

TRIFLUSAL NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE DAC E OUTRAS INDICAÇÕES EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Juan Carlos Kaski

Professor of Cardiovascular Science
Director of Cardiovascular Biology Research Centre
Division of Cardiac and Vascular Sciences
St George's Hospital(University of London, UK)

José M^a Cruz-Fernández (*)

Professor of Cardiology
Director of Cardiology Department
Virgen de la Macarena's University Hospital (Sevilla, Spain)

Jordi Matías-Guío ()**

Professor of Neurological Sciences (Universidad Complutense, Madrid)
Director of Neurology Department
San Carlos' Clinical & University Hospital (Madrid, Spain)

(*) Honorary President of The Spanish Society of Cardiology

(**) Current President of the Spanish Society of Neurology

Índice

Perfil farmacológico do triflusal

Eficácia e segurança do triflusal-evidências

Doença arterial coronariana

Síndromes coronarianas agudas

Infarto agudo do miocárdio(IAM)

Angina instável

Prevenção de doença oclusiva em enxertos

Acidente vasculat encefalico isquemico

Meta-análises

Fibrilação atrial

Prevenção de tromboembolismo apos troca valvar

Estudos farmacoepidemiologicos

Intolerancia a AAS

Conclusões

Referencias

Triflusal, vendido em 26 países ao redor do mundo é um agente antiplaquetário estruturalmente semelhante aos salicilatos mas não derivado de AAS. Ele tem perfil farmacológico único. Neste artigo revisamos a farmacologia do triflusal, assim como o perfil de segurança e eficácia baseado em evidências.

Perfil farmacológico de triflusal

Como o AAS triflusal inibe irreversivelmente a ciclooxigenase isoforma 1(COX 1) através da sua acetilação assim inibindo a biosíntese de tromboxano(1,2). O principal metabólito do triflusal, ácido benzóico 2-hidroxi-4-(trifluorometil) ou HTB também é ativo na ação antiplaquetária, quando o ácido salicílico, metabólito principal da aspirina não tem efeito significativo nas plaquetas. AAS, triflusal e HTB são capazes de estimular a oxido nítrico sintase, aumentando assim a liberação de oxido nítrico em vários tipos de células como os monócitos, mas de forma mais potente que a aspirina(1). Óxido nítrico pode ser transferido para plaquetas, onde ele exerce efeito antiagregante potencializando síntese de GMPc(3). Triflusal também inibe a fosfodiesterase plaquetária, enzima responsável por degradar AMPc e GMPc. O aumento de ambos os nucleosídeos está associado a inibição da agregação plaquetária através do bloqueio da mobilização do cálcio intraplaquetário(4). O triflusal bloqueia a ativação do fator de transcrição nuclear(NF-kB) e assim inibe a expressão de marcadores de inflamação vascular e neuronal e moléculas de adesão reguladas positivamente pelo fator(5,6). Ao contrário da aspirina o triflusal não bloqueia a síntese de prostaciclina(1). Um estudo recente provou que triflusal reduz os marcadores de inflamação e deficits funcionais em ratos recebendo injeções de beta-amiloide e/ou endotelina sugerindo um possível efeito neuroprotetor deste agente que ainda pode ser útil no tratamento do mal de Alzheimer e isquemia cerebral(7).

Após a administração oral o triflusal é rapidamente hidrolisado a HTB. Após dose única de 900mg em indivíduos saudáveis valores de meia vida para absorção de 0,4 horas e 2,44 horas foram documentados para triflusal e HTB, respectivamente(8). Valores correspondentes de concentração máxima no plasma foram de 11,6 e 97,2 mg/L e meia vida de eliminação era de ,53 e 34,3 horas. A eliminação do triflusal é principalmente renal: >60% do componente principal é excretado da urina, como triflusal, HTB e HTB-glicina conjugados em 48 h da

administração(8). Não existem muitas diferenças no perfil farmacocinético do triflusal e HTB em idosos e jovens, tornando desnecessário ajuste de dose em idosos(8).

Pharmacokinetics	
• Absorption	Fast, not affected by food
• Metabolism	Plasma hydrolysis, giving rise to active metabolite HTB
• Maximum concentration	Triflusal: 1-2 hours HTB: 5 hours
• Biological half-life $T_{1/2}$	Triflusal: 30 minutes HTB: 35 hours
• Elimination	Renal
• Initial activity	2 hours after intake

ADIS Drug Evaluation, 2006

Este slide delinea o perfil farmacológico do triflusal. Ele é absorvido rapidamente e é hidrolisado no plasma a HTB, seu principal metabolito ativo. Concentração máxima no sangue é obtida em 1-2 h para o triflusal e 5 h para o HTB. A meia vida do triflusal é de 30 minutos, enquanto a do HTB é de 35 horas. A principal via de excreção é renal. O início da ação do triflusal pode ser observada 2 h após ingestão.

Eficácia e segurança do triflusal

Doença coronariana- síndrome coronariana aguda

IAM-Infarto agudo do miocárdio

O estudo TIM(triflusal in myocardial infarction) foi randomizado, duplo cego, multicêntrico comparando eficácia e tolerabilidade do triflusal contra AAS na prevenção de eventos cardiovasculares pós IAM(9). Os pacientes incluídos no estudo tinham sinais e sintomas sugestivos de IAM incluindo pelo menos 1 dos seguintes: 1) supradesnivel de ST>1mm em 2 derivações periféricas ou 2mm em 2 precordiais concordantes, ou onda Q ou nova onda Q(maior que 0,04 seg ou 25% do QRS) em ao menos um ECG dentro das 24h de início dos sintomas e 2)Aumento da CPK em pelo menos 2 x o limite superior da normalidade nas 24h do início dos sintomas.

Foram divididos 2275 pacientes entre 600mg de triflusal ou 300mg uma vez ao dia por 35 dias. Tratamento foi iniciado tão logo quanto possível, mas sempre dentro das 24h do início dos sintomas. O desfecho primário era morte, IAM não fatal ou eventos cerebrovasculares não fatais. Desfechos secundários foram definidos como morte, reinfarto não fatal, eventos cerebrovasculares não fatais e revascularização de urgência ocorrendo dentro dos primeiros 35 dias do IAM.

