

Papel do ácido acetilsalicílico na prevenção primária cardiovascular

Revisão Baseada na Evidência

FILIPA ALMADA LOBO*

RESUMO

Introdução: Os benefícios da utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção secundária cardiovascular (CV) ultrapassam largamente os seus danos. No entanto, o seu papel na prevenção primária (PP) mantém-se controverso. O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão baseada na evidência sobre quem deve fazer prevenção primária CV com AAS e com que posologia.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa sistemática de artigos publicados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library, Bandolier, Medscape, Tripdatabase, DARE, EBM Resources e US Preventive Services Task Force, entre Janeiro de 1985 e Janeiro de 2006. Foram incluídos nove ensaios clínicos aleatorizados (ECA), oito revisões sistemáticas (RS), quatro revisões baseadas na evidência (RBE) e quatro normas de orientação clínica (NOC). Relativamente à prevenção primária nos diabéticos incluíram-se dois ECA, uma RS, duas RBE e três NOC. No caso dos hipertensos, contou-se com um ECA, duas RS e uma NOC.

Resultados: Analisando conjuntamente os 6 ECA (n=95.456), a utilização de AAS esteve associada a uma redução significativa do enfarte do miocárdio (EM) em 32% e a uma redução não significativa do acidente vascular cerebral (AVC). A análise dos dados agrupados pelo factor sexo revelou diferentes benefícios para cada um dos grupos. Nos homens obteve-se uma diminuição significativa do risco de eventos CV em 12% e uma redução significativa de EM em 32%. Nas mulheres houve uma diminuição significativa dos eventos CV em 12% e do AVC em 19%. Analisaram-se separadamente os subgrupos de pacientes diabéticos e hipertensos. Relativamente aos efeitos laterais associados à terapêutica com AAS verificou-se um aumento significativo de hemorragia gastrointestinal e um aumento não significativo de AVC hemorrágico.

Discussão: Há boa evidência de que o AAS diminui a incidência de EM nos adultos com risco CV aumentado e de que aumenta globalmente a incidência de hemorragia gastrointestinal. A evidência do aumento da taxa de AVC hemorrágico é apenas média. É importante o controlo tensional quando se considera PP com AAS. Discutem-se e comparam-se as orientações, com os respectivos graus de força de recomendação, de diversas sociedades, nomeadamente no que diz respeito ao nível de risco CV, a partir do qual está indicada a PP com AAS.

Conclusões: O benefício do AAS aumenta à medida que o risco CV aumenta, pelo que este deve ser estimado na decisão da sua utilização. A prevenção primária CV pode ser alcançada com doses tão baixas como 75-150 mg/dia. Mais ECA são necessários, nomeadamente nos diabéticos.

Palavras-chave: Aspirina; Doenças Cardiovasculares; Prevenção Primária.

INTRODUÇÃO



A doença cardiovascular (DCV), incluindo a doença coronária isquémica, o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença periférica vascular, é a principal causa de morbilidade e

mortalidade em Portugal.

O papel do ácido acetilsalicílico (AAS) é largamente reconhecido pelos seus benefícios cardioprotectores. Introduzido como agente analgésico e antipirético em 1899, tornou-se rapidamente no produto mais utilizado, de longe, da história da Medicina. Nos anos 60 foram des-

cobertos benefícios adicionais relacionados com os efeitos anti-plaquetários, que protegiam o coração.¹ Ironicamente, nos anos 20 foi feito um aviso de que o AAS não prejudicaria o coração.

Numerosos ensaios clínicos aleatorizados (ECA) sobre a prevenção secundária têm demonstrando que o AAS confere benefícios sobre a recorrência do enfarte do miocárdio (EM) e do AVC, e sobre a morte por DCV. Como demonstrado em três meta-análises, o AAS em doses entre 75-1500mg é eficaz na prevenção secundária de DCV em homens e mulheres,²⁻⁴ prevenindo a recorrência do AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório (AIT), EM, angina de peito instável e estável crônica. A utilização regular de baixas doses de AAS reduz em 1/4 os eventos vasculares sérios, 1/3 o risco de EM não fatal, 1/4 o risco de AVC não fatal e 1/6 a mortalidade cardiovascular (CV) total, sendo as doses de 75-150 mg tão eficazes quanto as doses mais elevadas. Foi calculado que por cada 1.000 pacientes tratados com AAS para prevenção secundária seriam evitados 55 eventos CV (27 EM e 11 AVC) e 15 mortes.⁴

Apesar dos benefícios do AAS nos pacientes com DCV conhecida estarão confirmados, o papel do AAS na prevenção CV em indivíduos sem doença é mais controverso. Dado que a doença coronária (DC) é frequentemente fatal e que cerca de 2/3 dos pacientes morrem subitamente sem sintomas reconhecidos, é essencial prevenir a DC.⁵ A prevenção primária de DCV envolve o tratamento de pessoas com factores de risco estabilizados, mas sem as manifestações clínicas de doença. Esta prevenção contribuiu para aproximadamente 22% da redução da taxa de morte por doença coronária durante os últimos 30 anos.⁶

PERGUNTA DE REVISÃO

Quais os indivíduos que devem fazer o AAS para prevenção primária de DCV?

OBJECTIVOS

Os objectivos do trabalho foram determinar, quanto à utilização da AAS em prevenção primária CV:

1. Quais os indivíduos sem doença CV que dela beneficiariam;
2. A relação risco/benefício;
3. O risco CV a partir do qual se deve iniciar;
4. Rever as recomendações das sociedades científicas a ela relativas, e os respectivos graus de força de recomendação baseados na evidência.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos publicados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library, Bandolier, Medscape, Tripdatabase, DARE, EBM Resources e US Preventive Services Task Force, até Janeiro de 2006.

Foram incluídos ECA e meta-análises que comparassem a incidência de DC e AVC, a mortalidade CV e total e as complicações hemorrágicas (AVC hemorrágico e hemorragia GI), em indivíduos sem DCV, expostos ou não ao AAS. Incluíram-se também normas de orientação clínica (NOC) baseadas na evidência.

Foram excluídos ensaios clínicos não aleatorizados, ensaios que só incluíssem indivíduos com DCV, ensaios sem grupo controlo e ensaios com duração inferior a um ano.

RESULTADOS

Foram incluídos na revisão sete ECA, doze meta-análises, uma revisão sistemática e doze NOC baseadas na evidência.

Ensaio clínicos aleatorizados

Cinco ECA foram realizados até 2001: o *British Doctors' Trial* (BDT),⁷ o *Physician's Health Study* (PHS),⁸ o *Thrombosis Prevention Trial* (TPT),⁹ o *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)¹⁰ e o *Primary Prevention Project* (PPP).¹¹ As principais características destes ECA estão sintetizadas no Quadro I.

A. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Em todos eles foi feita aleatorização, com análise de intenção para tratar. Três dos estudos⁸⁻¹⁰ foram controlados e duplamente cegos. Os ensaios BDT⁷ e PPP¹¹ não incluíram placebo nem ocultação. Perderam-se menos de 1% dos participantes no *follow-up* dos ensaios BDT,⁷ PHS⁸ e TPT⁹ e menos de 2,6% no HOT.¹⁰ No estudo PPP¹¹ perderam-se 7,7% dos pacientes, mas os dados sobre o estado clínico foram obtidos por censo em 99,3% da amostra total. Os participantes incluídos foram homens médicos (BDT⁷ e PHS),⁸ homens com alto risco de DC (TPT),⁹ homens e mulheres com pressão arterial diastólica (PAD) 100-115 mmHg (HOT)¹⁰ e homens e mulheres com um ou mais factores de risco para DC (PPP).¹¹ Durante o BDT⁷ 39% dos participantes do grupo com AAS suspenderam a terapêutica, principalmente devido a dispepsia, e 11% dos participantes sem terapêutica iniciaram AAS. Em contraste, no estudo PHS⁸ 14% dos participantes cruzaram para o grupo de tratamento oposto, mas a taxa de desconfor-

QUADRO I

ECA SOBRE A UTILIZAÇÃO DO AAS EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

ECA	BDT 1988	PHS 1989	TPT 1998	HOT 1998	PPP 2001
Localização	EUA	GB	GB	Mundial	Itália
Número	5.139	22.071	5.085	18.790	4.495
População	Homens Médicos saudáveis	Homens Médicos saudáveis	Homens com elevado risco DC	HTA (PD 110- -115)	Com 1 ou mais FR CV
Controlo	Sem Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Sem Placebo
Follow-up	6A	5A	≥ 5A	3,8A	3,6A
Idade	50-78A	40-84A	45-69A	50-80A	50-80+A
Mulheres	0%	0%	0%	47%	57,7%
Dose AAS	500mg/d	350mg/da	75mg/d	75mg/d	100mg/d
Qualidade	Razoável	Boa	Boa	Boa	Razoável

Legenda: AAS: ácido acetilsalicílico; BDT: *British Doctors' Trial*; PHS: *Physician's Health Study*; TPT: *Thrombosis Prevention Trial*; HOT: *Hypertension Optimal Treatment Trial*; PPP: *Primary Prevention Project* (PPP); A: anos; d: dia; DA: dias alternados; HTA: hipertensão arterial; PD: pressão diastólica; ≥: maior ou igual; CV: cardiovascular; FR: factores de risco; EUA: Estados Unidos da América; GB: Grã-bretanha.

to gastrointestinal (GI) não foi significativamente diferente entre os grupos. No PPP, 19% dos participantes no grupo do AAS suspenderam o tratamento (8% devido a efeitos laterais) e 7% do grupo controlo iniciaram AAS durante o estudo. As taxas de cruzamento não foram explicitamente reportadas nos estudos TPT⁹ e no HOT,¹⁰ apesar de aproximadamente 50% dos participantes do TPT⁹ terem interrompido a terapêutica. Contudo, a taxa de descontinuação não foi diferente entre os dois grupos. Assim, e com base nestas características, os estudos PHS,⁸ TPT⁹ e HOT¹⁰ foram classificados como apresentando boa qualidade, e os estudos BDT⁷ e PPP¹¹ como possuindo qualidade razoável.

B. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS REVISTOS

A idade média foi reportada em três dos estudos, variando entre 53 e 65 anos. A maioria dos participantes era composta por homens (78%), de meia-idade. A duração dos estudos

variou entre 3,6 e 6,8 anos. A dose de AAS foi menor ou igual a 162 mg/dia em todos os ECA, excepto no BDT⁷ onde a dose foi de 500mg/dia.

