

## Uso de AAS em pacientes cardiopatas e ocorrência de Úlcera Perfurada quais as melhores soluções? uma revisão sistemática com metáanálise

### Use of AAS in cardiac patients and occurrence of Perforated Ulcer what are the best solutions? a systematic review with meta-analysis

DOI:10.34117/bjdv9n3-002

Recebimento dos originais: 02/02/2023

Aceitação para publicação: 01/03/2023

#### **Marina Gabriela M. B. Murta**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade das Américas (FAM) - Campus Augusta

Endereço: R. Augusta, 973, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01305-100

E-mail: mary.marinag@gmail.com

#### **Tainá Rodrigues Toqueton**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade da Cidade de São Paulo (UNICID) - Campus Pinheiros

Endereço: Rua Butantã, 285, Pinheiros, São Paulo – SP, CEP: 05424-140

E-mail: tainatoqueton@hotmail.com

#### **Tamires Rodrigues Toqueton**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi - Campus Centro

Endereço: Rua Doutor Almeida Lima, 1134, Mooca, São Paulo, CEP: 03101-001

E-mail: tamirestoqueton@outlook.com

#### **Isabella Karoline Sousa Moraes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari – MG, CEP: 38444-128

E-mail: bbellamoraes1@gmail.com

#### **Igor Parada Marangoni**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) - Campus Presidente Prudente

Endereço: R. José Bongiovani, 700, Cidade Universitária, Pres. Prudente - SP,

CEP: 19050-920

E-mail: igorparadamarangoni@hotmail.com

#### **Pedro Henrique Mendonça Mariano**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari – MG, CEP: 38444-128

E-mail: pedro.mariano@aluno.imepac.edu.br

**Ogi Janderson Antunes de Castro Brito**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy – Campus  
Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 3383, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, CEP: 22631-002

E-mail: ogi.jan.98@gmail.com

**Camila Nascimento Portella de Barros Moreira**

Graduada em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Herminio da Silveira

Endereço: Av. das Américas, 2603, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ,

CEP: 22631-002

E-mail: camilanpbmoreira@hotmail.com

**Délio Guerra Drummond Júnior**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Oeste da Bahia

Endereço: Av. das Américas, 2603, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ,

CEP: 22631-002

E-mail: dedrummond42@gmail.com

**Aline Grazielle Godoy Duarte**

Mestra em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário Sudoeste Paulista (UNIFSP) - Campus Itapetininga

Endereço: R. José de Almeida Carvalho, 1695, Vila Leonor, Itapetininga - SP,

CEP: 18200-021

E-mail: aline.duarte7@etec.sp.gov.br

**Elaine Ribeiro de Oliveira**

Pós-Doutorada em Administração

Instituição: Centro Universitário Sudoeste Paulista (UNIFSP) - Campus Itapetininga

Endereço: R. José de Almeida Carvalho, 1695, Vila Leonor, Itapetininga - SP,

CEP: 18200-021

E-mail: eribeirooliveira@yahoo.com.br

**Mateus Além Silva Lima**

Mestrado em Docência para a Educação Básica

Instituição: Universidade Estadual de São Paulo (UNESP)

Endereço: R. Itapeva, 26, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01312-000

E-mail: mateusalem.silva@gmail.com

**Edivaldo Bezerra Mendes Filho**

Doutorando em Inovação Terapêutica

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: edivaldobezerramendes@gmail.com

**Isadora Silveira Rossetto**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades de Dracena (UNIFADRA)

Endereço: Rua Bahia, 332, MetrÓpole, Dracena – SP, CEP: 17900-000

E-mail: isadorarossetto@hotmail.com

**Ana Cláudia Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária, S/N, Cidade Universitária, Anápolis - GO,

CEP: 75083-515

E-mail: anaclaudia931@hotmail.com

**Sara Bastos Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: sara.santos@aluno.imepac.edu.br

**João Victor Lima de Araujo**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: joaovla09@gmail.com

**Lucas Furtado Dias**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: lucas.dias@aluno.imepac.edu.br

**Gabriel Marquez Bernardes**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: gabrielmbernardes@outlook.com

**Camilla Lafetá Magalhães**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: camillalafeta@hotmail.com

**Gabriely Gomides Couto de Deus**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: gabrielygcd@gmail.com

**Laríssa Assis Lima Leão**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: larissa.limamed@gmail.com

**Maria Tereza Pasquini França da Fonseca**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: mariateresa95@hotmail.com