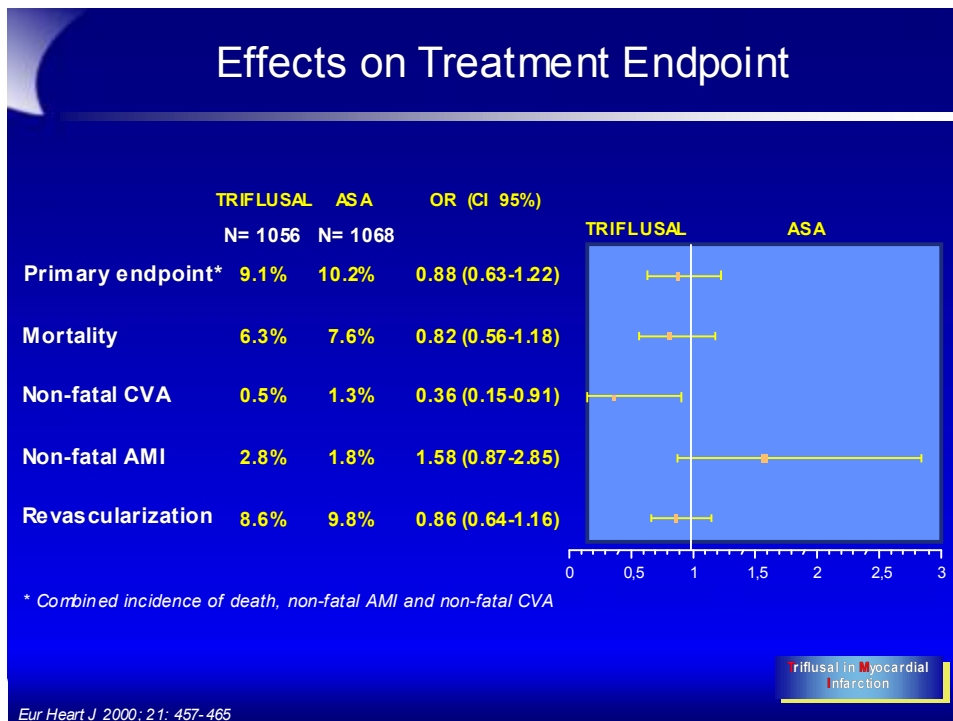
Reinfarto não fatal foi definido como recorrência, durante o período de avaliação, dos sinais e sintomas sugestivos de IAM confirmado por ECG ou enzimas nas 72 h seguintes. Eventos cerebrovasculares foram definidos como um achado neurológico anormal devido a evento cerebrovascular isquêmico um hemorrágico confirmado por tomografia. Endpoints secundários foram definido como a incidência individual de morte, reinfarto não fatal, eventos cerebrovasculares não fatais e revascularização de urgência dentro dos primeiros 35 dias de IAM.

A tolerabilidade e eficácia, em particular em relação a eventos hemorrágicos, foi avaliada. Segurança foi abordada em usando a eventos adversos reportados espontaneamente que foram caracterizados de acordo com sua natureza, gravidade, duração e evolução. Foi entregue um questionário aos pacientes com ênfase em sinais e sintomas para avaliar tolerabilidade.

Os pacientes foram avaliados na admissão, no di 15 ou na alta(o que ocorresse antes) e no dia 35. Monitorização seqüencial foi bem sucedida com inspeções planejadas, que foram definidas a priori após o recrutamento de 1000 pacientes e depois após mais 250 terem sido admitidos. (10)

Não havia diferenças quanto a características de base entre os dois grupos de tratamento. Apenas 9,93% dos pacientes no grupo aspirina e 8,5% dos pacientes do grupo triflusal tiveram um IAM não -Q. foram avaliados 2270 pacientes para segurança e 2124 foram validados para seguimento após a quinta consulta. Neste ponto a trajetoriado estudo cruzou o limite interno da região de continuidade, favorecendo a hipótese nula(não houve diferença significativa(10). O desfecho primário combinado de morte, IAM não fatal e evento cerebrovascular não fatal ocorreu em 9,06%(99 pacientes) doa 1056 recebendo triflusal e 10,15%(105 pacientes do grupo recebendo AAS(OR:0,882,95% IC: 0.634-1.227 0,p=0,582) . O risco de evento cerebrovascular não fatal foi significativamente menor com triflusal que com aspirina -0,48%(5 pacientes) versus 1,31%(14 pacientes)- pacientes respectivamente (OR: 0.364; 95% CI: 0.146-0.908; p = 0.030). Não houve diferença significativa entre tratamentos em termo de risco de morte, IAM não fatal e revascularização

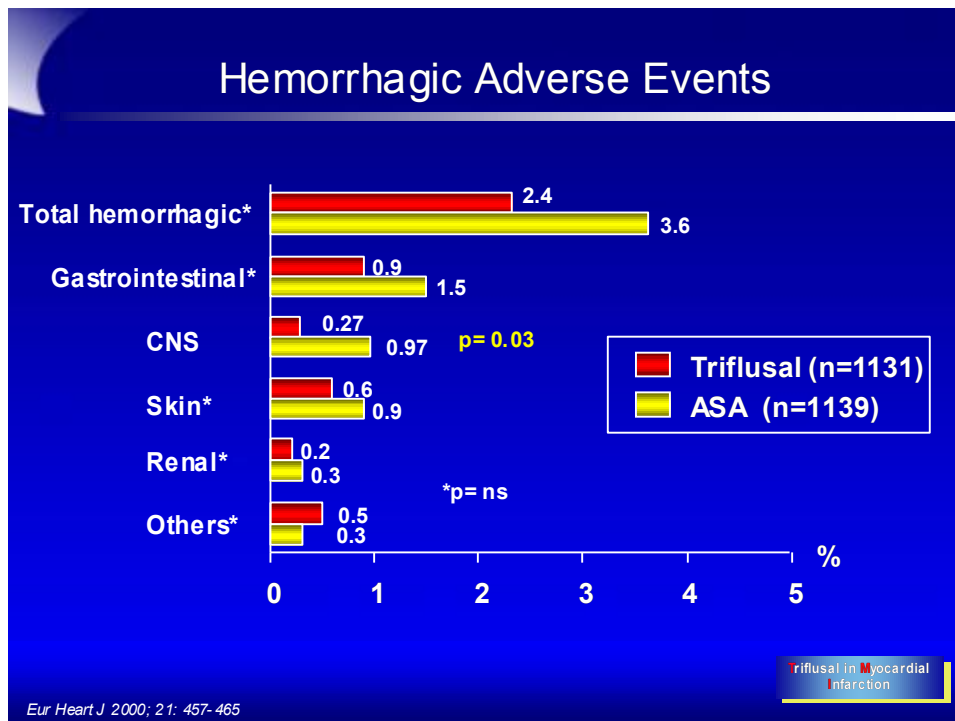
Não houve diferença entre a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento. Ainda assim, a incidência de eventos cerebrovasculares foi menor no grupo triflusal que no grupo AAS(0.27% versus 0.97%, p = 0.03).