Nestes estudos avaliaram-se os seguintes resultados: **eventos coronários totais** (definidos como EM fatal e não fatal), **AVC total** (definido como AVC fatal e não fatal), **mortalidade por DCV**, **mortalidade total**, **EM não fatal**, **AVC não fatal** e **qualquer evento CV major** (morte CV, EM e AVC não fatais).

b.1. Estudo PHS

No PHS,⁸ um ensaio clínico duplamente cego publicado em 1989, foram aleatorizados 22.071 homens médicos americanos aparentemente saudáveis dos 40 aos 84 anos, para 325 mg de AAS (n=11.037) ou placebo (11.034), com um *follow-up* de 60,2 meses. Cerca de 50% dos participantes eram fumadores actuais ou antigos e 9% tinha hipertensão arterial (HTA). Este estudo terminou antes do previsto, ao fim de cinco anos, após a constatação de uma

redução estatisticamente significativa de 44% do risco do primeiro EM [Risco Relativo (RR) 0,56; IC 95% 0,45 a 0,7; $p < 0.0001$] e de 18% do risco de qualquer evento CV *major* (RR 0,82; IC 95% 0,70 a 0,96; $p=0,01$) entre os utilizadores de AAS. Os benefícios com AAS foram significativos para ambos os EM fatal e não fatal. Apesar da taxa de EM ter sido menor no grupo que fez AAS, não houve redução significativa nem na mortalidade CV (RR 0,96; IC 95% 0,6 a 1,54; $p=0,87$) nem da total (RR 0,96; IC 95% 0,8 a 1,14; $p=0,64$). Houve um aumento não significativo de AVC (RR 1,22; IC 95% 0,93 a 1,60; $p=0,06$). Estes achados têm que ser interpretados no contexto deste estudo, em que houve poucos AVC e mortes para avaliar os efeitos do AAS nestes *end-points*. Foi posteriormente avaliado, numa análise de subgrupo,¹² se o nível de adesão ao AAS estaria associada a variações dos benefícios encontrados no estudo original. Encontraram-se reduções de 51% do EM e de 26% dos eventos CV, para os participantes com boa adesão ao tratamento com AAS (mais de 95% dos comprimidos tomados), valores superiores aos obtidos no estudo principal.¹³

b.2. Estudo BDT

No BDT,⁷ publicado em 1988, foram aleatorizados 5.139 homens médicos britânicos, entre os 50 e os 78 anos, aparentemente saudáveis, para 500mg de AAS (66% dos participantes) ou para evitar a utilização da substância (33% dos participantes), durante seis anos. Cerca de 10% dos participantes tinha HTA e 75% tabagismo activo ou passado. Não foi obtido um benefício significativo na redução do risco de nenhum dos *end-points* avaliados: EM (*odds ratio* (OR) 1,0; IC 95% 0,7 a 1,2), AVC (OR 1,2; IC 95% 0,8 a 1,7), mortalidade

total (OR 0,9; IC 95% 0,7 a 1,2) e mortalidade CV (OR 0,9; IC 95% 0,7 a 1,1). No entanto, este estudo tinha menos de 50% de potência de teste para detectar mesmo uma redução de 44% ou mais (redução obtida no PHS). Para além disso, as taxas de mortalidade neste estudo foram quatro vezes superiores às encontradas no estudo PHS, o que reflecte provavelmente as taxas mais elevadas de tabagismo e de outros factores de risco CV nos médicos britânicos.^{13,14}

Uma visão conjunta destes dois estudos demonstrou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) de 33% do risco do primeiro EM com a utilização do AAS. Não se encontrou variação significativa na incidência de AVC ou mortalidade CV.¹³

Dez anos mais tarde, em 1998, dois outros ECA foram publicados.

b.3. Estudo TPT

No TPT⁹ foram aleatorizados em dupla ocultação 2.530 homens britânicos dos 45-69 anos com risco aumentado de DC (superior a 20-25% em 10 anos), para 75mg de AAS (n=1268) ou placebo (n=1271) durante mais de cinco anos. O score do risco derivou da estimativa do peso relativo de vários factores de risco. Neste estudo foi demonstrada uma redução significativa de 32% no risco (RR 0,65; IC 95% 0,44 a 0,92) do primeiro EM não fatal, entre os utilizadores de AAS. Obtiveram-se menos AVC no grupo do AAS, mas os números são demasiado pequenos para que se possa tirar conclusões (OR 0,55; IC 95% 0,25 a 1,20). A taxa de mortalidade CV foi semelhante entre os grupos.¹³

b.4. Estudo HOT

O HOT¹⁰ incluiu 18.790 hipertensos dos 50 aos 80 anos, com PAD 110-

-115mmHg, pertencentes ao Norte e Sul da América, Europa e Ásia. Os participantes foram aleatorizados, num ensaio duplamente cego, para 75mg de AAS (n=9.399) ou placebo. Com o AAS obtiveram-se reduções significativas de 15% dos eventos CV major (RR 0,85%; IC 0,73 a 0,99; $p=0,03$) e de 36% no risco do primeiro EM (RR 0,64%; IC 0,49 a 0,85; $p=0,002$). Para o AVC não se obtiveram diferenças, enquanto que para a mortalidade total e CV foram encontradas reduções não significativas de 5% (RR 0,93; IC 0,79-1,09; $p=0,65$) e 7% (RR 0,95; IC 0,75-1,20; $p=0,36$), respectivamente.

C. META-ANÁLISES DOS ECA INCLUÍDOS

Sanmuganathan *et al.*,¹⁵ em 2001, combinando os resultados dos quatro primeiros ECA (n = 51.085) publicados, obtiveram uma diminuição significativa de 30% do risco de EM (RR 0,7; IC 95% 0,62-0,79) e a uma tendência de diminuição da mortalidade total (RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,04), associadas à utilização de AAS. No entanto, não observaram uma diminuição do risco de AVC (RR 1,06; IC 95% 0,9 a 1,24) nem da mortalidade cardiovascular (RR 0,93 IC 95% 0,93 a 1,03).

Resultados sobreponíveis foram obtidos numa outra meta-análise, que incluiu os mesmos ECA.¹⁶

Também numa meta-análise, Herbert *et al.* avaliaram outros *outcomes* dos quatro ECA. Para o *end-point* combinado de qualquer evento CV major, obteve-se uma redução significativa do risco em 13% (RR 0,87; IC 95% 0,88-1,16). Para o EM não fatal, o AAS esteve associado a uma diminuição significativa do risco em 32% (RR 0,68; IC 95% 0,59-0,79), não se tendo obtido, para o AVC não fatal, uma diferença significativa (RR 1,08; IC 95% 0,88-1,03). Nos três ECA que apresentaram in-

formação sobre subtipo de AVC não se obtiveram diferenças no risco de AVC isquémico entre os grupos.¹⁷

No PPP,¹¹ um ECA não cego publicado em 2001, foram incluídos 4.495 homens e mulheres dos 50 aos 80 anos, com um ou mais dos seguintes factores de risco CV: idade superior a 65 anos, HTA (PAS superior a 160mmHg; PAD superior a 95mm Hg), hipercolesterolemia (superior a 247 mg/dl), diabetes, obesidade (IMC superior a 30) e história familiar de EM antes dos 55 anos. A grande maioria dos indivíduos foi seleccionada dos cuidados primários. Os participantes foram aleatorizados para receber 100 mg de AAS diário (n=2.226) ou não (n=2.269). Este estudo terminou precocemente, ao fim de 3,6 anos, com um *follow-up* de 92% dos participantes, por problemas éticos, devido ao benefício na prevenção primária CV com AAS, documentado em dois ECA prévios (TPT, HOT). Mesmo com um tempo de *follow-up* reduzido, obtiveram-se reduções significativas de 23% do risco de todos os eventos CV (RR 0,77; IC 95% 0,62 a 0,95; $p=0,014$) e de 44% de morte CV (RR 0,56; IC 95% 0,31 a 0,99; $p=0,04$), entre os utilizadores de AAS. Estes benefícios significativos foram confirmados através da regressão logística para a morte CV (OR de 0,48; IC 95% 0,26 a 0,88) e para qualquer evento CV (OR de 0,72 (IC 95% 0,57 a 0,91). Para o *outcome* primário, os eventos CV major, não foi detectada uma diferença significativa (RR 0,71; IC 95% 0,48 a 1,04). A redução do risco para o AVC também não foi significativa (RR 0,67; IC 95% 0,36 a 1,27).

Apenas duas das meta-análises incluíram os cinco ECA. Estes cinco ensaios englobam 53.043 indivíduos no total, com 11.414 mulheres. A dose diária de AAS foi na grande maioria de 75 a 325mg e de 500mg

em 10% dos participantes.

Na meta-análise realizada em 2002 pela *United States Preventive Task Force* (USPTF),¹⁸ os participantes que receberam o AAS tiveram menos **eventos coronários** (0,7 vezes relativamente ao grupo controlo), diferença estatisticamente significativa (OR 0,72; IC 95% 0,60-0,87). O AAS esteve também associado a uma menor probabilidade de **morte CV** (OR 0,87; IC 95% 0,70 a 1,09) e de **morte por todas as causas** (OR 0,93; IC 95% 0,84 a 1,02), apesar de estes resultados não terem sido estatisticamente significativos. Não foi detectada heterogeneidade significativa entre os resultados dos ensaios ($p > 0,2$). Não foram obtidas diferenças significativas na taxa de **AVC total** (OR 1,2 IC 0,85-1,23). Nenhum dos cinco ECA mostrou diferenças significativas na **mortalidade total** entre os grupos tratados e os não tratados com AAS. O OR sumá-

rio para o efeito do AAS na mortalidade total foi de 0,93 (IC 0,84-1,02), consistente com uma pequena ou nenhuma redução na mortalidade total durante 3 a 7 anos.

*Eidelmn et al*¹³ realizaram uma meta-análise dos mesmos cinco ECA (Figura 1). Um total de 2.402 eventos CV ocorreu entre os 55.580 participantes aleatorizados (11.466 mulheres). Não houve evidência de heterogeneidade significativa entre os ensaios. Para o **EM não fatal** houve uma redução significativa do risco em 32%, associada ao uso de AAS (RR 0,68; IC 95% 0,59-0,79). Para o **AVC não fatal**, não houve efeito significativo, embora os intervalos de confiança (IC) incluam a diminuição observada nos ensaios de prevenção secundária,⁴ assim como um pequeno a moderado aumento (RR 1,06; IC 0,87-1,29). Relativamente ao **AVC isquémico** detectou-se uma redução não significativa, mas os IC

são grandes (RR 0,97, IC 95% 0,77-1,22). Globalmente houve uma redução significativa de 15% do risco de qualquer evento CV (RR 0,85; IC 95% 0,79 a 0,93). Para as **mortes vasculares** não houve redução significativa do risco, embora os IC novamente sejam largos e inclusivos da diminuição observada nos ensaios de prevenção secundária (RR 0,98 IC 95% 0,5-1,12).²

Na meta-análise realizada pela USPTF¹⁸ procedeu-se a uma análise adicional utilizando apenas os ECA de boa qualidade (PHS, TPT, HOT). A redução nos eventos coronários foi ligeiramente superior (OR 0,65 IC 95% 0,56-0,75), mas os outros *outcomes* foram semelhantes aos dos da análise principal.

D. MULHERES

Só dois dos cinco primeiros ECA incluíam mulheres, 8.883 (47% dos participantes do estudo) no HOT¹⁰ e 2.583 (57,7% dos participantes do estudo) no PPP.¹¹

*Kjeldsen et al*¹⁹ realizaram uma análise de subgrupo do HOT para determinar a influência do género na eficácia do AAS em prevenção primária CV. O AAS diminuiu a incidência do EM nos homens hipertensos em 42% (RR 0,58; IC 95% 0,41-0,81). Contudo, o seu efeito na mulher foi menor (redução de 19%) e não estatisticamente significativo (RR 0,81; IC 95% 0,49-1,31). Não se observaram diferenças no efeito do AAS entre os sexos para o AVC, mortalidade total ou eventos CV *major* (Quadro II).