**Ariadne Barbosa Soares**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: ariadnebarbosa09@gmail.com

**Pedro Henrique Buso**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: pedrobuso@yahoo.com.br

**Marcus D Lucca Carioca**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: marcus.carioca@aluno.imepac.edu.br

**Letícia Faria Araújo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos  
(IMEPAC) - Campus Araguari

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128  
E-mail: leticia.araujo@aluno.imepac.edu.br

**Natalia Bertagnolli Sperandio**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Campus Osasco

Endereço: R. Pedro Fioretti, 131, Centro, Osasco - SP, CEP: 06013-070

E-mail: natalia.b@uni9.edu.br

**RESUMO**

A administração do ácido acetilsalicílico (AAS) é uma das medidas indicadas pelos médicos em caso de suspeita de infarto agudo do miocárdio. De acordo com os especialistas, o medicamento serve para diminuir a agregação de plaquetas e inibir a formação de coágulos no interior das artérias. O objetivo deste estudo é verificar na literatura o uso do Ácido Acetilsalicílico (AAS) em pessoas cardiopatas e sua possível relação com o aparecimento de úlcera. Trata-se de uma revisão sistemática com base em publicações, dos últimos cinco anos, que essa temática, extraídas de bases de dados eletrônicas como Scielo, PubMed, Lilacs, BVS, Embase e Medline, em língua inglesa e portuguesa. Dos estudos que se aproximaram do objetivo da pesquisa, muitos não relataram a estreita relação entre o uso AAS e o surgimento de úlcera. Assim, espera-se que este estudo sirva de incentivo para que mais estudos sejam realizados sobre essa temática a fim de estabelecer e conhecer se há alguma relação entre o fármaco e a doença.

**Palavras-chave:** Ácido Acetilsalicílico, Cardiopatia, Úlcera.

**ABSTRACT**

Administration of acetylsalicylic acid (ASA) is one of the measures indicated by doctors in case of suspected acute myocardial infarction. According to experts, the drug serves to decrease the aggregation of platelets and inhibit the formation of clots inside the arteries. The objective of this study is to verify in the literature the use of Acetylsalicylic Acid (ASA) in people with heart disease and its possible relationship with the appearance of ulcer. This is a systematic review based on publications, from the last five years, on this topic, extracted from electronic databases such as Scielo, PubMed, Lilacs, BVS, Embase and Medline, in English and Portuguese. Of the studies that approached the research objective, many did not report the close relationship between ASA use and ulcer development. Thus, it is expected that this study will serve as an incentive for further studies to be carried out on this topic in order to establish and know if there is any relationship between the drug and the disease.

**Keywords:** Acetylsalicylic Acid, Heart Disease, Ulcer.

**1 INTRODUÇÃO**

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), entre elas as doenças cardiovasculares (DCV), como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são a principal causa de morte e incapacidade prematura em muitos países, incluindo o Brasil (VIANA et al., 2012).

O ácido acetilsalicílico (AAS) reduz o risco de eventos cardiovasculares graves em ≈20% em uma ampla gama de pacientes de alto risco. O efeito primário do AAS na

hemostasia é acetilar a ciclooxigenase plaquetária (COX)-1 e, assim, inibir a síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, um poderoso agonista plaquetário (LIMA & ALVIM, 2018).

A acetilação da COX-1 plaquetária pelo AAS é rápida, irreversível e permanente (para a vida da plaqueta), porque as plaquetas não possuem a maquinaria biossintética necessária para sintetizar novas proteínas, e acredita-se que seja saturável em baixas doses (MELO & CARVALHO, 2017).

A acetilação da COX-1 plaquetária não atinge relevância funcional até que a capacidade máxima de gerar tromboxano A<sub>2</sub> seja reduzida em pelo menos 95%. No entanto, quantidades muito pequenas de atividade residual da COX-1 podem gerar quantidades suficientes de tromboxano para suportar a função plaquetária dependente de tromboxano. Assim, pode ser necessária uma inibição de até 99% do tromboxano sérico para inibir as plaquetas de forma ótima (OLIVEIRA et al., 2019).

O efeito antiplaquetário da aspirina complica ainda mais seus eventos adversos gastrointestinais é também responsável por outras complicações da terapia com aspirina, como acidente vascular cerebral hemorrágico. Portanto, o clínico que trata pacientes em risco de complicações isquêmicas da doença cardiovascular precisa avaliar os benefícios e os riscos da terapia com aspirina para cada paciente (GUIMARÃES & ANDRADE, 2022). O objetivo desta revisão foi avaliar os riscos e benefícios da terapia de aspirina a longo prazo para a prevenção de doenças cardiovasculares e revisar a prática atual em relação às diretrizes de gerenciamento publicadas.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 ESTRATÉGIA E PROTOCOLO DE PESQUISA

O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre o uso do Ácido Acetilsalicílico e o surgimento de úlceras em pacientes cardiopatas.

As recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram adotadas para a elaboração desta revisão sistemática (MOTHER et al., 2009).

As bases de dados PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane, Scielo, BVS, Mediline e Web of Science foram sistematicamente pesquisadas em janeiro de 2022. A busca foi atualizada em setembro de 2022.

Todos os artigos elegíveis foram avaliados metodologicamente usando as ferramentas de risco de viés Cochrane. Os dados foram extraídos por meio da sumarização das características e resultados do estudo.

## 2.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após a eliminação das duplicatas, os artigos identificados foram triados com base no título e resumo. Os artigos considerados relevantes pelo título e resumo foram lidos na íntegra. Para completar a busca, listas de referências de artigos relevantes foram rastreadas e o Google Scholar foi usado para citações diretas e estudos publicados nos últimos 5 (cinco) anos foram selecionados.

## 2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Estudos que investigaram indivíduos que usaram AAS como medicamentos na terapia de distúrbios cardiovasculares foram incluídos nesta revisão. Os estudos foram elegíveis para inclusão quando apresentassem pelo menos um dos seguintes valores de desfecho: tratamento de cardiopatias e terapia com AAS. Estudos incluindo participantes pacientes cardiopatas tratados com outros fármacos foram excluídos.

A busca foi restrita ao idioma inglês e português. Ensaio controlados randomizados (ECRs), pseudo-ECRs e estudos não randomizados foram incluídos. Para estudos não randomizados, foram incluídos estudos prospectivos e retrospectivos com dois grupos (incluindo estudos de caso-controle). Estudos sem comparador (ou seja, não comparando monitoramento ativo com tratamento de abdução), estudos transversais, séries de casos e relatos de casos foram excluídos para garantir a inclusão de estudos de alto nível de evidência.

## 2.4 RISCO DE VIÉS

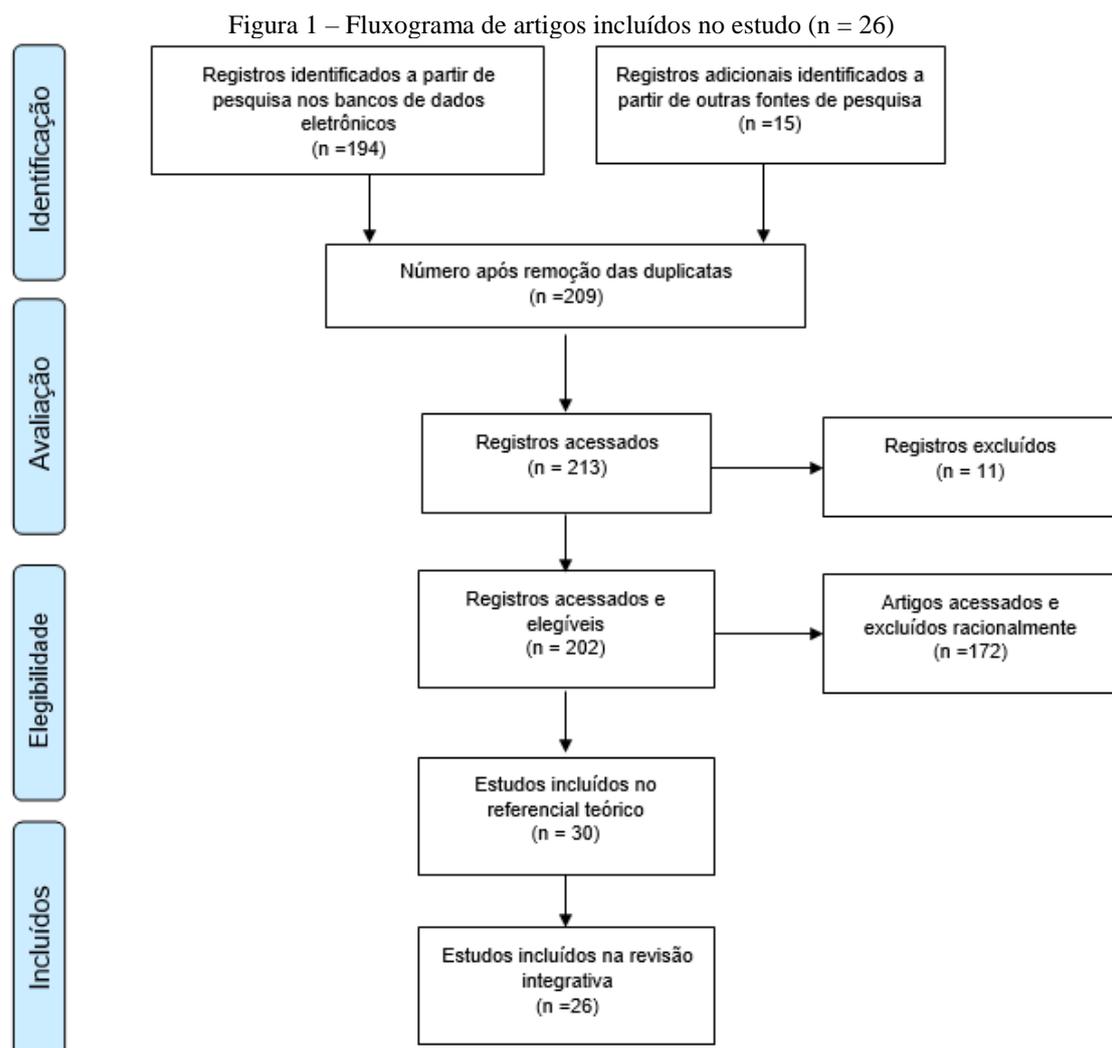
A qualidade dos estudos foi avaliada por três revisores usando a ferramenta Cochrane de risco de viés para estudos randomizados (RoB 2.0) e a ferramenta Cochrane para risco de viés em estudos não randomizados (ROBINS-I). Todos os itens - ou seja, seleção, desempenho, atrito, detecção e viés de relatório para estudos randomizados, complementados com viés de confusão e recordação para estudos de coorte - foram classificados de acordo. Como o cegamento de cuidadores e pacientes não foi possível devido à natureza da intervenção, esse aspecto do viés de desempenho foi avaliado com menos rigor para todos os estudos. O risco geral de viés foi atribuído como baixo risco, algumas preocupações ou alto risco para os estudos randomizados e baixo, moderado, grave ou crítico para os estudos não randomizados.