Este slide resume os resultados do estudo TIM. Não houve diferenças nos endpoints primários nem em 3 dos 4 endpoints secundários. A incidência de eventos cerebrovasculares não fatais foi significativamente menor no grupo triflusal que no grupo AAS.

No estudo TIM 71% dos pacientes foram tratados com fibrinolíticos em ambos os grupos. Em subanálise a incidência de acidente vascular encefálico hemorrágico foi menor no grupo r-tpa+ triflusal que no grupo r-tpa + AAS(0,5 vs 2,3 p= 0,03). Este achado sugere menor incidência de AVC hemorrágico no grupo triflusal comparado ao grupo AAS(0% vs 1,6%; p=0,01)

Análise de custos mostrou que o custo total do tratamento com triflusal versus aspirina por 35 dias foi 39,58 euros e 55,31 euros, respectivamente.



No estudo TIM triflusal foi associado a menor incidência de hemorragia, ainda que a diferença entre grupos não tenha alcançado diferença significativa. Ainda assim foi notada tendência a menos hemorragia no sistema nervoso central com triflusal.

Angina instável

Um estudo multicêntrico, randomizado placebo controlado(13) feito em pacientes com angina instável mostrou redução no risco de IAM não fatal de 65,8% no grupo triflusal se comparado ao placebo(p=0,013). Não houve relatos de sangramentos maiores.

Prevenção de oclusão de enxerto venoso

Em estudo randomizado, duplo-cego, feito em 209 pacientes comparando eficácia de triflusal 300mg junto a dipiridamol 75mg três vezes ao dia versus aspirina 50mg junto a dipiridamol 75 mg dia versus placebo a combinação de triflusal e dipiridamol foi superior a de aspirina e dipiridamol(18).

Acidente vascular encefálico isquêmico(AVCi)

Quatro estudos multicêntricos avaliaram a eficácia e a segurança do triflusal na prevenção de eventos novos em pacientes com AVCi e AIT(ataque isquêmico transitório)(19-22). Tres estudos foram randomizados e duplo-cegos(20-22), onde triflusal entre eles o TACIP(triflusal versus aspirin in cerebral infarction prevention)(21) e TAPIRSS(triflusal versus aspirin for prevention of infarction: a Randomized Study)(22).

O TACIP (21)randomizado paralelo e multicêntrico abordou 2170 pacientes com AVCi ou AIT e não mostrou diferenças entre triflusal 600 mg diariamente e aspirina 325mg diariamente, ambos administrados por pelo menos 1 ano e no Maximo 3 anos, no desfecho composto de morte vascular, AVC não fatal e ou IAM não fatal. A incidência de hemorragia grave foi 1,2% no grupo triflusal e 2,9% no grupo aspirina((HR:0,42; 95% IC: 0,22-0,81; p=0,006).

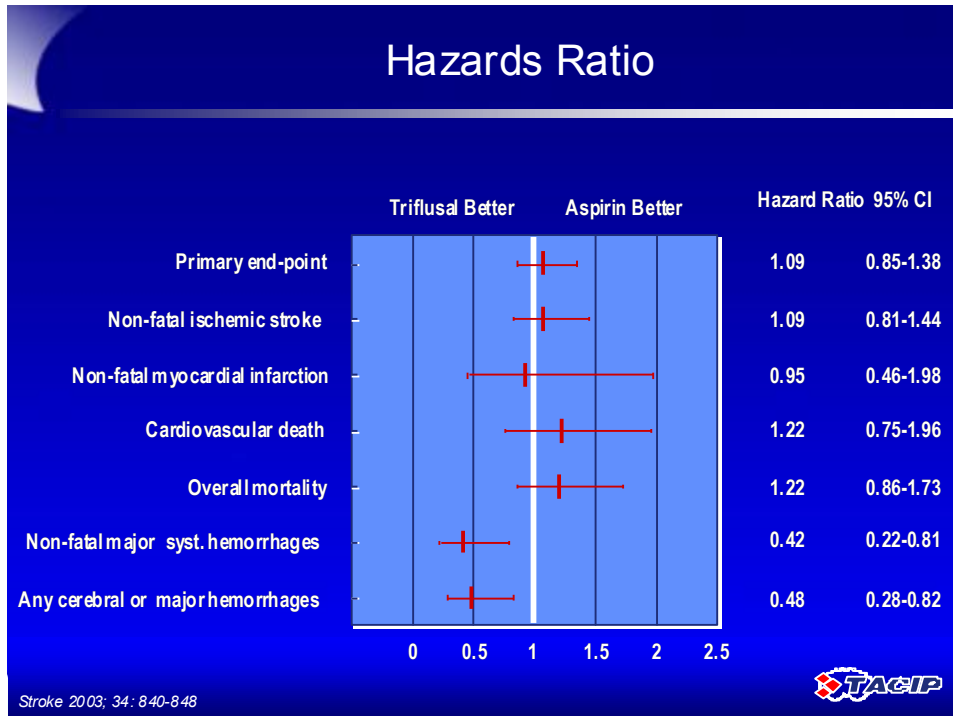


Fig 4

A incidência de qualquer hemorragia cerebral ou sistêmica grave foi de 1,9% no grupo triflusal e 4% no grupo AAS(HR:0,48; 95%CI:0,28-0,82; p=0,004). A incidência de hemorragia total foi mais baixa no grupo triflusal que no grupo aspirina: 16.7% versus 25.2% (OR: 0.76; 95% CI: 0.67-0.86; p < 0.001).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre triflusal e AAS em relação a eventos primários. Não houve diferenças na eficácia de triflusal e AAS na ocorrência de endpoints secundários, exceto na redução de eventos hemorrágicos(incluindo eventos graves) favorecendo triflusal.