No PPP (dados não apresentados), os investigadores reportaram uma magnitude de benefício igual, com uma redução do risco do primeiro EM.¹⁸ Fazendo a estimativa global obteve-se uma redução de 22% do risco de primeiro EM em mulheres, mas o número de AVC e de mortes

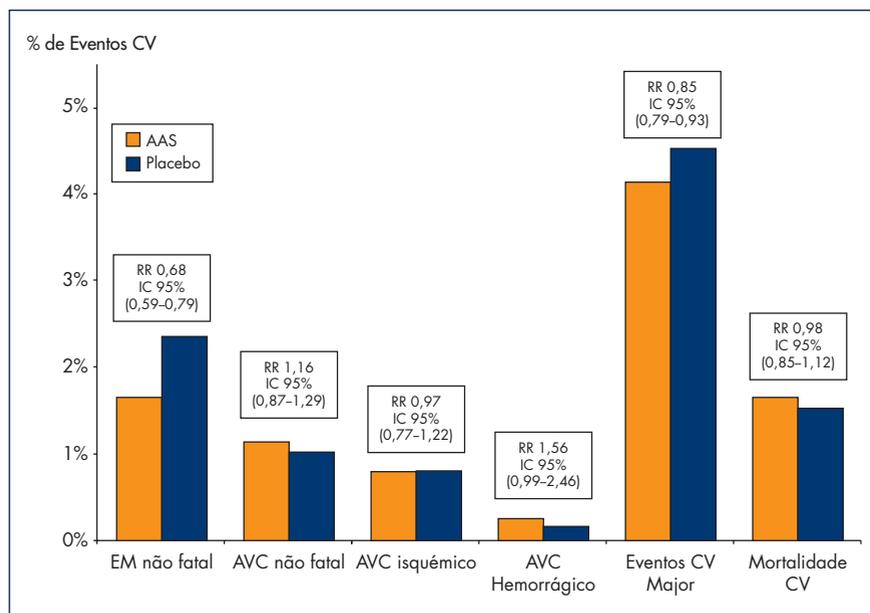


Figura 1. Resultados, em termos de risco relativo, dos cinco primeiros ensaios clínicos aleatorizados, na meta-análise de *Eidelmn et al*.¹³

Legenda: AAS: ácido acetil salicílico; %: percentagem; CV: cardiovasculares; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; EM: enfarte do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

QUADRO II

REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO PARA OS DIFERENTES END-POINTS AVALIADOS, NO GRUPO DAS MULHERES E NO DOS HOMENS, NO ESTUDO HOT

HOT (n= 18.790)	9.907 H/8.883 M	RR (IC 95%)	Valor de p
Enfarte Miocárdio	Homens	0,58 (0,41-0,81)	0,001
	Mulheres	0,81 (0,49-1,31)	0,38
Eventos CV Major	Homens	0,87 (0,72-1,05)	0,15
	Mulheres	0,81 (0,63-1,04)	0,10
AVC	Homens	1,16 (0,86-1,56)	0,34
	Mulheres	0,78 (0,54-1,12)	0,17
Mortalidade vascular	Homens	0,89 (0,66-1,19)	0,42
	Mulheres	1,06 (0,72-1,59)	0,76
Mortalidade total	Homens	0,83 (0,68-1,02)	0,08
	Mulheres	1,12 (0,86-1,47)	0,41

Legenda: HOT: *Hypertension Optimal Treatment Trial*; H: Homens; M: Mulheres; RR: Risco Relativo; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%; CV: cardiovascular; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

vasculares é insuficiente para análise.¹³

Em 2005 foi publicado um ECA duplamente cego, o *Woman's Health Study (WHS)*,²⁰ com uma boa qualidade, envolvendo 39.876 mulheres dos EUA. Foram incluídas mulheres com idade igual ou superior a 45 anos e sem história de DCV ou efeitos laterais para o AAS, que foram aleatorizadas para 100mg de AAS em dias alternados (n=19.934) ou placebo (n=19.942), e seguidas durante um *follow-up* médio de 10,1 anos. Das mulheres participantes, 25,9% eram hipertensas, 13,1% fumadoras, 30,0% encontravam-se na pós-menopausa e a fazer terapêutica hormonal de substituição (THS) e 24,4% estavam na pós-menopausa, mas sem THS. Estas características não foram significativamente diferentes entre os dois grupos: AAS e placebo.

Os dados sobre a morbidade e mortalidade foram completos em aproximadamente 97% e 99% das participantes, respectivamente. Como se mostra no Quadro III, a utilização de AAS esteve associado a

uma redução de 17% do risco de AVC (RR 0,83; IC 95% 0,69 a 0,99; p=0,04), de 24% do risco de AVC isquêmico (RR 0,76; IC 95% 0,63 a 0,93; p=0,009) e de 19% do risco de AVC não fatal (RR 0,81; IC 95% 0,67 a 0,97; p=0,02). Não houve efeito significativo para AVC fatal (RR 1,04; IC

95% 0,58 a 1,86; p=0,90), EM (RR 1,02; IC 95% 0,84 a 1,25; p=0,83), mortalidade CV (RR 0,95; IC 95% 0,74 a 1,22; p=0,68) e mortalidade total (RR 0,95, IC 95% 0,85 a 1,06; p=0,32) e eventos CV major (RR 0,91; IC 95% 0,80 a 1,03; p=0,13). Os autores afirmam que não podem pôr de lado a possibilidade de o efeito nulo no EM nas mulheres ser devido a uma dose insuficiente de AAS ou a um regime de dias alternados²⁰.

O benefício mais consistente foi observado no subgrupo de mulheres com mais de 65 anos. Neste subgrupo verificou-se uma redução de 26% dos eventos CV major (RR 0,74 IC 95% 0,59 a 0,92; p=0,008) e de 30% do AVC isquêmico (RR 0,70; IC 95% 0,49 a 1,00; p=0,05) nas mulheres que fizeram AAS. Este também foi o único subgrupo onde o AAS, quando comparado com o placebo, reduziu significativamente o risco de EM em 44% (RR 0,66; IC 95% 0,44 a 0,97; p=0,04).²⁰

Não se verificou nenhuma modificação dos resultados do estudo

QUADRO III

RESULTADOS DO RISCO RELATIVO PARA CADA UM DOS END-POINTS AVALIADOS NO ESTUDO WHS (WOMAN HEALTH STUDY)

WHS 2005	Risco Relativo (IC 95%)	
	Todas (n=39.876)	≥ 65 anos (n=4.097)
EM (total)	1,02 (0,84-1,25)	0,66 (0,44-0,97)
EM fatal	1,16 (0,54-2,51)	-
EM não fatal	1,01 (0,83-1,24)	-
AVC (total)	0,83 (0,69-0,99)	0,78 (0,57-1,08)
AVC isquêmico	0,76 (0,63-0,93)	0,70 (0,49-1,00)
AVC Hemorrágico	1,24 (0,82-1,87)	-
AVC fatal	1,04 (0,58-1,86)	-
AVC não fatal	0,81 (0,67-0,97)	-
Eventos CV Major	0,91 (0,80-1,03)	0,74 (0,59-0,92)
Mortalidade CV	0,95 (0,74-1,22)	-
Mortalidade Total	0,95 (0,85-1,06)	-

WHS (Woman Health Study); RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; ≥: maior ou igual; n: número; EM: enfarte do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovasculares.

principal para outros subgrupos, nomeadamente, para estado pós-menopausa, THS, IMC, HTA, hiperlipidemia ou diabetes.²¹

Na análise de subgrupo com o score de risco de Framingham, apenas nas mulheres com risco de DC igual ou maior a 10% em 10 anos se obtiveram as reduções significativas apresentadas no estudo principal.²¹

E. META-ANÁLISE DOS SEIS ECA

Foi publicada uma meta-análise que avaliou conjuntamente os seis ECA. A dose de AAS variou de 100mg em dias alternados a 500mg por dia. O *follow-up* variou de 3,6 a 10 anos e foi completo, em todos os ensaios, em mais de 95%.²²

Entre as 51.342 mulheres houve 1.285 eventos CV *major*: 625 AVC, 469 EM e 364 mortes por DCV. Para os 44.114 homens ocorreram 2.047 eventos CV *major*: 597 AVC, 1.023 EM e 776 mortes CV.²²

Relativamente aos **eventos CV *major***, o AAS esteve associado a uma diminuição significativa, quer para os homens (OR 0,86; IC 95% 0,78 a 0,94; $p=0,01$), quer para as mulheres (OR 0,88; IC 95% 0,79 a 0,99). O AAS esteve associado a uma probabilidade menor de EM (OR 0,68; IC 95% 0,54 a 0,86; $p=0,001$), entre os homens utilizadores de AAS, mas não entre as mulheres. A taxa de **EM**, nas mulheres foi igual (OR 1,01; IC 95% 0,84 a 1,21; $p=0,95$). O tratamento com AAS esteve associado a uma probabilidade significativamente menor de **AVC** nas mulheres (OR 0,83; IC 95% 0,7 a 0,97; $p=0,02$), mas não nos homens (OR 1,13; IC 95% 0,42 a 2,69; $p=0,69$). Para o AVC isquémico estas probabilidades mantiveram-se, ou seja, houve uma diminuição significativa para as mulheres (OR 0,76; IC 95% 0,63 a 0,95; $p=0,008$), mas não para os homens (OR 1,00;

IC 95% 0,72 a 1,41; $p=0,98$). Assim, a terapêutica com AAS nas mulheres esteve associada a uma redução significativa de 12% do risco dos eventos CV e a uma redução significativa de 19% do AVC. Nos homens, o AAS esteve associado a uma redução significativa dos eventos CV em 14% e a uma redução do EM em 32%.²²

A análise conjunta dos dados dos seis ECA para os homens e para as mulheres ($n=95.456$) demonstrou uma redução significativa do EM de 32% (RR 0,68; IC 95% 0,59-0,79) e uma redução não significativa do AVC (RR 0,97 IC 95% 0,87-1,29).²²

F. DIABETES

A proporção de pacientes com diabetes foi pequena em cada um dos ECA (PPP¹¹ 17%, HOT¹⁰ 8%, PHS⁸ 2%; TPT⁹ não reportado; BDT⁷ 2% WHS²⁰ 2,5%). Os resultados dos diabéticos do BDT⁷ não foram reportados separadamente. Assim, em apenas quatro dos ECA foi realizada uma análise no subgrupo dos diabéticos.

No PHS,⁸ os pacientes com diabetes tiveram maior benefício com o AAS relativamente aos não diabéticos, com uma redução do EM de 61% (RR 0,39 IC 95% 0,2 a 0,79).

A análise de subgrupo do HOT¹⁰ demonstrou que os diabéticos hipertensos tiveram maior benefício com o AAS, tendo prevenido 2,5 EM por 1000 diabéticos tratados durante 1 ano (*versus* 1,5 EM por 1.000 hipertensos em geral). Este estudo demonstrou a eficácia do AAS nos pacientes diabéticos hipertensos, com PAS menor que 160mmHg.

