

ASPIRINA EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA: QUEM PRECISA?

Carlos Delmar do A. Ferreira
Celso Blacher

Hospital São Francisco- ISCMPA

Endereço para Correspondência:

Annes Dias, 285-centro-Hospital São Francisco
Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre
Carlos Ferreira- cdamaral@santacasa.tche.br

A doença coronariana, assim como a cerebrovascular, está sabidamente relacionada à atividade plaquetária e à inflamação(1,2). As plaquetas são o principal componente dos trombos oclusivos arteriais, sendo fundamentais no desenvolvimento ou na progressão da placa aterosclerótica, levando às chamadas síndromes coronarianas agudas e ao acidente vascular cerebral. A prevenção primária compreende o tratamento medicamentoso em pessoas com fatores de risco para doença, sem doença manifesta. Muito da diminuição de mortalidade, evidenciada nas últimas décadas, se deve ao resultado da instituição de medidas de prevenção primária, dentre elas o uso de ácido acetilsalicílico (AAS). Apesar destes achados, ao contrário de seu uso como prevenção secundária, o uso de AAS é controverso, como medida de uso universal, em algumas faixas de risco de doença coronariana.

AS EVIDÊNCIAS

O primeiro ensaio clínico que relacionou o uso de aspirina em prevenção primária foi realizado na década de 80. O *Physicians' Health Study*, duplo-cego, placebo controlado, analisou mais de 22000 pacientes, com idade entre 40-84 anos e que receberam 325 mg de aspirina. Este estudo foi terminado de maneira precoce em virtude da diminuição de 44% ($P < 0.0001$) na incidência do primeiro infarto do miocárdio(IM)(3). No *British Doctor's Trial* 5139 homens aparentemente saudáveis, com idade entre 50-78 anos, foram randomizados para receber 500mg de aspirina ou placebo. Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa na diminuição do primeiro IM, embora o poder para detectar este achado seja discutível(4).

No final da década de noventa, dois outros estudos foram publicados. O HOT trial (*Hypertension Optimal Treatment Study*), que envolveu 18790 pacientes com idade entre 50-80 anos, pressão diastólica entre 100-115 mmHg, foi randomizado em um modelo fatorial 2x2 para aspirina 75 mg e felodipina 5 mg dia, ambos agentes ou placebo. Houve uma redução de 36% no risco do primeiro IM, bem como uma redução de 15% no risco de qualquer evento vascular, nos pacientes que usaram aspirina (5). O segundo estudo foi o *Trombosis Prevention Trial*, também um ensaio clínico randomizado, em um modelo fatorial 2x2, com 5085 pacientes com idade de 45-69 anos, considerados de alto risco de doença cardiovascular e que receberam aspirina 75 mg, varfarin 4.1mg (dose média) ou placebo. Este ensaio teve acompanhamento de 5 anos e evidenciou redução de 32% no risco do primeiro IM não fatal, nos pacientes que estavam usando aspirina. (6) O quinto e mais recente estudo publicado no ano de 2001, chamado *Primary Prevention Project*, analisou 4495 homens e mulheres aparentemente saudáveis, com idade entre 50-80 anos, randomizados a (APÓS ?) receberem 100mg de aspirina, 300mg de Vitamina E, ambos agentes ativos ou controle aberto. Este estudo foi terminado precocemente, em função de uma redução de 23% no risco de eventos cardiovasculares e 44% de redução de morte de origem cardiovascular no grupo que usou aspirina. Houve também uma

redução não significativa em termos estatísticos de 33% no risco de IM e 33% de redução de risco de acidente vascular cerebral(AVC) isquêmico(7). Em uma metanálise realizada em princípio com estes cinco estudos, os autores concluíram que, entre os mais 55000 pacientes estudados, o uso de aspirina foi associado a uma redução estatisticamente significativa de 32% no risco do primeiro IM e 15% no risco de qualquer evento vascular importante, porém, sem efeito significativo em AVC não fatal ou morte de origem vascular(8). Em publicação recente, Nelson MR e col. avaliaram o benefício da utilização de aspirina em um modelo epidemiológico, em 10000 homens e 10000 mulheres com idade maior que 70 anos. Concluíram os autores que o benefício evidenciado com o uso de baixa dose da aspirina na diminuição de AVC isquêmico, infarto do miocárdio e angina, fica obscurecido pelo excesso de hemorragia gastrointestinal e intracraniana(9).