Patients with Hemorrhagic Adverse Events

	ASPIRIN N= 1052	TRIFLUSAL N= 1055	p value
ANY MINOR	22.1%	15.2%	<0.001
ANY MAJOR*	4.0%	1.9%	0.004
ANY MAJOR OR MINOR	25.2%	16.7%	<0.001
Gastro-intestinal	8.5%	5.6%	0.01
Skin haematoma	7.8%	4.5%	0.001
Respiratory	7.0%	5,3%	n.s.
Urinary	2.3%	1,9%	n.s.
Cerebral	1.0%	0.7%	n.s.
Ocular	1.0%	0.6%	n.s.

*Incluye: systemic and cerebral haemorrhage, fatal and non-fatal

Stroke 2003; 34: 840-848

Fig 5 Pacientes usando triflusal(em comparação com AAS) tiveram menor incidência das seguintes categorias de hemorragia: Total, gastrointestinal e hematoma. O risco de hemorragia sistêmica grave foi maior no grupo AAS que no grupo triflusal, assim como o risco de qualquer hemorragia cerebral.

Resultados semelhantes foram encontrados no TAPIRSS(22), estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, piloto, feito com 430 AIT prévios ou AVCi em latino-americanos.

Meta análise

Uma revisão sistemática e meta-análise comparando a eficácia e segurança de triflusal versus AAS em pacientes com AVC ou AITs ou IAM foi publicada recentemente(23). Cinco estudos(quatro em AVC ou AIT[2994 pacientes](19-22) e um em IAM[2275 pacientes](9)) comparando triflusal e aspirina foram incluídos. Em relação a eficácia(OR>1 a favor de triflusal) não foram encontradas diferenças para desfecho primário(IAM não fatal, AVCi, AVC hemorrágico, morte vascular- OR: 1.04; 95% CI: 0.87-1.23) nem para cada um dos desfechos individualmente. Triflusal foi melhor que aspirina para prevenção de AVC fatal(OR: 2.71; 95% CI: 1.12-6.55), AVC fatal e não fatal combinados(OR: 2.1; 95% CI: 1.15-4.04) e AVC hemorrágico não fatal(OR: 2.83; 95% CI: 1.20-6.68). No tocante à eficácia(OR> 1 favorece triflusal) não houve diferença no número de pacientes com pelo menos um evento, apesar do número de pacientes com eventos adversos sérios relacionados a medicação ter sido maior no grupo AAS que triflusal(OR: 1.36; 95% CI: 1.04-1.78) Triflusal foi mais seguro que aspirina no tocante às seguintes variáveis: total de eventos hemorrágicos, OR: 1.73; 95% CI:1.44-2.08), número de pacientes com hemorragia intracraniana ou evento hemorrágico maior(OR: 2.34; 95% CI: 1.58-3.46), número de pacientes com hemorragia extracraniana grave(OR: 2.34; 95% CI: 1.41-3.86), número de pacientes com hemorragia menor(OR: 1.60; 95% CI: 1.31-1.95) e número de pacientes com hemorragia do trato gastrointestinal(OR: 1.83; 95% CI: 1.35-2.48). O número de pacientes com evento não-hemorrágico relacionado a trato gastrointestinal foi menor no grupo AAS(OR: 0.84; 95% CI: 0.75-0.95)..

Fibrilação atrial(FA)

Estudo NASPEAF(National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation)(24) é um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, comparando a eficácia de triflusal junto a anticoagulação oral moderada versus anticoagulação oral padrão em pacientes com FA. Pacientes portadores de FA crônica ou paroxística- excluindo os de baixo risco segundo o SPAF(Stroke prevention in atrial fibrillation) ou menores de 60 anos – foram incluídos no estudo(25). Foram então divididos em dois grupos: O de alto risco, que incluiu FA não válvula com tromboembolismo e pacientes com estenose mitral sem tromboembolismo, e os de risco intermediário, composto pelos restantes. Critérios de exclusão foram: prótese valvar mecânica, AVC nos 6 meses anteriores, creatinina sérica > 3 mg/dl, alcoolismo ou usuário de drogas ilícitas, hipertensão grave, aterosclerose difusa, contraindicação a uso de antiagregantes plaquetários ou necessidade de uso de anti-inflamatórios não esteroidais(AINEs).

Os pacientes do grupo intermediário foram randomizados em três grupos: anticoagulação oral com acenocoumarol(antagonista de vitamina K muito usado na Europa) mantendo INR entre 2 e 3, triflusal 600mg diariamente ou combinação de ambos com INR alvo entre 1,25 e 2. No grupo de alto risco não havia o braço triflusal apenas, e os INR alvo eram de 2 a 3 no grupo anticoagulante e 1,4 a 2,4 no braço triflusal com anticoagulante.

Dados demográficos, fatores de risco, doenças cardíacas concomitantes, pressão arterial, exame físico, eletrocardiograma(ECG) e ecocardiograma(ECO) foram feitos no início do estudo. Seguimento era semestral a bienal, e entre consultas o paciente era avaliado pelo médico assistente. Seguimento foi interrompido após atingir desfecho ou após implante de válvula protética. Os eventos adversos eram registrados a partir de registros hospitalares ou via telefone. A anticoagulação era feita em unidades especializadas, registrando INR, tempo da apresentação, número de INR > 3,5 ou < 2, e controles.

Desfecho primário foi composto(morte vascular, AIT, AVC não fatal ou embolia sistêmica, o que ocorresse primeiro), Enquanto eventos secundários foram hemorragia grave, IAM, morte não vascular, e hemorragia menor. Estes eventos foram analisados sozinhos ou em combinação. O composto de qualquer desfecho primário e hemorragia maior foi analisado junto para avaliar o perfil de segurança.

AVC e AIT foram definidos como déficit neurológico focal durando mais ou menos de 24, respectivamente. Exames de imagem definiram se etiologia era isquêmica ou hemorrágica. Embolia sistêmica foi caracterizada como insuficiência vascular aguda na ausência de sintomas prévios aos sintomas. Morte vascular incluiu ou morte súbita ou qualquer outra causa

de morte ocorrendo dentro 30 dias apos evento vascular ou insuficiência cardíaca. Sangramento foi considerado grave quando necessitou de internação ou hemotransfusão ou cirurgia.