## 2.5 RESULTADOS E ABSTRAÇÃO DE DADOS

Para comparar os estudos incluídos, um autor extraiu as seguintes características: critérios de inclusão e exclusão, características do sujeito (sexo, alocação do tratamento), mudanças na alocação de tratamento e conclusões do estudo.

## 3 RESULTADOS

A busca inicial forneceu 538 registros dos quais 266 permaneceram após a remoção das duplicatas. Nenhum artigo adicional foi obtido através do rastreamento de referência. Todos os 266 artigos foram selecionados por título e resumo. Entre estes, 20 artigos permaneceram elegíveis para revisão de texto completo, dos quais 6 foram selecionados para meta-análise para avaliação de qualidade e extração de dados. Os motivos da exclusão por texto completo estão descritos no fluxograma PRISMA (Figura 1).



Fonte: Própria (2022).

## 4 DISCUSSÃO

Eventos isquêmicos agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular. As oclusões trombóticas e tromboembólicas dos vasos sanguíneos ateroscleróticos desempenham um papel importante nesses eventos isquêmicos, e a ativação e agregação plaquetária são centrais para a formação do trombo. Por esta razão, os agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), são amplamente utilizados para a prevenção e tratamento da trombose (YUGAR-TOLEDO, 2018).

### 4.1 BENEFÍCIOS DO AAS

Os benefícios da terapia com aspirina na prevenção secundária de eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular estão bem estabelecidos. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados mostrou que a aspirina reduz o risco de eventos coronarianos maiores, como infarto do miocárdio não fatal ou morte vascular, em pacientes com história de tais eventos, em grau semelhante em homens e mulheres (SOUZA JUNIOR, 2018).

A terapia de longa duração com aspirina inibe a agregação plaquetária ao inibir a formação do prostanoide pró-agregante, tromboxano A<sub>2</sub>, que é normalmente formado nas plaquetas através da estimulação da COX-1. A aspirina é quase 170 vezes mais seletiva para inibir a COX-1 do que a COX-2 e, portanto, mesmo a aspirina em baixas doses é eficaz na inibição da agregação plaquetária. No entanto, a atividade da COX também é responsável pela produção de prostaglandinas, que são necessárias para manter a integridade da mucosa gastrointestinal (MANTOVANI et al., 2019).