O estudo PPP²³ demonstrou um benefício da terapêutica com AAS na prevenção primária de eventos CV em pacientes com alto risco, incluindo aqueles com diabetes. Nenhuma redução significativa foi encontrada

para os pacientes diabéticos, tendo-se obtido reduções de 10% para os eventos CV *major* (RR 0,90; IC 95% 0,50 a 1,62) e para o AVC (RR 0,89; IC 95% 0,36 a 2,17) e de 50% de EM (RR 0,49; IC 95% 0,17 a 1,40), mas não significativas. Nos não diabéticos houve uma redução significativa da mortalidade CV e dos eventos CV totais.

No WHS,²⁰ obtiveram-se para as mulheres diabéticas resultados semelhantes aos da população geral, com reduções significativas do AVC em 54% e do AVC isquémico em 58%. Assim, tal como em toda a amostra estudada, as diferenças não foram significativas relativamente ao EM e aos eventos CV *major*.

O **Early Treatment Retinopathy Study (ETDRS)**²⁴ é um ECA originalmente desenhado com o objectivo de avaliar os efeitos do AAS (650 mg de AAS *versus* placebo) nos eventos oculares em 3.711 pacientes com diabetes e retinopatia precoce (30% DM tipo I). Cerca de metade dos participantes tinha história de DCV. A duração média do *follow-up* foi de cinco anos. As taxas para o EM fatal e não fatal foram de 13% (241/1.856) para os pacientes a fazer AAS e de 15% (283/1.855) para os que receberam placebo (RR 0,83; 99% IC: 0,66 a 1,04; $p=0,04$), ou seja, houve uma redução não significativa de 17%. Para o AVC fatal e não fatal as taxas a 5 anos foram 4,5% (78/1.855) e 3,8% (92/1856) para os pacientes que receberam AAS e placebo, respectivamente, não tendo sido a diferença significativa (RR 1,17; IC 99% 0,79-1,73; $p=0,32$). O AAS esteve associado a reduções não significativas de 9% para os eventos CV *major* (RR 0,91; IC 99% 0,75 a 1,10) e para a mortalidade total (RR 0,91; IC 99% 0,75-1,11), e de 13% para a mortalidade CV (RR 0,87; IC 99% 0,70 a 1,10). A estima-

tiva do risco relativo foi comparável nos homens e nas mulheres. Demonstrou-se haver uma redução ligeiramente maior na ocorrência de EM para os homens (RR 0,74; IC 95% 0,54-1,00) do que para as mulheres (RR 0,91; IC 99% 0,65 a 1,28) e o contrário verificou-se para o AVC (RR 1,31 0,71-2,39 para as mulheres e RR 1,07 0,63-1,83) para os homens). Obteve-se uma pequena redução não significativa da mortalidade total e CV. Este estudo demonstrou que o AAS não esteve associado a um aumento do risco de hemorragia da retina ou do vítreo.²⁵

Numa análise de subgrupo dos pacientes com diabetes da meta-análise *Antiplatelet Trialists Collaboration* (ATC), demonstrou-se uma redução não significativa da taxa de eventos CV. Nos nove ECA incluídos (n=4961), a terapêutica com AAS esteve associada apenas a uma redução não significativa de 6% (RR 0,94; IC 95% 0,83 a 1,07) dos eventos CV *major*. Obteve-se uma boa evidência de que o AAS não esteve associado a um aumento de riscos especiais (como hemorragia do olho).²

G. HIPERTENSÃO

Apenas no estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)¹⁰ foram incluídos exclusivamente hipertensos. Neste estudo foram encontradas taxas de EM mais baixas ($p=0,05$) para aqueles com PAD menor que 80, com uma redução do risco de 36% relativamente aos que apresentaram uma PAD menor que 85 ou menor que 90 mmHg. O ponto mais baixo de risco de eventos CV *major*, AVC e mortalidade CV foi atingido com PAS (pressões arteriais sistólicas) menores que 138,5, 142,2 e de 138,8 mmHg respectivamente, e com PAD de 82,6, menor que 80 e de 86,5 mmHg, respectivamente.

Numa análise de subgrupo do

Thrombosis Prevention Trial (TPT) determinaram-se os pacientes que tiveram maior benefício com o AAS.²⁶ O AAS reduziu significativamente, em 41%, os eventos CV totais nos pacientes com PAS menor que 130mmHg (RR 0,59 $p=0,0015$), mas não naqueles com PAS superior a 145mmHg (RR 1,08). Os pacientes com PAS 130-145mmHg tiveram, também, uma redução do risco, todavia menor (RR 0,68). Para aqueles com PAS menor que 130mmHg obtiveram-se reduções significativas de 45% (RR 0,55) e 51% (RR 0,41) para o EM e AVC, respectivamente. Também para estes dois *outcomes* se obtiveram maiores reduções com a diminuição da PAS. Assim, homens com PAS superior a 145mmHg não tiveram nenhum benefício, tendo-se obtido um maior benefício com PA mais baixa.

No *Physician's Health Study* (PHS),⁸ os pacientes a fazer AAS e com PAS superior a 150 mmHg, tiveram um RR de 0,65 de EM, comparado com o RR de 0,55 daqueles com PAS 130-149 mmHg e de 0,52 para aqueles com PAS entre 110-129 mmHg (no entanto as diferenças não foram estatisticamente significativas). Também não houve diferenças para o AVC e mortalidade.

Foi realizado um trabalho de subgrupo do estudo PPP,²⁷ com o objetivo de aceder ao efeito do tratamento crónico com AAS em baixa dose (100mg/dia) na PA em pacientes com hipertensão tratada. Neste estudo foram incluídos 142 hipertensos, 71 a fazer AAS e 71 a fazer apenas anti-hipertensores. O *follow-up* do estudo foi de 3 meses. Apesar das diferenças na PAS no início do estudo, as alterações na PA no fim não foram significativamente diferentes ($p=0,43$), entre aqueles aleatorizados para o AAS (-7,1mmHg, IC 95% -10,4 a -3,4) e para o placebo

(-5,2mmHg, IC 95% -10,4 a -3,4). De igual modo, a PAD também não foi significativamente diferente nos indivíduos tratados com AAS (-2,8mmHg IC 95% -4,6 a 1,0) e naqueles sem AAS (-2,1mmHg IC 95% -3,9 a -0,3). Ao fim de três meses, a diferença na PAS ambulatória durante 24 horas entre o grupo que fez AAS (-0,5; IC 95% -2,9 a 1,9) e o que não fez (0,7; IC 95% -1,7 a 3,1) não foi significativa ($p=0,51$). Também para a PAD, no ambulatório durante 24 horas, a diferença não foi significativa ($p=0,44$) entre o grupo que fez AAS (-1,1mmHg IC 95% -2,5 a 0,3) e o que não o fez (-0,4mmHg IC 95% -1,8 a 1,0). Assim, após os três meses de tratamento com AAS, não se encontraram diferenças significativas na PAS e na PAD, tanto avaliadas clinicamente como ambulatoriamente durante 24 horas. Portanto, não houve influência significativa do AAS em baixa dose na PA de hipertensos em tratamento.

No estudo PPP¹¹ demonstrou-se, embora de forma indirecta, uma ausência de interacção entre o AAS em baixa dose e anti-hipertensores, durante três anos de *follow-up*, em mais de 2.000 indivíduos hipertensos.

No estudo HOT¹⁰ não se demonstraram diferenças significativas, tanto na PAS como na PAD adquirida, entre os hipertensos aleatorizados para o AAS e para o placebo.

H. EFEITOS ADVERSOS

h.1. Hemorragia Gastrointestinal (GI)

Com excepção do BDT,⁷ todos os ECA demonstraram um aumento do risco de hemorragia GI com a utilização de AAS. *Hayden et al*¹⁸ concluíram na sua meta-análise (com os cinco primeiros ECA de prevenção primária) que a utilização de AAS (doses 75-500mg/dia) esteve associada a um aumento de eventos

hemorrágicos GI *major*, com um OR 1,7 (IC 95% 1,4 a 2,1). Assim, a quimioprevenção com AAS, mesmo em doses baixas, aumentou o risco de hemorragia GI por um factor de 1,5-2.

Na análise conjunta de todos os ECA obteve-se um aumento significativo da hemorragia GI, tanto para o subgrupo dos homens (OR 1,68; IC 95% 1,13 a 2,53), como para o das mulheres (OR 1,72; IC 95% 1,25 a 2,20; $p < 0,001$).²²

Derry e Luke²⁸ realizaram uma RS e meta-análise de ECA, com objectivo de examinar o risco de hemorragia GI com a utilização de AAS a longo-prazo (superior a 1 ano). Identificaram 24 ECA (todos controlados e duplamente cegos) com uma duração média de 28 meses, perfazendo um total de 65 987 participantes, com 74% de homens de meia-idade. Não foram encontradas heterogeneidades significativas entre os ECA. As doses de AAS usadas foram de 50-1.500mg/dia. As indicações para fazer AAS foram desde a prevenção cardiovascular primária à secundária. A utilização do AAS foi associada a um aumento do risco de hemorragia GI (OR 1,68 IC 95% 1,51-1,88; $p < 0,0001$). A diferença do risco absoluto foi de 1,05%. Os autores estimaram que tratando 106 pacientes com AAS durante 28 meses ocorreria mais um episódio de hemorragia GI. Mesmo analisando separadamente os ECA (8 ECA com $n = 49.927$) que utilizaram doses baixas (50-162,5mg), o AAS esteve associado a um aumento significativo de hemorragia GI (OR 1,59; IC 95% 1,40-1,81; $p < 0,0001$).

Na meta-análise realizada por Sudlow *et al*²⁹ inferiu-se que o risco de hemorragias extra-cranianas aumenta com o AAS (OR 1,7; IC 95% 1,4-2,1). Isto traduz-se num aumento do risco para hemorragias *major*,

sobretudo GI, de 0,7 (IC 0,4-0,9) por 1.000 pacientes durante 1 ano.

Stalnikowicz-Darvasi *et al*³⁰ realizou uma meta-análise de nove ECA ($n = 14.732$ tratados com AAS e 14.781 com placebo), com pelo menos três meses de duração. A dose de AAS utilizada foi de 75-325mg/dia e a duração média de 28 meses. As indicações para a utilização de AAS foram prevenção primária e secundária. As diferenças da ocorrência de hemorragia GI entre os dois grupos foram estatisticamente significativas (OR 1,5; IC 95% 1,3 a 1,7). Não se obteve correlação entre a probabilidade de hemorragia e a duração do tratamento. O risco foi verificado com doses diárias de AAS de 300mg, assim como de 75mg ou 325mg em dias alternados.

O ATC² é uma meta-análise de ECA com indivíduos com alto risco CV em prevenção primária e secundária. Foram incluídos 287 ECA que envolveram 135.000 participantes a fazer AAS e 77.000 controlos. A dose

de AAS utilizada variou de 75 a 150 mg por dia. Obtiveram-se 1,6 vezes mais hemorragias GI com AAS do que com o controlo (OR 1,6; IC 95% 1,4 a 1,8). Na Figura 2 está representado o risco de hemorragia GI encontrado nestas cinco meta-análises.

h.2. AVC Hemorrágico

Na Figura 3 está representado o risco de AVC associado à terapêutica com AAS obtida em quatro meta-análises.

Hard *et al*¹⁶ analisaram os resultados dos quatro primeiros ECA e estimaram um aumento não significativo de 35% AVC hemorrágico com o AAS (RR 1,35; IC 95% 0,88 a 2,1).