Trinta hospitais participaram seguindo a declaração de Helsinque. Os comitês de ética aprovaram os estudos e o consentimento informado foi obtido. Dois comitês cegos(para eventos e segurança) compostos de membros independentes dos avaliadores validaram todos os eventos e monitorizaram a segurança do tratamento. O centro de coleta de dados e analise estatística foi o hospital universitário de San Carlos em Madrid. O grupo de trombose da sociedade espanhola de cardiologia teve acesso ao banco de dados durante o estudo.

Mil duzentos e nove pacientes foram randomizados e 1159 avaliados para eficácia. Após uma media de 2,76 anos o desfecho primário foi inferior na terapia combinada que na anticoagulação pura tanto nos de risco intermediário(HR: 0.33; 95% CI: 0.12-0.91; p = 0.02) como no de alto risco(HR: 0.51; 95% CI: 0.27-0.96; p = 0.03).

Nos de risco intermediário o desfecho combinado foi mais baixo comparado ao grupo antiplaquetário(HR: 0.24; 95% CI: 0.09-0.64; p = 0.001) e a terapia combinada teve taxa inferior de embolia/AVC/AIT que o grupo antiplaquetário(HR: 0.21; 95% CI: 0.06-0.74; p = 0.01) e menor taxa de morte vascular que no grupo anticoagulante(0.37 versus 1.98, p = 0.01).

também mostrou redução de 61% nos defechos primários em relação a endpoints primários mais hemorragia grave comparada com os braços antiplaquetário(HR: 0.39; 95% CI: 0.17-0.87; p = 0.02) ou anticoagulante(HR: 0.38; 95% CI: 0.17-0.87; p = 0.02). No grupo de alto risco a terapia combinada teve menos morte vascular que no grupo anticoagulante(1.05 versus 2.79; p < 0.05).

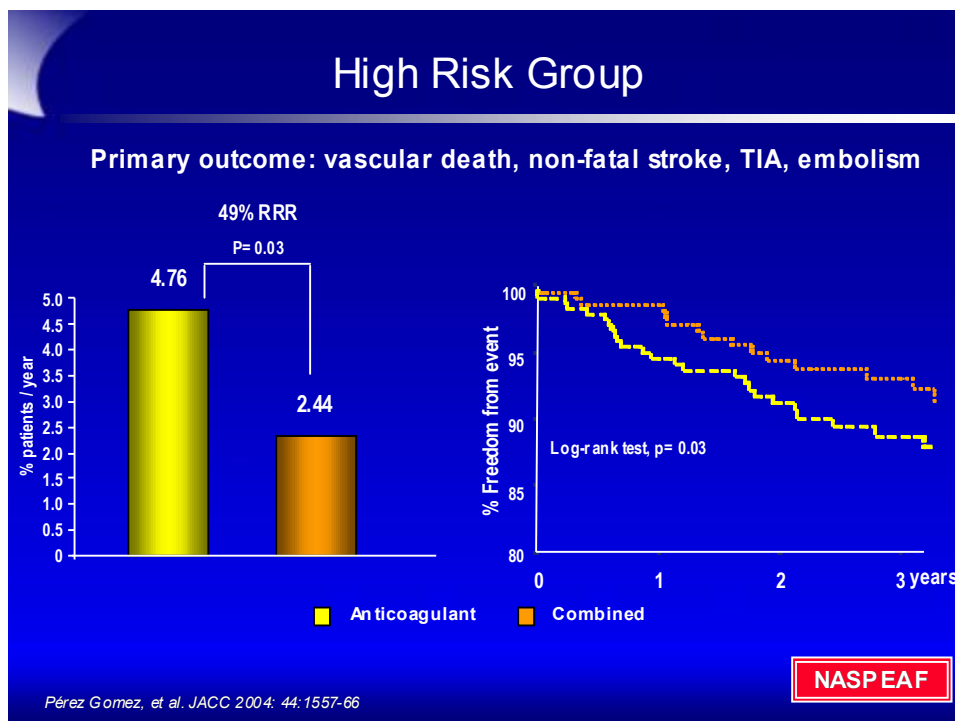


Fig 6 No grupo de risco intermediário a incidência de evento primário(intenção de tratar) foi menor com terapia combinada (0,9%) que com monoterapia com triflusal(3,8%) e com acenocoumarol(2,7%). A diferença entre essas duas monoterapias não foi significativa. A terapia combinada comparada com as outras terapias também produziu menor taxa de eventos primários.

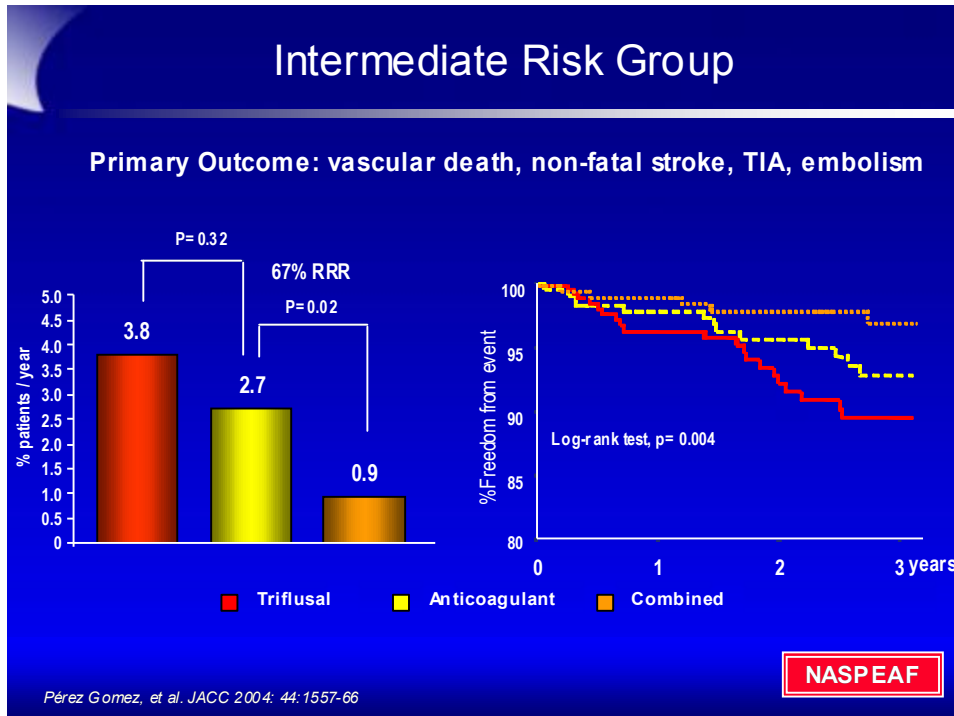


Fig 7 Para pacientes de alto risco, triflusal junto a acenocoumarol versus acenocoumarol foi associado a menores taxas de endpoint primário e morte vascular.

