aguda, em adultos. Tratamento de EP e prevenção de EP e TVP recorrentes, em adultos. Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. Xarelto® (rivaroxabana) 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg; Prevenção de eventos aterotrombóticos (AVC, infarto do miocárdio e morte cardiovascular) em pacientes adultos com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática em alto risco de eventos isquêmicos. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente; sangramento ativo clinicamente significativo; doença hepática associada à coagulopatia; gravidez e lactação. Tratamento concomitante de DAC/DAP com AAS em pacientes com AVC hemorrágico ou lacunar prévio ou qualquer AVC dentro de um mês. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Xarelto® não é recomendado para tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVR). Não há dados em pacientes com válvulas cardíacas protéticas. Xarelto® 2,5 mg duas vezes ao dia não é indicado em associação com terapia antiplaquetária dupla. Deve ser interrompido antes de intervenção ou cirurgia. Xarelto® não é recomendado em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva. Comprometimento renal grave (ClCr <15 ml/min). Tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV, potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-p. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo. **USO COM CAUTELA:** Pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min); recebendo medicações concomitantes que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma em pacientes tratados, como inibidores potentes do CYP3A4; risco elevado de sangramento, doença gastrointestinal ulcerativa; monitoramento clínico de acordo com as práticas de anticoagulação é recomendado durante todo o período de tratamento. Anestesia neuraxial (epidural/espinal). Pacientes com peso corporal baixo (< 60 kg) quando coadministrado com AAS. **EVENTOS ADVERSOS:** anemia, tontura, cefaléia, síncope, hemorragia ocular, taquicardia, hipotensão, hematoma, epistaxe, hemorragia do trato gastrointestinal e dores abdominais, dispepsia, náusea, constipação, diarreia, vômito, prurido, erupção cutânea, equimose, dor em extremidades, hemorragia do trato urogenital, febre, edema periférico, força e energia em geral reduzidas, elevação das transaminases, hemorragia pós-procedimento, contusão. **POSOLOGIA:** Prevenção de AVC em FANV: 20 mg uma vez ao dia. Pacientes com disfunção renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min): 15 mg uma vez ao dia. Pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent: 15 mg de Xarelto® uma vez ao dia (ou 10 mg de Xarelto® uma vez ao dia, se insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min)) associado a um inibidor de P2Y12 por no máximo 12 meses após a ICP com colocação de stent. Tratamento do TEV: o tratamento inicial de TVP e EP agudas é de 15 mg duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses: 10 ou 20 mg uma vez ao dia, com base em uma avaliação de risco individual. Xarelto® 15 e 20 mg devem ser ingeridos com alimentos. Profilaxia de TEV após artroplastia de quadril (ATQ) e joelho (ATJ): 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento. Os pacientes devem ser tratados por 5 semanas após ATQ ou por duas semanas após ATJ. A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia. A dose recomendada para pacientes no regime vascular com DAC ou DAP é de 1 comprimido de 2,5 mg de Xarelto® duas vezes ao dia em associação com dose diária de 100 mg AAS. A duração do tratamento deve ser determinada para cada paciente com base em avaliações regulares. Xarelto® 2,5 mg pode ser tomado com ou sem alimentos **PRODUTO DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO. VERSÃO: XAR 2021-03-11-201.**

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTIMICÓTICO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamento. Para mais informações consulte a bula do produto ou a BAYER S.A - produtos farmacêuticos. Rua Domingos Jorge, 1100 - São Paulo - SP - CEP: 04779-900

PP-XAR-BR-0775-1 | Maio 2021



sac@bayer.com
Respeito por você