Nas meta-análises^{13,18} com os cinco primeiros ECA, o AAS (doses 75-500mg/dia) esteve associado a um aumento daquele risco em 56%, com uma significância no limite (RR 1,56; IC 95% 0,99-2,46).

Sudlow *et al*,²⁹ utilizando os dados dos mesmos ECA, e chegaram a uma estimativa do efeito seme-

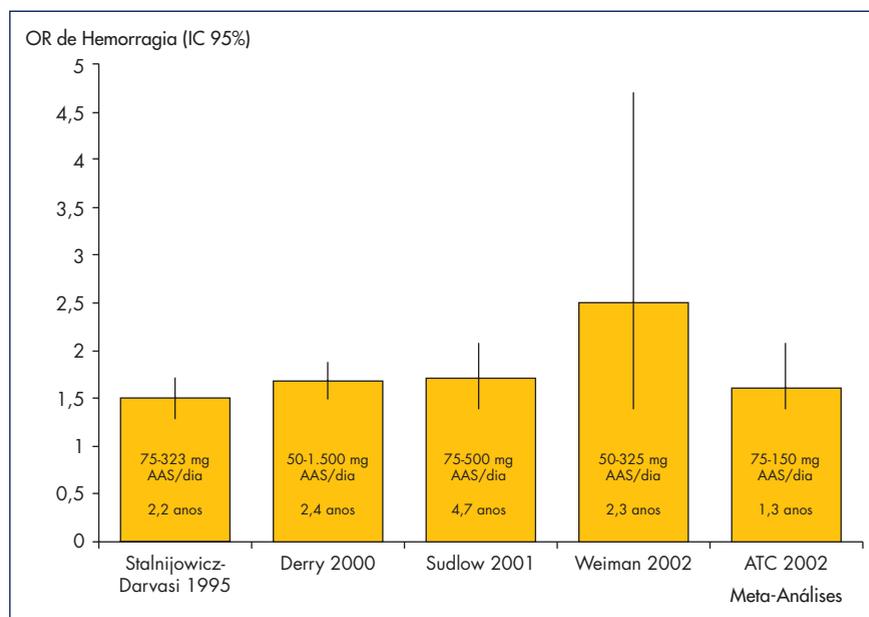


Figura 2. Meta-análises que avaliaram a associação entre a utilização de AAS e o risco de hemorragia gastrointestinal. Legenda: OR: odds ratio; AAS: ácido acetil-salicílico; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; GI: gastrointestinal.

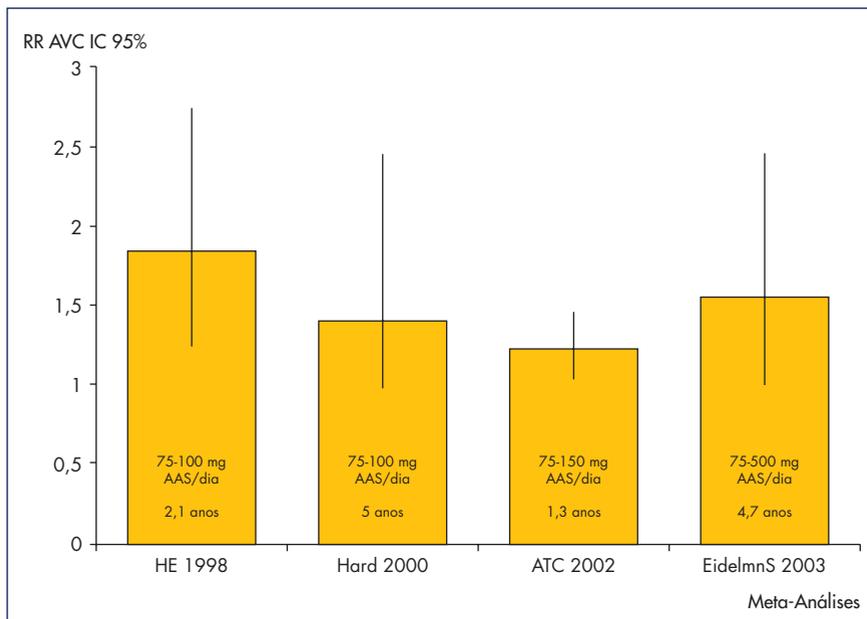


Figura 3. Meta-análises que avaliaram o risco relativo de acidente vascular cerebral hemorrágico associado à utilização de AAS.

Legenda: RR: risco relativo; AAS: ácido acetil-salicílico; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; AVC: acidente vascular cerebral.

lhante (OR 1,56 IC 95% 0,99-2,46).

Na análise conjunta de todos os ECA de prevenção primária obtiveram-se aumentos do AVC hemorrágico significativos para os homens (OR 1,72; IC 95% 1,35 a 2,20; $p < 0,001$) e não significativos para as mulheres (OR 1,68; IC 95% 1,13 a 2,53).²²

He et al.³¹ realizaram uma meta-análise com 16 ECA (14 de prevenção secundária e 2 de prevenção primária, BDT e PHS) que envolveu 55 462 participantes, 86% de homens, com uma média de idade de 59 anos. A dose média de AAS foi de 273mg (75-1500mg) e a duração média foi de 37 meses. Foi estimado um aumento significativo de 84% de AVC hemorrágico (RR 1,84; IC 95% 1,24-2,74, $p < 0,001$). O risco absoluto de AVC hemorrágico foi de 12 eventos (IC 95% 5-20 $p < 0,001$) por 10 000 pessoas a fazer AAS durante 3 anos ou um aumento de 0,4 eventos anual por cada 1.000 usuários. Estes autores concluíram que o risco

absoluto de AVC hemorrágico não variou significativamente com a existência prévia de DCV, média de

idade, tamanho amostral, dose de AAS ou duração do estudo, embora a potência de teste para detectar estas diferenças seja pequena devido ao reduzido número de eventos. Assim, esta meta-análise sugere que o excesso absoluto de AVC hemorrágico é constante e independente do perfil do paciente e, conseqüentemente, do seu risco absoluto de eventos CV. Também não foi demonstrado que a idade pudesse ser uma previsora do risco de AVC hemorrágico, embora se devam considerar as limitações da potência desta revisão já descritas.

A meta-análise ATC³ debruça-se sobre a utilização do AAS na prevenção secundária, com doses entre 75-1.500. Por cada 1.000 pacientes tratados, obtiveram 1,8 AVC hemorrágicos fatais (RR=2,0), 1,1 AVC hemorrágicos não fatais (RR=1,1) e 2,9 AVC hemorrágicos totais (RR=1,5). Conclui-se que, com o AAS, a redução dos eventos CV isquêmicos é constante numa margem larga de

QUADRO IV

RECOMENDAÇÕES PARA A UTILIZAÇÃO DE AAS, E RESPECTIVOS GRAUS DE EVIDÊNCIA, DE DIFERENTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS.

NOC	Dose Diária	AAS para Prevenção Primária Cardiovascular
USPTF 2002	75 mg	Risco de DC moderado a alto ($\geq 6\%$ em 10 anos) Recom. A
AHA 2002	75-160 mg	Risco de DC alto ($\geq 10\%$ em 10 anos) Recom. A
BHS 2004	75mg	HTA (TA <150/90mmHg) com ≥ 50 anos e lesão de órgão alvo, Diabetes ou risco de DCV alto ($\geq 20\%$ em 10 anos) Recom. A
3rd JTF 2003	Baixa dose	HTA bem controlada, Diabetes e homens com risco de DVC* fatal alto ($\geq 5\%$ em anos) Recom. A
Prodigy 2003	75 mg	≥ 50 anos e risco de DC $\geq 15\%$ em 10 anos ou Diabetes ou HTA com lesão de órgão alvo
SIGN 1999	75 mg	Risco de DC alto ($\geq 20\%$ em 10 anos) Recom. A para os homens; Recom. C para as mulheres
JBS 1998	75 mg	≥ 50 anos e risco elevado de DC ($\geq 15\%$ em 10 anos) (se HTA tem que estar controlada)

Legenda: NOC: normas de orientação clínica; USPSTF: United States Preventive Services Task Force; AHA: American Heart Association; BHS: British Hypertension Society; 3rd JTF: Terceira Joint Task Force; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; JBS: Joint British Societies; AAS: ácido acetil-salicílico; \geq : maior ou igual; <: menor; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; DC: doença coronária; HTA: hipertensão arterial; TA: tensão arterial.

risco absoluto, ou seja, o benefício absoluto em desenvolver estes eventos é proporcional ao risco absoluto dos pacientes.

Normas de orientação clínica

No Quadro IV sintetizam-se as normas de orientação clínica das principais sociedades.

United States Preventive Task Force (USPTF)¹⁸ encontrou em 2002 boa evidência de que o AAS diminui a incidência de DC nos adultos com alto risco, boa evidência de que o AAS aumenta a incidência de hemorragia GI e evidência razoável de que o AAS aumenta a incidência de AVC hemorrágico. Faz uma recomendação de grau A para que se discutam os benefícios e os riscos com todos os adultos com risco elevado de DC: homens com mais de 40 anos, mulheres pós-menopausa e pessoas mais novas com factores de risco, como hipertensão, diabetes ou tabagismo. Embora o balanço dos benefícios e riscos seja mais favorável para pessoas em alto risco (superior a 6% em 10 anos), a USPTF sugere que em algumas pessoas de baixo risco se considerem os potenciais benefícios do AAS e se verifique se estes superam os riscos. A discussão sobre a terapêutica com AAS deve focar os potenciais benefícios na DC (como a prevenção do EM) e os potenciais riscos de hemorragias GI e intra-craniana. A USPTF determinou que o nível de risco DC para considerar o AAS (75mg), utilizando a razão eventos coronários prevenidos/complicações hemorrágicas 2:1, seja os 6% em 10 anos na Escala de Risco de DC de Framingham.

No entanto, a USPTF adverte que as normas de orientação devem ser avaliadas antes da sua implementação noutros países, uma vez que, por exemplo, países com alta inci-

dência de hemorragias GI ou AVC hemorrágicos e DC menos prevalente do que nos EUA, devem usar um nível de risco CV mais alto para recomendar o AAS.

As *guidelines* da **American Heart Association (AHA)**³² recomendaram em 2002 (grau de recomendação A), de acordo com a USPTF, a utilização do AAS (75 a 160 mg/ dia) em pessoas com risco coronário e de AVC, mas utilizam o risco de Framingham maior ou igual a 10% em 10 anos, em vez dos 6% da USPTF. Segundo esta sociedade, a utilização deste valor melhora a probabilidade de um balanço positivo entre a redução do risco coronário sobre o risco do AAS causar hemorragia GI e AVC hemorrágico.

A **British Hypertension Society (BHS)**³³ recomendou em 2004 (grau de recomendação A) o AAS (75mg) por dia para os hipertensos com mais de 50 anos com TA menor a 150/90 mmHg e lesões de órgão alvo, diabetes ou risco de DCV superior a 20%, o que é aproximadamente equivalente a um risco de DC superior a 15% (medidas pelas tabelas de risco de *Joint British Society*, baseadas no score de *Framingham*).