### 4.2 EFEITOS ADVERSOS DO AAS

A inibição da produção de prostaglandinas induzida por aspirina reduz a síntese e secreção de bicarbonato e muco gástrico e prejudica o fluxo sanguíneo da mucosa (SÉRGIO, 2017). Uma vez que a integridade da mucosa gástrica é diminuída ou perdida, o ácido gástrico e as enzimas digestivas podem causar mais danos. Esse mecanismo é responsável pelos conhecidos efeitos colaterais gastrointestinais superiores do uso prolongado de aspirina, que incluem sintomas como azia, dor e desconforto epigástrico, náuseas e vômitos e podem levar a complicações como erosões e úlceras esofágicas, gástricas ou duodenais (NETO, 2017).

A crença de que os eventos gastrointestinais adversos da aspirina são por causa da inibição da COX-1 de limpeza, enquanto seus efeitos anti-inflamatórios benéficos são uma consequência da inibição da COX-2, levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 para pacientes que necessitam terapia anti-inflamatória de longa duração. Esses medicamentos foram retirados devido à crescente evidência de um risco aumentado de eventos cardiovasculares, provavelmente devido à inibição da COX-2 das células endoteliais, levando à geração reduzida do agente antitrombótico e vasodilatador, prostaciclina, em relação à COX não afetada (SOUZA JUNIOR, 2022).

De acordo com de Campos (2017), a incidência de hemorragia digestiva alta e perfuração associada ao uso atual de aspirina foi de pelo menos 2,0 (IC 95%: 1,7–2,3); esse risco foi essencialmente o mesmo para casos com desfechos fatais ou não fatais. Além disso, uma proporção significativa de pacientes pode experimentar desconforto gastrointestinal superior devido ao tratamento com aspirina que diminui o estado de saúde já prejudicado de pacientes com doença cardiovascular.

Fabre Proaño & Narváez Camejo (2018) descobriram que o uso prolongado da terapia com aspirina levou a um aumento da incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico em indivíduos com e sem doença vascular manifesta (RR: 1,35;  $p = 0,03$ ). Uma segunda meta-análise (incluindo três estudos adicionais aos usados por Hart et al.) encontrou um aumento não significativo no risco de AVC, particularmente o risco de AVC hemorrágico, quando a aspirina estava sendo usada em um contexto de prevenção. Este estudo também encontrou um risco aumentado de sangramento maior com a terapia com aspirina.

Xu (2019) citam que o uso de AAS em prevenção de DCV aumenta o risco de úlcera péptica, sangramento gastrintestinal e de perfuração de úlcera. Os riscos destes problemas são aumentados em idosos, do sexo masculino, fumantes, em uso concomitante de outros AINE, com insuficiência renal, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.

Pawliczak & Kasprzak (2019) relatam que o sangramento gastrintestinal agudo ou crônico é uma causa comum de anemia ferropriva. Os pacientes podem apresentar melena, sangue vivo nas fezes ou fezes com aparência normal. A anemia ferropriva é provável de ocorrer em pessoas em uso prolongado de aspirina ou AINE.

### 4.3 OPÇÕES PARA GERENCIAR OS BENEFÍCIOS E RISCOS DO AAS

Dado que os benefícios e riscos da terapia com aspirina estão claramente estabelecidos, o que o clínico deve fazer? Aqui consideramos as evidências a favor e contra várias opções de gerenciamento de doenças para maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados ao uso do AAS.

a) Prescrever aspirina apenas para pacientes de alto risco cardiovascular

O benefício absoluto da terapia com aspirina aumenta de acordo com o risco de eventos cardiovasculares. Portanto, o benefício da terapia profilática com aspirina pode ser superado pelo aumento do risco de complicações hemorrágicas para pacientes com risco relativamente baixo de desenvolver doença cardiovascular. Por outro lado, em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, o benefício da terapia com aspirina pode superar o risco de complicações hemorrágicas e a terapia profilática pode ser justificada (AL-HAMADINY et al., 2021).

b) Prescrever aspirina apenas para pacientes com baixo risco gastrointestinal

Vários fatores influenciam o risco de desenvolver complicações gastrointestinais durante a terapia com aspirina. Idade avançada, sexo masculino, tabagismo, AINE concomitante, esteroide, clopidogrel ou terapia com varfarina, história de complicações gastrointestinais altas, história de insuficiência renal, creatinina sérica elevada, hipertensão e insuficiência cardíaca demonstraram aumentar esse risco. O consumo de álcool, no entanto, não tem sido consistentemente associado ao risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Muitos desses fatores também estão ligados ao risco de complicações isquêmicas (CAPODANNO et al., 2018).

c) Reduzindo a dose de aspirina

Um pequeno número de estudos comparou o efeito de diferentes doses de aspirina, principalmente na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Porém, parece não haver relação dose-resposta em doses na faixa de 30 a 1.500 mg/dia, e doses baixas parecem ser tão eficazes quanto doses altas (CAPODANNO et al., 2018).