Não houve diferenças em relação a hemorragia grave nos grupos de alto ou médio risco.

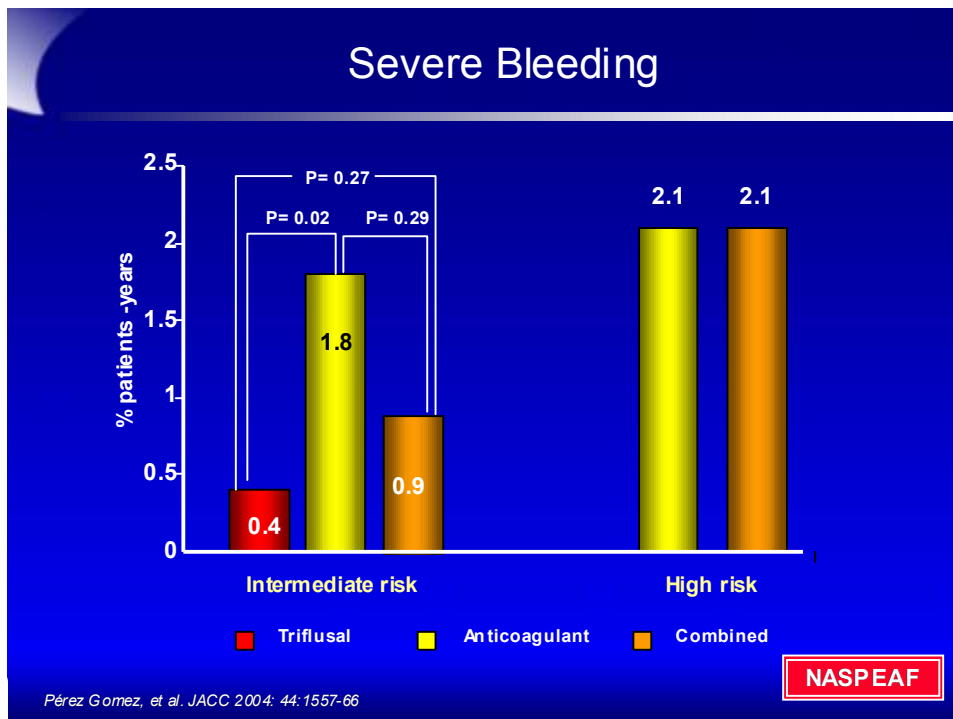


Fig 8 O estudo NASPEAF de profilaxia de tromboembolismo em fibrilação atrial registrou menor risco de hemorragia grave nos pacientes do grupo triflusal classificados como risco intermediário que nos pacientes tratados com acenocoumarol, ou triflusal junto a acenocoumarol (0.4% vs 1.8% vs 0.9%; $p < 0.05$).

Não houve diferença na incidência de eventos hemorrágicos maiores nos grupos de alto risco.

O braço terapia combinada apresentava um INR mais baixo que o braço anticoagulante isolado (1.93 vs 2.47 e 2.17 vs 2.50 nos grupos risco intermediário e alto risco, respectivamente; $p < 0.001$ para terapia combinada versus anticoagulante nos grupos risco intermediário e alto). Em subanálise deste estudo os autores notaram que em pacientes com estenose mitral a terapia combinada reduziu o risco de eventos em 58,3% comparado com terapia anticoagulante apenas. Outra subanálise (27) do mesmo estudo (24) mostrou que a terapia combinada reduziu o risco de eventos em comparação com anticoagulação em pacientes > 75 anos). A incidência de hemorragia grave foi menor em pacientes no braço de terapia combinada, mas não atingiu significância estatística.

O estudo NASPEAF (24) demonstrou pela primeira vez que a soma de um antiplaquetário (triflusal) com objetivo de reduzir a anticoagulação em pacientes com FA estratificados de acordo com o risco de tromboembolismo reduziu significativamente o risco de eventos vasculares sem aumentar o risco de sangramento. Isto difere dos estudos prévios comparando baixa dose de anticoagulação e AAS (25,28,29). A importância do estudo NASPEAF foi enfatizada no último NICE Guideline for management of AF (30) publicado pelo Royal College of Physicians of London in 2006, A diretriz confere nível 1+ aos resultados do NASPEAF (24)

Prevenção de tromboembolismo após troca valvar

Um estudo multicêntrico, randomizado, comparando eficácia e segurança de triflusal versus acenocoumarol para prevenção primária de tromboembolismo no pós-operatório recente após implante de bioprótese foi publicado recentemente (31). Pacientes com 18 anos ou mais eram incluídos se fossem submetidos a troca valvar mitral ou aórtica com bioprótese e assinassem termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão eram alergia a qualquer droga do estudo, cirurgia eletiva agendada para o semestre seguinte, uso de antiplaquetários, expectativa de vida menor que 1 ano, incapacidade de entender ou concordar com o estudo, átrio esquerdo maior que 60mm, uso de antiplaquetários ou anticoagulantes por outra causa que não doença valvar, insuficiência renal ou hepática, Hipertensão não controlada, úlcera péptica em atividade, distúrbio de coagulação, uso de AINE, usuário de drogas ilícitas intravenosas, impossibilidade de administração oral da medicação e participação concomitante em outro estudo nos últimos 3 meses. Mulheres grávidas, amamentando ou em idade fértil sem uso de contraceptivo adequado também foram excluídas.

Foram randomizados entre triflusal 600mg ou acenocoumarol (INR alvo 2,0-3,0). A medicação do estudo foi iniciada 24-48h após o implante da válvula e continuado por 3 meses.