Segundo a **Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease**, de 2003, existe evidência, em indivíduos assintomáticos de alto risco, de que a baixa dose de AAS pode reduzir o risco de eventos CV nos diabéticos, em pessoas com HTA bem controlada e em homens em alto risco. Indivíduos assintomáticos em alto risco de desenvolver DCV são: indivíduos com múltiplos factores de risco resultando num risco de desenvolver DCV fatal ou extrapolado para os 60 anos superior ou igual a 5% (cálculo do risco de DCV mortal pelo SCORE),³⁴ indivíduos com factores de risco únicos marcadamen-

te elevados (colesterol total superior a 320mg/dl, colesterol LDL superior ou igual a 240 mg/dl, TA superior a 180/110), diabéticos tipo 1 e 2 com microalbuminúria, história familiar de parentes próximos com DCV aterosclerótica precoce ou em risco particularmente alto.³⁴⁻³⁶

A **Prodigy (Practical Support for Clinical Governance)**,³⁷ no Reino Unido, em 2003 recomendou AAS para os indivíduos com mais de 50 anos se o risco de DC fosse superior ou igual a 15% em 10 anos ou estivessem presentes diabetes ou HTA com lesão de órgão alvo.

Segundo as recomendações da **SIGN (Scottish Intecollegiate Guidelines Network)**,³⁸ de 1999, o AAS deve ser considerado para a prevenção primária de EM em homens com aumento do risco de DC (superior ou igual a 20% em 10 anos; cálculo do risco de DC a 10 anos de *Framingham*), mas considerando o aumento do risco de hemorragias (grau de recomendação A). No entanto, para as mulheres é feita a mesma recomendação, mas com grau de evidência C.

Segundo as normas de orientação clínica da **Joint British Societies, or Coronary Risk Prediction Chart**,^{39,40} de 1998, uma baixa dose de AAS (75 mg/dia) reduz o risco CV de pacientes hipertensos com idade maior ou igual a 50 anos e com um risco estimado de DC superior ou igual a 15% (DCV 20%) em 10 anos, se a TA está controlada e, por isso, segundo esta sociedade, deva ser prescrita nestes indivíduos.

A **American Heart Association (AHA)**^{5,41} recomendou em 2004 (recomendação grau A) a utilização de AAS (75 a 162 mg/dia) para as mulheres com risco alto de DC, ou seja, superior ou igual a 20% em 10 anos. Para as mulheres com risco intermédio de DC a 10 anos, ou seja 10 a

QUADRO V

ESTIMATIVA DOS BENEFÍCIOS E RISCO DO AAS EM PACIENTES EM DIFERENTES NÍVEIS DE RISCO CARDIOVASCULAR

Risco/Benefício	OR (IC 95%)	1.000 Pacientes a fazer AAS em 5 anos		
		Risco DC a 10 anos (Framingham)		
		2%	6%	10%
Benefícios		Nº eventos evitados		
EM	0,72 (0,60-0,87)	3 (1-4)	8 (4-12)	14 (6-20)
Morte coronária	0,87 (0,70-1,09)	0	0	0
AVC total	1,02 (0,85-1,23)	0	0	0
Mortalidade total	0,93 (0,84-1,02)	0	0	0
Riscos		Nº eventos precipitados		
AVC hemorrágico	1,40 (0,90-2,00)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Hemorragia GI	1,70 (1,40-2,10)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)

Legenda: OR: *odds ratio*; AAS: ácido acetilsalicílico; Nº: número; DC: doença coronária; GI: gastrointestinal; AVC: acidente vascular cerebral.

20%, o grau de recomendação é B. Para mulheres com risco baixo não foi feita qualquer recomendação.

No Quadro VII estão sintetizadas as normas de orientação clínica, baseadas na evidência, sobre a utilização do AAS na prevenção primária CV nos diabéticos.

A ADA (*American Diabetes Association*),⁴² em 2006 recomenda (grau de recomendação A) AAS (75 a 162 mg/dia) como estratégia de prevenção primária CV na diabetes tipo 2 com risco CV aumentado, incluindo os pacientes com mais de 40 anos de idade ou com outros factores de risco adicionais (história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo ou albuminúria). Para a diabetes tipo I faz igual recomendação, mas com um grau de força de recomendação C. A ADA faz também o alerta para a não existência de evidência sobre a idade específica para se começar o AAS, fazendo a ressalva de que, para idades inferiores a 30 anos, o seu efeito não foi estudado.

O NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)⁴³ recomendou em 2004 (força de recomendação A) que a decisão de iniciar o AAS em pa-

cientes com diabetes tipo 2 fosse baseada no risco absoluto de eventos coronários. Segundo este instituto, o AAS (75mg/dia) deve ser recomendado aos diabéticos tipo 2, se o risco de DC a 10 anos for superior a 15% (cálculo do risco de DC a 10 anos de *Framingham*), ou seja, se for um risco alto, após reduzir e manter a PAS inferior ou igual a 145 mmHg.

A *British Hypertension Society (BHS)*³³ recomendou em 2004 (grau de recomendação A) a terapêutica com AAS (75mg/dia) nos diabéticos hipertensos com idade igual ou superior a 50 anos, se a TA estivesse abaixo de 150/90 mmHg.

A *3rd Joint Task Force*^{35, 36} recomendou em 2003 uma baixa dose de AAS nos diabéticos com microalbuminúria ou risco alto de DCV, ou seja igual ou superior a 5% (calculado pelo SCORE).

A SIGN⁴⁴ recomendou em 2001 (com um recomendação de grau B) que o AAS (75 a 162mg/dia) fosse considerado em todos os pacientes com diabetes e HTA bem controlada, cujo risco estimado de DC a 10 anos fosse superior ou igual a 20%

(cálculo do risco de DC a 10 anos de Framingham).

DISCUSSÃO

As meta-análises dos quatro primeiros ECA foram conclusivas quanto à evidência da redução do primeiro EM e de qualquer evento CV importante, com AAS em indivíduos sem DCV. A redução do risco absoluto associado à utilização de AAS foi maior nos indivíduos em alto risco do que nos de baixo risco. Uma vez que os números de AVC e mortalidade CV são reduzidos, o feito do AAS sobre estes não foi conclusivo.¹⁵⁻¹⁷

A meta-análise de *Sanmuganatham et al*¹⁵ com os resultados dos primeiros quatro ECA (PHS, BDT, HOT e TPT) procurou definir o risco CV a partir do qual o AAS seria seguro e de quantificar os benefícios e os riscos do tratamento com AAS em diferentes níveis de risco CV. Nesta análise a medida do benefício incluiu todos os EM prevenidos. Foram consideradas como medidas de prejuízo as hemorragias *major*. Quando o risco de DC é 0,5%/ano, o número necessário a tratar (NNT) em 5 anos para prevenir um EM é alto (133) e para ter benefício sem complicações hemorrágicas *major* é ainda maior (256). Numericamente, o risco de hemorragias *major* supera o benefício e, assim, não se justifica o tratamento com AAS, neste nível de risco. Num risco coronário de 1,5%/ano os NNT em 5 anos para prevenir um EM são aceitáveis, de 44 para prevenir um EM e de 53 para prevenir um EM sem hemorragia *major*. O benefício supera o risco, mesmo quando todos os eventos hemorrágicos minor são incluídos. No nível intermédio de risco de DC, ou seja 1%/ano, o benefício é relativamente pequeno, com um NNT de

67 em 5 anos para prevenir um EM, e de 88 para prevenir um EM sem hemorragias *major*. Assim, o AAS pareceu seguro e aconselhável, com um favorável perfil benefício/risco, para pessoas cujo risco de DC fosse igual ou superior a 1,5%/ano, se não houvesse contra-indicações, não se devendo tratar indivíduos com risco CV menor que 1,0%/ano. Contudo, nesta análise, os benefícios e prejuízos foram tratados com igual magnitude, o que é um pressuposto que simplifica demais o problema (cálculo do risco DC efectuada pelas tabela de *Sheffield*).

Como *Eidelmn et al*¹³ e *Hayden et al*¹⁸ concluíram nas suas meta-análises (com os cinco primeiros ECA, envolvendo mais de 55.000 indivíduos), o AAS reduziu o EM não fatal em 32% e os eventos CV *major* em 15%, tendo a frequência de EM, nos utilizadores de AAS, sido 0,7 vezes a dos não utilizadores. O respectivo NNT seria de 195, ou seja, seria necessário tratar com AAS 195 pacientes para prevenir um EM. Não foi obtido efeito significativo sobre o AVC, AVC fatal, mortalidade total ou mortalidade por DC. No entanto, a taxa de AVC foi menor do que a esperada nos cinco ECA (baseado na idade e nos factores de risco), o que leva a concluir que, individualmente, os ensaios tenham baixo poder estatístico para detectar o verdadeiro efeito do AAS no AVC. Assim, o número baixo de AVC e a imperfeita classificação dos seus subtipos limitaram a capacidade de estimar o efeito independente do AAS na prevenção primária do AVC isquémico. O tratamento com AAS esteve também associado a um maior risco de hemorragias GI e intracerebral. O benefício total aumenta à medida que o risco DC aumenta. Sendo assim, o tratamento com AAS é provavelmente benéfico para os indivíduos

sem DCV, mas com risco aumentado de desenvolver DC nos próximos 5 anos. Por sua vez, os indivíduos em baixo risco não beneficiam e podem ser prejudicados, porque os efeitos adversos podem exceder os benefícios.¹⁸

Eidelmn et al,¹³ baseando-se nos resultados de uma meta-análise, recomendam AAS para pessoas com

risco de DC superior ou igual a 10%, em 10 anos.

Para aplicar individualmente estes resultados a pacientes, *Hayden et al*¹⁸ definiram quantitativamente os benefícios e os riscos do AAS nos vários níveis de risco de DC (calculado com base na equação de risco derivada do «*Framingham Heart Study*»), como se mostra no Quadro V.

QUADRO VI

RECOMENDAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DO AAS COMO PREVENÇÃO PRIMÁRIA CARDIOVASCULAR NAS MULHERES

AAS Mulheres	AHA 2004	WHS 2005
Dose	75-162mg/d	100mg/dias alterados
Risco alto DC* (≥ 20% em 10 A)	Grau de Recomendação A	Grau de Recomendação A
Risco intermédio DC* (10-20% em 10 A)	Grau de Recomendação B	≥ 65A Grau de Recomendação A (diminuição EM e eventos CV <i>major</i>)
Risco baixo DC* (< 10% em 10 A)	Não recomenda	Não recomendada (Sem efeito)

Legenda: OR: AAS: ácido acetil-salicílico; WHS: *Women's Health Study*; AHA: *American Heart Association*; DC: doença coronária; EM: enfarte do miocárdio; CV: cardiovascular; A: anos; d: dia; <: menor; ≥: maior ou igual.

QUADRO VII

NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA BASEADAS NA EVIDÊNCIA SOBRE A UTILIZAÇÃO DE AAS COMO PREVENÇÃO PRIMÁRIA CARDIOVASCULAR NOS DIABÉTICOS

NOC	Dose	AAS para Prevenção Primária CV na Diabetes
ADA 2005	75-162 mg dia	Risco aumentado de DCV, incluindo >40A ou com outros FR: história familiar de DCV, HTA, tabagismo ou albuminúria Grau de Recomendação A
BHS 2004	75mg/dia	≥ 50 A e HTA (TA <150/90mmHg) Grau de Recomendação A
3rd JTF 2003	Baixa dose	DM com microalbuminúria ou risco DVC* fatal alto (e5% em 10A) se HTA bem controlada Grau de Recomendação A
NICE 2004	75mg/dia	risco de DC ≥ 15% em 10A após controlada TA ≤ 145mmHg Grau de Recomendação A
SICN 2001	75mg/dia	risco de DC ≥ 20% em 10A e HTA bem controlada Grau de Recomendação B

Legenda: OR: AAS: ácido acetil-salicílico; WHS: *Women's Health Study*; AHA: *American Heart Association*; DC: doença coronária; EM: enfarte do miocárdio; CV: cardiovascular; A: anos; d: dia; <: menor; ≥: maior ou igual.