O risco de complicações gastrointestinais e outras hemorrágicas, no entanto, parece aumentar com doses mais altas de aspirina. Em um estudo caso-controle de base hospitalar de 2.777 pacientes com sangramento gastrointestinal superior relacionado à úlcera péptica comprovada por endoscopia, o RR de sangramento gastrointestinal superior em pacientes que tomam doses diárias de aspirina de 100, 200 e 300 mg foi de 2,5 (IC 95%: 1,9–3,2), 3,7 (IC 95%: 2,7–4,9) e 6,2 (IC 95%: 4,5–8,6), respectivamente, quando comparados com pacientes que não tomam aspirina (LEGGIO et al., 2018).

Isso sugere que o equilíbrio de benefícios e riscos pode ser mais favorável em baixas doses diárias de aspirina. No entanto, um segundo estudo relatou que o risco de úlceras pépticas em pacientes que receberam aspirina foi semelhante em doses diárias de 75, 150 e 300 mg/dia. Além disso, deve-se notar que a aspirina não apresenta um nível sem risco e mesmo doses de 10 mg/dia estão associadas a um aumento no risco de complicações gastrointestinais altas (AIMO & CATARINE, 2020).

d) Reduzir a duração da terapia com aspirina

A maioria dos pacientes toma aspirina para proteção cardiovascular por longos períodos e os dados disponíveis não suportam a ideia de restringir a duração da terapia com aspirina por causa da segurança gastrointestinal. Um estudo recente mostrou que pacientes cuja terapia com aspirina foi interrompida por causa de sangramento gastrointestinal induzido por aspirina tiveram maior mortalidade em 1 e 2 meses do que pacientes cuja aspirina foi reintroduzida junto com um inibidor da bomba de prótons (IBP). O risco de complicações gastrointestinais superiores parece ser maior durante as primeiras semanas de terapia com aspirina (TSOI et al., 2018).

É possível que o risco reduzido de sangramento gastrointestinal com tratamento mais prolongado com aspirina possa ser causado pela adaptação da mucosa gástrica ao efeito prejudicial da aspirina, embora seja importante perceber que apenas os pacientes que podem tolerar a aspirina tendem a permanecer em tratamento (TSOI et al., 2019). No entanto, embora o risco de sangramento gastrointestinal seja maior no início do tratamento com aspirina, ainda há um risco aumentado de úlceras pépticas sintomáticas durante todo o período de tratamento com aspirina, o que parece ser independente da duração do tratamento (TSOI et al., 2018).

Se a terapia com aspirina for interrompida, o risco de complicações gastrointestinais diminui na primeira semana. No entanto, o risco permanece elevado por algum tempo após o término do tratamento, quando comparado com indivíduos que nunca receberam terapia com aspirina. A mucosa gástrica parece reverter ao seu estado pré-tratamento uma vez que o tratamento com aspirina é retirado, o que significa que um paciente que reinicia o tratamento com aspirina após pelo menos 4 meses sem terapia terá o mesmo risco de complicações gastrointestinais que um paciente que nunca recebeu aspirina (LAMENDOLA et al., 2018).

e) Co-terapia ácido-supressora

Dado o papel central do ácido gástrico e das enzimas digestivas ácido-dependentes na exacerbação da lesão gastrointestinal iniciada pela aspirina, vários estudos

investigaram se os pacientes que tomam aspirina podem ser protegidos de complicações gastrointestinais por co-medicação com IBPs .

Em um estudo recente de Abdelaziz et al. (2019), 981 pacientes recebendo tratamento com aspirina para proteção cardiovascular e com risco moderado de desenvolver úlceras gastroduodenais foram randomizados para receber o IBP esomeprazol ou placebo. A dose mediana de aspirina neste estudo foi de 100 mg/dia. Na semana 26, significativamente menos pacientes no grupo tratado com esomeprazol do que no grupo placebo apresentaram úlceras gastroduodenais (1,8% vs. 6,2%;  $p = 0,007$ ), representando uma redução de RR de 71%.