ASPIRINA EM GRUPOS ESPECIAIS

O benefício do uso de aspirina em determinados grupos de risco, como por exemplos as mulheres, até então não testado ou com resultados duvidosos, tem nos últimos anos sido determinado. Recentemente publicado, um estudo que avaliou o benefício do uso de aspirina em mulheres com idade maior do que 45 anos, recebendo 100mg de aspirina em dias alternados ou placebo, acompanhadas por mais de dez anos, mostrou que, naquelas que usavam aspirina, houve uma redução não significativa de 9% na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. Assim como uma redução significativa no risco de AVC isquêmico(17% RR, 0.83; 95 % IC, 0.69 to 0.99; $P=0.04$), embora com um aumento não significativo do número de AVC hemorrágico (RR, 1.24; 95 % IC, 0.82 to 1.87; $P=0.31$). Comparado ao grupo placebo, não houve diferença na incidência de IM fatal e não fatal(RR, 1.02; 95 % IC, 0.84 to 1.25; $P=0.83$) ou Morte de causas cardiovasculares (RR, 0.95; 95% IC, 0.74 to 1.22; $P=0.68$). Em uma análise de subgrupo, identificou-se que nas mulheres acima de 65 anos o uso de aspirina foi benéfico, com redução significativa no risco de IM, AVC e eventos cardiovasculares maiores. Cabe ressaltar que houve maior taxa de hemorragia digestiva com necessidade de transfusão no grupo que usou aspirina.(10)

Em pacientes diabéticos, a Associação Americana de Diabetes, sugere que aqueles indivíduos com mais de 30 anos e que tenham história familiar de cardiopatia isquêmica, dislipidemia, macro ou microalbuminúria, hipertensão ou sejam tabagista, seja instituído o uso de aspirina com proteção entérica nas doses de 81-325 mg dia.(11,12) Apesar desta recomendação, em estudo recente observou-se que apenas 2.8%-5.7% do pacientes usam a medicação como recomendado (13).

CONCLUSÕES

Como prevenção primária, o uso de AAS ainda requer evidências mais fortes, mas deve ser considerado nos grupos com risco intermediário a alto de eventos cardíacos, assim como em diabéticos com mais de 30 anos e que possuam fatores de risco associados. No caso das mulheres, a resposta pode não ser similar a dos homens. Naquelas com idade maior que 65 anos deve ser pesado o risco/benefício. Não devemos esquecer que o uso de AAS está entre as maiores causas de complicações hemorrágicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95
- 2- Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468-9
- 3- The Steering Committee for the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 321:129-135)
- 4- Peto R, Gray R, Collins R, et al Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
- 5- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1988; 351:1755-1762.)
- 6- The Medical Research Council's General Practice Research Group Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulant with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-241).
- 7- Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and Vit E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet*. 2001 357: 89-95.
- 8- Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM et al. Na Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2006-2010)
- 9- Nelson MR, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged > 70. *BMJ*. 2005 Jul 16; 331(7509): 160.
- 10- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. 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
- 11- *Diabetes Care*, vol 26, Supplement 1, January 2003-S87-88.
- 12- Lima JG, Góis LT, Nóbrega LHC; Diabetes Mellitus: Uso de ácido acetil salicílico(AAS). *Revista Brasileira de Medicina* 2005; 51(4):181-94.
- 13- Nguyen KX, Marinac JS, Sun C. Aspirin for primary prevention in patients with diabetes mellitus. *Fam Med*. 2005; 37:112-117.