Com os resultados dos primeiros cinco ECA foi assumida uma redução do risco de DC de 28%. Estes valores são mais válidos em homens de meia-idade (50 a 65 anos) a tomar baixa dose de AAS (menor que 162mg). Os benefícios da redução do EM têm que ser balanceados com o aumento dos riscos de hemorragia GI e AVC hemorrágico. Embora pacientes mais idosos possam obter maiores benefícios, estão em risco mais elevado de DC e AVC e o seu risco de hemorragia é também mais elevado. Foi estimado um aumento de uma hemorragia cerebral e três eventos hemorrágicos GI *major* por cada 1.000 pessoas a fazer AAS em baixa dose, durante 5 anos, independentemente do risco de DC. Calculou-se que, tratando 1.000 pacientes com um risco de DC moderadamente alto (maior ou igual a 5% em cinco anos) durante cinco anos prevenir-se-iam 14 (6-20) EM. Nos indivíduos com baixo risco (menor que 1% em cinco anos) prevenir-se-iam apenas três (1-4) EM em cinco anos. Taxas mais altas (acima de 2/1.000 pessoas por ano) são mais prováveis em pessoas mais velhas, e provavelmente entre aqueles que fazem doses mais elevadas. Nos pacientes com risco de DC a cinco anos maior ou igual a 1%, os benefícios do tratamento não superam os riscos, enquanto que, para aqueles com risco DC a cinco anos superior ou igual a 3%, os benefícios superam os riscos.

As estimativas do risco e benefício do tratamento com AAS para prevenção primária CV devem ser interpretadas com cuidado. O principal efeito de benefício do AAS, a redução de EM não fatal, não pode ser directamente comparada com efeitos adversos, como as hemorragias GI e cerebral. *Hayden et al* modelaram os seus resultados para cinco

anos, uma vez os ECA incluídos têm *follow-ups* de três a sete anos. Desconhecem-se resultados de *follow-up* superiores.¹³

O estudo **Women's Health Study (WHS)**²⁰ fornece evidência do benefício do AAS na redução do risco de AVC nas mulheres, com uma redução do risco de AVC isquémico e aumento do risco de AVC hemorrágico. Esta conclusão é particularmente relevante uma vez que, comparando com os homens, as mulheres têm uma proporção relativamente maior de AVC do que de EM. Apesar do benefício mais consistente se ter verificado nas mulheres com mais de 65 anos, há também nestas um aumento significativo das hemorragias GI, daí a importância do balanço entre benefícios e riscos. Assim, baseando-nos nos resultados neste estudo, deve evitar-se prescrever AAS em baixa dose, como medida de prevenção de DC nas mulheres abaixo dos 65 anos, a não ser que o risco global seja muito elevado.

Com base nos resultados dos ECA, existe boa evidência de que a terapêutica com AAS está associada a uma redução significativa dos eventos CV, em ambos os sexos: nas mulheres através da redução do AVC e nos homens através da redução do EM. Assim, tendo-se obtido reduções absolutas de 0,3 e de 0,37% para as mulheres e para os homens, respectivamente, o NNT para prevenir um evento CV seria de 333 para as mulheres e de 270 para os homens, a fazer AAS durante 6,4 anos. Por outras palavras, a terapêutica com AAS durante 6,4 anos resultou num benefício absoluto de aproximadamente três eventos CV evitados por 1.000 mulheres e quatro eventos CV evitados por 1.000 homens. Para o AVC, o benefício absoluto foi de 2 eventos prevenidos por cada 1.000 mulheres tratadas e

para o EM o benefício absoluto foi de aproximadamente oito eventos por cada 1.000 homens tratados.²²

Baseado no aumento do risco absoluto de hemorragia GI de 0,25 e de 0,33% para as mulheres e para os homens, o NNP (número necessário para o prejuízo) foi de uma hemorragia GI por cada 400 mulheres e por cada 303 homens tratados com AAS durante 6,4 anos. Ou seja, a terapêutica com AAS durante 6,4 anos resultou num aumento do risco absoluto de 2,5 e de 3,0 hemorragias GI por cada 1.000 mulheres e homens, respectivamente.

Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar as diferenças entre os géneros no efeito do AAS. Há evidência de diferenças no metabolismo do AAS.⁴⁵ Diversos estudos têm sugerido um reduzido efeito farmacológico do AAS nas mulheres quando comparado com o dos homens.^{46,47} As taxas de AVC e de EM são diferentes. As mulheres têm uma proporção superior de AVC comparado com os EM, enquanto que nos homens a proporção é inversa. Assim, baseado no número de eventos encontrados nos ECA, seria mais fácil encontrar diferenças estatisticamente significativas no risco de AVC entre as mulheres, e no EM entre os homens. Por outro lado, a resistência ao AAS tende a ser mais comum entre as mulheres.

O estudo HOT¹⁰ evidencia o benefício substancial do AAS na diminuição de EM e de eventos CV *major*, em hipertensos, com a prevenção de 1,5 EM por cada 1.000 pessoas tratadas durante um ano. Este benefício foi adquirido sem riscos adicionais de AVC. O AAS para prevenção primária é mais benéfico quanto mais baixa for a TA, apesar de ser incerto o valor acima do qual o AAS deva ser evitado. As vantagens do AAS nos hipertensos foram demons-

tradas naqueles com HTA controlada. Associar uma dose de AAS aos anti-hipertensores reduz o risco de EM sem aumentar o risco de AVC hemorrágico. A associação entre o AAS e os anti-hipertensores pode ser recomendada, desde que a TA esteja bem controlada e o risco de hemorragia GI e nasal determinado.¹³ A falta de poder estatístico observado nas mulheres hipertensas poderá estar correlacionado com a baixa incidência de EM (redução de 2,1 para 1,7 EM/1.000 pacientes por ano?), o que é em parte explicada por um efeito significativo da terapêutica anti-hipertensiva.

A proporção de pacientes com diabetes foi pequena em cada um dos ECA de prevenção primária CV. De entre os quatro ECA onde se realizou uma análise separada para os diabéticos, apenas no estudo PPP não se obtiveram reduções significativas. No entanto, nos diabéticos do estudo PPP, os resultados podem não ser conclusivos devido à baixa potência de teste. Este estudo apresenta várias limitações potenciais: paragem prematura, taxa de eventos significativamente mais baixa (1%/ano) do que esperado (4%/ano) e ausência de ocultação. Apesar da evidência dos outros ECA de prevenção primária mostrando que o AAS em baixa dose é eficaz nos diabéticos, um número limitado de diabéticos foram incluídos.⁴⁸ No único ECA desenhado especificamente para os diabéticos, embora de prevenção primária e secundária, a redução de EM teve significância estatística no limiar. Na meta-análise ATC,² para os diabéticos, também em prevenção primária e secundária, conclui-se que possa ser apropriado considerar AAS para os pacientes diabéticos que estão em risco aumentado de eventos CV, como aqueles com proteinúria.

CONCLUSÕES

Médicos e pacientes envolvidos na decisão sobre o tratamento com AAS necessitam de considerar cuidadosamente se o inconveniente de uma terapêutica a longo-prazo e os seus riscos hemorrágicos superam os potenciais benefícios cardiovasculares. Isto é particularmente verdade para aqueles com baixo risco absoluto de eventos CV (o que corresponde a NNT altos), nos quais a probabilidade de os riscos poderem exceder os benefícios é elevada. A quimioprevenção com AAS é provavelmente benéfica para os pacientes com alto risco de desenvolver DC nos próximos cinco anos.

A estimativa dos benefícios e riscos deve ser interpretada com cuidado. O principal benefício do AAS, uma redução do EM não fatal, não pode ser directamente comparado a um efeito adverso, como o AVC ou hemorragia gastrointestinal.¹⁸

O risco de DC é estimado utilizando o cálculo do risco de *Framingham*. Pacientes com um risco estimado de DC 1,5%/ano e sem contra-indicações para o AAS são bons candidatos para o AAS, enquanto que aqueles com risco menor 0,6%/ano provavelmente não o são. Nos pacientes com um risco 0,7-1,4%/ano devem ser considerados outros factores, incluindo as preferências do paciente. O tratamento deve ser considerado mais seriamente se houver uma HTA adequadamente tratada com lesões de órgão alvo, ou diabetes.

Para as mulheres, há a acrescentar às recomendações feitas pela AHA em 2004, a evidência da recomendação de AAS para as mulheres com mais de 65 anos e risco intermédio de DC, para além daquelas com risco alto de DC (grau de reco-

mendação A).

Antes da decisão de iniciar AAS para prevenção primária em indivíduos sem doença sintomática, deve ser calculado o risco de desenvolver doença coronária e outras doenças ateroscleróticas. Para o cálculo do risco CV, algoritmos de factores de risco multivariado providenciam uma estimativa mais precisa do que o número de factores de risco. Em países com baixa prevalência de DC e sem algoritmos de factores de risco disponíveis, pode ser usado um risco CV a 10 anos através de um *score* de risco de *Framingham*, mas com a recalibração das funções de *Framingham*, usando as taxas de DC e os valores médios dos factores de risco na população local.⁴⁹ Assim, o AAS deve ser prescrito após a consulta com o médico, para que os benefícios e os riscos absolutos individuais possam ser determinados.

As vantagens do AAS nos hipertensos foram demonstradas nos pacientes com HTA controlada. Assim, associar uma dose de AAS aos anti-hipertensores reduz o risco de EM, sem aumentar o risco de AVC hemorrágico. A associação entre o AAS e os anti-hipertensores pode ser recomendada desde que a TA esteja bem controlada e o risco de hemorragia GI e nasal determinado.^{10, 13}

Também na decisão de se iniciar AAS nos diabéticos existe evidência de que esta deve ser baseada no cálculo do risco de DC a 10 anos. No entanto, são necessários ECA de larga escala para se investigar o papel do AAS na prevenção primária CV nestes doentes.

Na prática clínica, a decisão de utilizar AAS deve ser baseada na razão risco/benefício e, mesmo nos países com baixa prevalência de DC, alguns pacientes com riscos CV altos beneficiarão com AAS.