O endpoint primário era o composto de tromboembolismo, hemorragia (qualquer hemorragia grave que cause morte, hospitalização ou lesão permanente, ou que requeira transfusão) e mortalidade relacionada a válvula.

Duzentos pacientes foram randomizados e 193 estavam disponíveis para avaliação de eficácia. Troca valvar aórtica foi feita em 181 pacientes (93,8%) e troca de válvula mitral foi feita em 10 pacientes (5,2%) e dupla troca foi feita em 2 (1%).

Desfecho primário foi registrado em 9 pacientes com triflusal (9,4%) e em 10 pacientes com acenocoumarol (11%) ($p=0,79$). Quando considerados apenas os pacientes com troca valvar aórtica ou resultados foram semelhantes: 8,8% versus 11% no grupo triflusal e acenocoumarol respectivamente ($p=0,57$).

Um total de 10 pacientes designados ao grupo acenocoumarol relataram ao menos um evento adverso se comparados com 3 (3,1%) no grupo triflusal ($p=0,048$). No tocante a hemorragia grave foram notificados seis episódios no grupo acenocoumarol e três no grupo triflusal.

Devemos notar que em um estudo prévio comparando aspirina versus anticoagulação oral após troca valvar biológica aórtica não houve diferenças entre eficácia ou segurança (32) quando neste estudo os eventos hemorrágicos do grupo triflusal foram menores que no grupo aspirina.

ESTUDOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS

Dois estudos caso controle (33,34) foram publicados recentemente. O primeiro estudo (33) avaliou o risco de hemorragia gastrointestinal associada a terapia com drogas cardiovasculares, AINE e analgésicos comuns. O grupo caso era composto de 1122 pacientes admitidos consecutivamente com sangramento devido a lesão péptica sangrante. Os 2231 controles consistiam de 1109 pacientes hospitalizados por outras razões e 1122 pacientes

ambulatoriais da mesma área geográfica. O risco relativo Foi calculado por regressão logística após ajuste do fator de confusão. Triflusal não foi associado a maior risco de hemorragia digestiva alta-HDA-(OR: 1.5; 95% CI: 0.8-2.7) quando dose baixa de AAS mostrou risco significativo (OR: 6.6; 95% CI: 5.2-8.2).

O segundo estudo(34) foi idealizado para avaliar o risco de HDA associada a drogas antiplaquetárias. Pacientes foram recrutados de hospitais italianos e espanhóis. Todos maiores de 18 anos, com diagnóstico de HDA por úlcera duodenal ou gástrica, lesões agudas de mucosa, duodenite erosiva ou portadores de lesões mistas. Pacientes com diagnóstico endoscópico que não hemorragia enquadrada nas formas citadas acima, já em uso de anticoagulantes e residentes de área distante do local do estudo foram excluídos.

Controles foram os pacientes admitidos com trauma não relacionado a ingestão de álcool, cirurgia eletiva para doenças que não causassem dor e condições clínicas não relacionadas ao uso das medicações em questão. Para cada caso foram selecionados tres controles, de acordo com o centro de avaliação, data de admissão(intervalo de 2 meses), sexo e idade(até cinco anos de diferença).

Dois mil oitocentos e treze pacientes e 7193 controles foram incluídos. Triflusal não foi associado a risco significativo de HDA(OR: 1.6; 95% CI: 0.9-2.7) à medida que aspirina demonstrou evidente aumento do risco de sangramento(OR: 4; 95% CI: 3.2-4.9). Interessante notar que mesmo em doses inferiores a 100mg/dia aspirina foi relacionada a maior risco de HDA(OR: 3.8; 95% CI: 2.8-5.2).

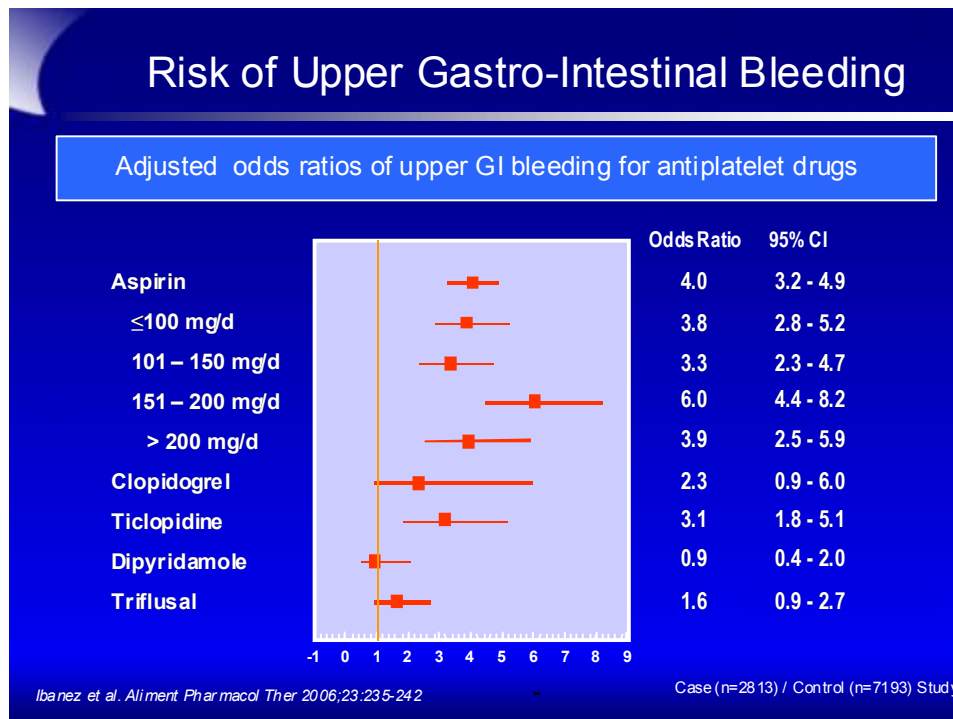


Fig 9 Resultado de outro grande estudo caso-controle para avaliar o risco de hemorragia digestiva alta (HDA) com agentes anti-plaquetários não mostrou maiores taxas de HDA com triflusal(OR 1,6). AAS aumentou o risco de HDA (OR 4,0), ainda que com a dose menor que 100 mg/dia ou maior que 200 mg/dia.