Da mesma forma, Ujjawal et al. (2021) investigaram o uso de lansoprazol, 30 mg/dia, em 123 pacientes com histórico de complicações de úlcera durante o tratamento com aspirina em baixas doses ( $< 325$  mg/dia). Este estudo mostrou que as complicações hemorrágicas da úlcera ocorreram com menos frequência em pacientes que receberam esse medicamento do que naqueles que receberam placebo (1,6% vs. 14,8%;  $p = 0,008$ ). Atualmente, há pouca evidência de que a co-prescrição de antagonistas dos receptores H2 tenha algum efeito na redução dos efeitos colaterais gastrointestinais da aspirina.

f) Outros agentes gastroprotetores

Tem sido sugerido que a prescrição concomitante de baixas doses de misoprostol (100 mg/dia) pode prevenir lesão da mucosa gástrica induzida por aspirina em baixas doses. No entanto, um estudo mais recente mostrou que a adição de uma dose mais alta de misoprostol (600 mg/dia) ao tratamento intravenoso com omeprazol não teve efeito sobre as taxas de ressangramento ou mortalidade de pacientes com sangramento gastrointestinal superior relacionado à aspirina/ Uso de AINEs (SCHJERNING et al., 2020).

g) Evitar a co-prescrição de medicamentos com efeitos semelhantes

A polifarmácia é comum em pacientes com doenças cardiovasculares que estão em risco de eventos isquêmicos, principalmente porque são propensos a ter uma ou mais comorbidades comuns. Os efeitos gastrointestinais prejudiciais da aspirina são compartilhados por outros AINEs e, ao combinar aspirina com AINEs, o risco de complicações gastrointestinais é pelo menos a soma de seus riscos individuais. Da mesma forma, o menor risco de complicações gastrointestinais observada com AINEs seletivos para COX-2 é perdido quando são usados em combinação com aspirina em baixas doses. A co-prescrição de varfarina em pacientes com fibrilação atrial também é uma

preocupação devido ao aumento do risco de complicações hemorrágicas (ANAND et al., 2019).

Outra classe de medicamentos que aumenta o risco de lesão gastrointestinal associada à aspirina são os derivados tienopiridínicos, como o clopidogrel. Esses agentes inibem irreversivelmente o receptor de adenosina difosfato na superfície das plaquetas, levando à inibição da ativação e agregação plaquetária. Por causa de seus diferentes modos de ação, o clopidogrel e a aspirina têm efeitos antiplaquetários sinérgicos, e o clopidogrel é frequentemente co-prescrito com aspirina ou em pacientes intolerantes à aspirina, como monoterapia (TOMANIAK et al., 2019).

O efeito sinérgico da aspirina e do clopidogrel parece aumentar o risco de complicações hemorrágicas maiores e menores quando as drogas são coadministradas. O risco para sangramentos gastrointestinais superiores ao combinar aspirina e tienopiridinas é considerado alto em relação a prescrição de nenhum dos agentes (BERARDINELLI et al., 2020). Isso pode se tornar mais um problema à medida que novos tratamentos antiplaquetários mais potentes se tornam disponíveis.

As diretrizes de manejo da Europa e dos EUA são bastante consistentes em suas recomendações sobre a prevenção de eventos cardiovasculares com terapia com aspirina. Para prevenção secundária em pacientes com doença cardíaca aguda ou crônica, as diretrizes dos EUA recomendam 75-325 mg/dia de aspirina; 75–150 mg/dia são recomendados na Europa (FUZARO, 2020).

Para prevenção primária, as diretrizes recomendam a estimativa do risco cardiovascular para cada paciente usando um sistema de pontuação; pacientes com perfil de baixo risco não são recomendados para tratamento com aspirina devido ao risco de complicações hemorrágicas. As diretrizes dos EUA recomendam uma dose diária de 75 a 160 mg/dia na prevenção primária, enquanto as diretrizes europeias não recomendam um intervalo de dose específico. Nenhuma das diretrizes faz recomendações diferentes para homens ou mulheres ou para diferentes faixas etárias

## 5 CONCLUSÃO

Tanto os benefícios quanto os riscos devem ser levados em consideração ao recomendar a aspirina, principalmente quando for usada para a prevenção primária de eventos cardiovasculares. Tem sido sugerido que, na prevenção primária, as reduções do risco de infarto do miocárdio não fatal parecem estar limitadas aos homens, enquanto as reduções do risco de acidente vascular cerebral não fatal parecem estar limitadas às

mulheres. As razões para essas diferenças putativas não são claras, mas podem incluir diferenças específicas do sexo no metabolismo da aspirina ou na biossíntese de tromboxano e agregação plaquetária.