Nas Figuras 4 e 5 estão represen-

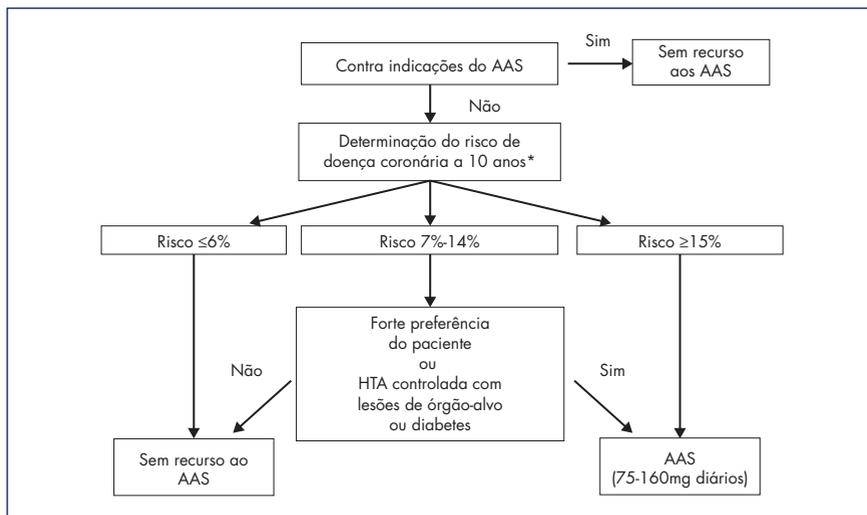


Figura 4. Algoritmo de decisão, baseado na evidência, para a utilização de ácido acetilsalicílico nos homens, para prevenção primária cardiovascular.

Legenda: *Cálculo do risco de Doença coronária pelo método de Framingham. AAS: ácido acetilsalicílico; HTA: hipertensão arterial; TA: tensão arterial; ≤: menor ou igual; ≥: maior ou igual; >: maior. Contra-indicações para o AAS incluem alergia conhecida, diátese hemorrágica, distúrbios plaquetários e doença ulcerosa péptica. Contra-indicações relativas: insuficiência renal, uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides ou anticoagulantes e hipertensão não controlada.

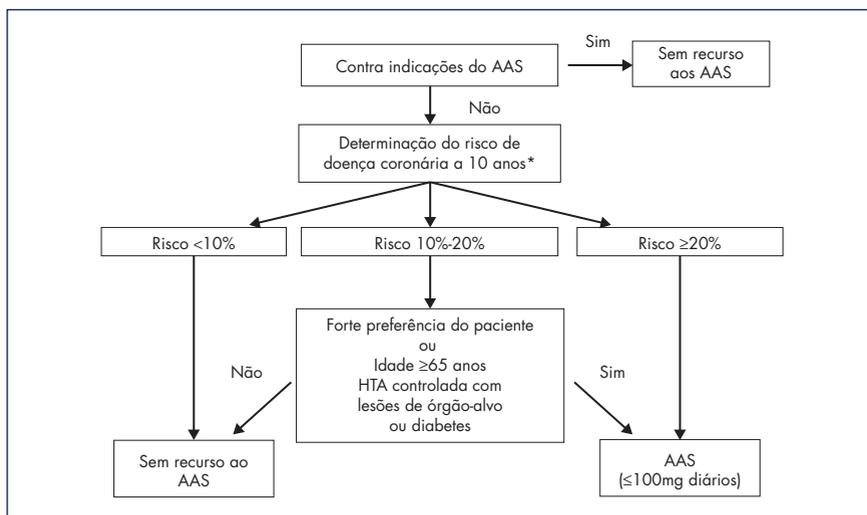


Figura 5. Algoritmo de decisão, baseado na evidência, para a utilização de ácido acetilsalicílico nos homens, para prevenção primária cardiovascular.

Legenda: Cálculo do risco de doença coronária pelo método de Framingham

*Cálculo do risco de Doença coronária pelo método de Framingham

AAS: ácido acetilsalicílico; HTA: hipertensão arterial; TA: tensão arterial; ≤: menor ou igual; ≥: maior ou igual; >: maior. Contra-indicações para o AAS incluem alergia conhecida, diátese hemorrágica, distúrbios plaquetários e doença ulcerosa péptica. Contra-indicações relativas: insuficiência renal, uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides ou anticoagulantes e hipertensão não controlada.

tados algoritmos de decisão sobre as indicações da terapêutica com o AAS para prevenção primária cardiovascular, para os homens e mulheres, respectivamente.

As recomendações sobre o AAS devem ser enquadradas num contexto de prevenção de DCV, com cessação tabágica, modificação da dieta e tratamento da hipertensão e hiperlipidemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weisman SM. Weighing the benefits and risks of aspirin in primary and secondary prevention of ischemic vascular events. *Cardiovasc Rev Rep* 2004 Feb; 25 (2): 58-65.
2. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan 12; 324 (7329): 71-86.
3. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 Jan 8; 308 (6921): 81-106.
4. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002 Oct 28; 162 (19): 2197-202.
5. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004 Feb 10; 109 (5): 672-93.
6. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997 Feb 19; 277 (7): 535-42.
7. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med*

J (Clin Res Ed) 1988 Jan 30; 296 (6618): 313-6.

8. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989 Jul 20; 321 (3): 129-35.

9. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anti-coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998 Jan 24; 351 (9098): 233-41.

10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998 Jun 13; 351 (9118): 1755-62.

11. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001 Jan 13; 357 (9250): 89-95.

12. Glynn RJ, Buring JE, Manson JE, LaMotte F, Hennekens CH. Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction. The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 1994 Dec 12-26; 154 (23): 2649-57.

13. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 Sep 22; 163 (17): 2006-10.

14. Boltri JM, Akerson MR, Vogel RL. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: a systematic review of all-cause mortality. *J Fam Pract* 2002 Aug; 51 (8): 700-4.

15. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001 Mar; 85 (3): 265-71.

16. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular

events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 200 Mar; 57 (3): 326-32.

17. Hebert PR, Hennekens CH. An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000 Nov 13; 160 (20): 3123-7.

18. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 Jan 15; 136 (2): 161-72.

19. Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Gen Intern Med* 2000 Nov-Dec; 3 (8): 35-8.

20. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005 Mar 31; 352 (13): 1293-304.

21. Ridker PM, Buring JE. Women's Health Study-Aspirin and Vitamin E for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005. Boston: American College of Cardiology; 2005.

22. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 Jan 18; 295 (3): 306-13.

23. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003 Dec; 26 (12): 3264-72.

24. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992 Sep 9; 268 (10): 1292-300.

25. Arjomand H, Roukoz B, Surabhi SK, Cohen M. Platelets and antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus. *J Invasive Cardiol* 2003 May; 15 (5): 264-9.

26. Meade TW, Brennan PJ. Determi-

nation of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000 Jul 1; 321 (7252): 13-7.

27. Avanzini F, Palumbo G, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) - Hypertension study. *Am J Hypertens* 2000 Jun; 13 (6 Pt 1): 611-6.

28. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000 Nov 1; 321 (7270): 1183-7.

29. Sudlow C. Management of stroke and TIA. *Practitioner* 2001 Oct; 245 (1627): 859-65.

30. Stalnikowicz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events: a critical analysis. *J Clin Gastroenterol* 1995 Jul; 21 (1): 13-6.

31. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998 Dec 9; 280 (22): 1930-5.

32. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002 Jul 16; 106 (3): 388-91.

33. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004 Mar; 18 (3): 139-85.

34. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun; 24 (11): 987-1003.

35. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease preventi-

on in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003 Aug; 10 (4): S1-S10.

36. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003 Sep; 24 (17): 1601-10.

37. Prodigy. Coronary heart disease risk-identification and management. National Service Framework for coronary Heart Disease; 2003. Disponível em: URL: http://www.cks.library.nhs.uk/cardiovascular_risk/view_whole_guidance [acedido em 22/04/2007].

38. SIGN. Antithrombotic Therapy. (SIGN Publication No. 36); 1999. Disponível em: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign36.pdf> [acedido em 19/04/2007].

39. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000 Mar 11; 320 (7236): 705-8.

40. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998 Dec; 80 Suppl 2: S1-29.

41. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2004 Mar; 43 (5): 900-21.

42. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006 Jan; 29 Suppl 1: S4-42.

43. National Institute for Clinical Excellence. NICE issues national guidelines for the management of blood pressure and lipids in people with type 2 diabetes. London: National Health System; 2002.

44. SIGN. Management of Diabetes.

(SIGN Publication No. 55); 2001. Disponível em: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf> [acedido em 19/04/2007]

45. Spranger M, Aspey BS, Harrison MJ. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989 Jan; 20 (1): 34-7.

46. Harrison MJ, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on «spontaneous» platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1983 Dec; 50 (4): 773-4.

47. Escolar G, Bastida E, Garrido M, Rodriguez-Gomez J, Castillo R, Ordinas A. Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res* 1986 Dec 15; 44 (6): 837-47.

48. Nowak SN, Jaber LA. Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease in diabetics. *Ann Pharmacother* 2003 Jan; 37 (1): 116-21.

49. Rodondi N, Bauer DC. Assessing the risk/benefit profile before recommending aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *Am J Med* 2004 Oct 1; 117 (7): 528-30.

Agradecimentos

Dra. Maria José Ribas, Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar da USF Horizonte.

Endereço para correspondência

Filipa Almada Lobo
Rua Roberto Ivens 1276- 5.1
4450- Matosinhos
E-mail: f.almadalobo@netcabo.pt

Recebido a 29/06/2006

Aceite para publicação a 12/04/2007

ABSTRACT

Introduction: *The benefits of acetylsalicylic acid (ASA) in secondary prevention of cardiovascular (CV) diseases clearly outweigh its harms. However, its role in primary prevention remains controversial. The aim of this study is to undertake an evidence-based review of to whom CV primary prevention (PP) must be done and with which dosage.*

Methodology: *A systematic literature search was conducted in MEDLINE, Cochrane Library, Bandolier, Medscape, Tripdatabase, DARE, EBM Resources and US Preventive Services Task Force databases, selecting articles published from January, 1985 until January, 2006. It entailed nine randomized clinical trials (RCT), eight systematic reviews (SR), four evidence-based reviews (EBR), four evidence-based guidelines (EBG). Concerning primary prevention in diabetic patients, two RCT, one SR, two RBE and three EBG were included; about PP in hypertensive patients, the study included one RCT, two SR and one EBG.*

Results: *The analysis of the combined data of 6 RCT (n=95.456) revealed a significant 32% reduction in the incidence of myocardial infarction (MI) and a non-significant reduction in the incidence of cerebral vascular diseases (CVD) among those taking ASA. The data analysis by gender revealed different benefits for each sub-group. In men, there was a significant 12% reduction of the risk of CV events and a significant 32% reduction in the incidence of MI. In women, significant 12% and 19% reductions of CV events and CVD, respectively, were obtained. The diabetic patients and hypertense patients were analysed separately. As ASA therapy side effects, a significant increase in gastrointestinal bleeding and a non-significant reduction of hemorrhagic CVD were found.*

Discussion: *There is good evidence that ASA reduces the incidence of MI in adults with an increased CV risk and that ASA increases the incidence of gastrointestinal bleeding. A fair evidence of the increase of bleeding CVD was obtained. It is important to take into account the tensional control when considering PP with ASA. Several societies guidelines', with the respective recommendation levels, are discussed and compared, namely about the CV risk level above which primary prevention with ASA is recommended.*

Conclusions: *The benefits of ASA seem directly related with the CV risk increase with the increase of the risk of CV events. Therefore, the latter must be estimated when deciding about AAS use. Effective CV primary prevention can be achieved with as few as 75-150mg/day. More RCT studies are needed, especially in diabetic patients.*

Keywords: *Aspirin; Cardiovascular diseases; Primary prevention.*