Intolerância a aspirina(AAS)

Um estudo cego placebo controlado foi feito em 26 pacientes asmáticos intolerantes a AAS e AINE(35). Na visita inicial era administrada uma cápsula de placebo e após 2 horas duas cápsulas de placebo. As doses totais de triflusal eram 225 mg na visita 2(uma de 75 mg e duas de 75 mg cada após 2 h), 450 mg na visita 3(uma de 150 mg e duas de 150 mg cada após 2 h) e 900 mg na visita 3(uma cápsula de 300mg e duas de 300mg cada após 2 h). Nenhum paciente apresentou intolerância a triflusal, definida como surgimento de sintomas cutâneos, nasais, respiratórios, oculares e/ou redução da VEF1(volume expiratório forçado no 1 segundo) ou peak flow maior que 20% da basal.

Conclusões

Triflusal é um antiplaquetário estruturalmente relacionado dos salicilatos, mas não derivado da aspirina. Ele inibe biosíntese de tromboxano, mas ao contrario da aspirina não reduz a biosíntese de prostaciclina. Seu principal metabolito ativo é o HTB.

Triflusal é tão eficaz quanto a aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes pós IAM ou AVC, mas com menor risco hemorrágico.

Triflusal quando junto a anticoagulação moderada é mais eficaz que anticoagulação padrão para prevenir eventos cardiovasculares nos pacientes com fibrilação atrial e não é associado a aumento do risco de hemorragia.

Triflusal é tão eficaz quanto anticoagulação na prevenção de tromboembolismo no pós operatório precoce após troca valvar e associado a menor risco de hemorragia.

A combinação de triflusal e dipiridamol são superiores à de aspirina e dipiridamol na prevenção de oclusão de enxerto venoso.

A maioria dos estudos indica que o risco de hemorragia digestiva alta é menor com triflusal se comparado a aspirina.

Referencias

- 1.-Cruz-Fernández J. M. Antiplatelet drugs in the treatment of acute coronary syndromes: Focus on cyclooxygenase inhibitors. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl I): 123-30.
- 2.-Mc Neely W, Goa K L. Triflusal. *Drugs* 1998; 55: 823-33.
- 3.-Sánchez de Miguel L, Montón M, Farré J, et al. A 4-trifluoromethyl derivative of salicylate, triflusal, stimulates nitric oxide production by human neutrophils: role in platelet function. *Eur J Clin Invest* 2000 ; 30 : 811-7.
- 4.-García-Rafanell J, Ramis J, Gómez L, et al. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP levels in rat platelets. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 284: 155-65.
- 5.-Bayón Y, Alonso A, Sánchez Crespo M. 4-Trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor κ B activation. *Br J Pharmacol* 1999 ; 126 : 1359-66.
- 6.-Acarin L, González B, Castellano B. Decrease of proinflammatory molecules correlates with neuroprotective effect of the fluorinated salicylate triflusal after postnatal excitotoxic damage. *Stroke* 2002; 33: 2499-505.
- 7.-Whitehead S, Cheng G, Hachinski V, Cechetto D F. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and β -amiloid toxicity. II. Effects of triflusal. *Stroke* 2005; 36: 1782-9.
- 8.-Murdoch D, Plosker G L. Triflusal. A review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs* 2006; 66: 671-92.
- 9.-Cruz-Fernández J M, López-Bescós L, García-Dorado D, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 457-65.
- 10.- Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials. Chichester. Ellis Horwood Limited. 1983.
- 11.- López Bescós L, Calades O'Callaghan A, Castro-Beiras A, et al. Incidence of vascular stroke in patients with acute myocardial infarction receiving fibrinolytic treatment. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. F): F19-F23
- 12.- Darbà J, Izquierdo I, Navas C, Rovira J. Economic evaluation of triflusal and aspirin in the treatment of acute myocardial infarction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 195-201.
- 13.- Plaza L, López-Bescós L, Martín-Jadraque L, et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with instable angina: results of a Spanish multicenter trial. *Cardiology* 1993; 82: 388-98.
- 14.- Theroux P, Quimet H, Mc Cans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 319: 1105-11.
- 15.- Risk Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
- 16.- Balsano, F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
- 17.- Pocock S J. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977; 64: 191-9.

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

- 18.- Guiteras P, Altimiras J, Arís A, et al. Prevention of aortocoronary vein-graft attrition with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1989; 10: 159-67.
- 19.- Matías-Guío J, Alvarez Sabín J, Codina A. Comparative study of the effect of low-dosage acetylsalicylic acid and triflusal in the prevention of cardiovascular events among young adults with ischemic cerebrovascular disease (in Spanish). *Rev Neurol* 1997; 25: 1669-72.
- 20.- Smirne S, Ferini-Strambi L, Cucinotta D, et al. Triflusal and prevention of cerebrovascular attacks : double-blind clinical study vs ASA. *J Neurol* 1994; 241: S130 (abstract nº 53).
- 21.- Matías-Guío J, Ferro J M, Alvarez-Sabín J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. *Stroke* 2003; 34: 840-8.
- 22.- Culebras A, Rotta-Escalante R, Domínguez R, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction. *Neurology* 2004; 62: 1073-80.
- 23.- Costa J, Ferro J M, Matías-Guío J, Alvarez-Sabín J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. Nº.: CD004296.pub2.DOI: 10.1002/14651858.CD004296.pub.2.
- 24.- Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, et al. , for the NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-66.
- 25.- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Adjusted dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
- 26.- Pérez-Gómez F, Salvador A, Zumalde J. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *European Heart Journal* 2006; 27: 960-7.
- 27.- Pérez-Gómez F, Iriarte J A, Sumalde J, et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 996-1003.
- 28.-Gullov A L, Koefoed B G, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
- 29.-Edvarson N, Juul-Moller S, Omblus R, Pehersson K. Effect of low dose warfarin and aspirin on stroke versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003; 254: 95-101.
- 30.- Atrial Fibrillation. Royal College of Physicians of London National clinical guideline for management in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg036fullguideline.pdf> 2006. Consulted on 16 November 2007.
- 31.- Aramendi J I, Mestres C A, Martínez-León J, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2005; 27: 854-60.
- 32.- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. *Circulation* 2004; 110: 496-500.
- 33.-Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and non-steroidal antiinflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 15: 173-8.
- 34.-Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte J R. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-42.
- 35.- Fraj J, Valero A, Vives R, et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy*. In Press.