Há um risco aumentado de complicações gastrointestinais e outros eventos hemorrágicos ao tomar aspirina (24, 25, 35, 74, 75). O risco de complicações gastrointestinais associadas à terapia com aspirina aumenta em muitos dos grupos com maior probabilidade de se beneficiar de seus efeitos cardioprotetores (por exemplo, homens e idosos).

Esta revisão identificou um bom equilíbrio de ensaios clínicos randomizados e estudos epidemiológicos. No entanto, a maioria dos estudos foi realizada na Europa ou nos EUA, e poucos estudos incluem dados sobre mulheres. Além disso, não existem recomendações específicas nas diretrizes para o tratamento com aspirina para prevenção primária em mulheres ou idosos. Há, portanto, a necessidade de mais pesquisas nesta área. Também seria interessante estudar se os pacientes que recebem doses mais baixas de aspirina (e que, conseqüentemente, têm menos efeitos colaterais gastrointestinais) são mais propensos a aderir ao seu regime de tratamento e quantificar os benefícios cardiovasculares adicionais que isso traz.

Em resumo, tanto os benefícios quanto os riscos devem ser levados em consideração ao recomendar a aspirina, principalmente quando ela for usada para a prevenção primária de eventos cardiovasculares. O risco de complicações gastrointestinais associadas à terapia com aspirina aumenta em muitos dos grupos com maior probabilidade de se beneficiar de seus efeitos cardioprotetores (por exemplo, homens e idosos). Várias opções razoáveis estão disponíveis para gerenciar esses riscos, como redução da dose de aspirina, co-terapia supressora de ácido ou evitar a co-prescrição de medicamentos com efeitos semelhantes quando possível. Embora o clopidogrel seja considerado uma monoterapia alternativa à aspirina em pacientes com complicações gastrointestinais superiores, uma alternativa mais razoável é co-prescrever um IBP. A co-prescrição de aspirina e clopidogrel é, no entanto, necessário em muitos pacientes com riscos cardiovasculares elevados, embora aumente o risco de efeitos colaterais gastrointestinais. Em última análise, as decisões de manejo em pacientes que necessitam de terapia antiplaquetária para proteção cardiovascular dependerão de uma avaliação de benefício e risco paciente a paciente.

## REFERÊNCIAS

ABDELAZIZ, Hesham K. et al. Aspirina para prevenção primária de eventos cardiovasculares. *Jornal do Colégio Americano de Cardiologia*, v. 73, n. 23, pág. 2915-2929, 2019.

AIMO, Alberto; DE CATERINA, Rafael. Aspirina para prevenção primária de doenças cardiovasculares: Conselhos para uma estratégia de decisão baseada na estratificação de risco. *Anatolian Journal of Cardiology*, v. 23, n. 2, pág. 70, 2020.

AL-HAMADINY, Shahad Q. et al. Avaliação clínica dos efeitos da aspirina no trato gastrointestinal e no sistema circulatório. *NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal| NVEO*, pág. 5328-5343, 2021.

ANAND, Sônia S. et al. Rivaroxabana mais aspirina versus aspirina em relação ao risco vascular no estudo COMPASS. *Jornal do Colégio Americano de Cardiologia*, v. 73, n. 25, pág. 3271-3280, 2019.

BERARDINELLI, Maiara Benevides Moreira et al. Potenciais repercussões clínicas decorrentes de interações medicamentosas em terapia intensiva. *Enfermagem em Foco*, v. 11, n. 2, 2020.

CAPODANNO, Davide et al. Estratégias sem aspirina na prevenção de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral cardioembólico. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 8, pág. 480-496, 2018.

DE CAMPOS, Omaira Velázquez. Uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a baja dosis más esomeprazol en tabletas de combinación fija. *Investigación Clínica*, v. 58, n. 4, p. 376-392, 2017.

DE MELO, Edna Rodrigues; CARVALHO, Fernanda Ribeiro. Major adverse cardiovascular events: análise dos diabéticos com síndrome coronariana em uso prévio de ácido acetilsalicílico. 2017.

ELIAS, Daniel Rust. ÚLCERA PEPTICA POR USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso*, 2022.

FABRE PROAÑO, Arianna Liseth; NARVÁEZ CAMEJO, Julio César. Comparación citoprotectora de extractos acuosos de flores de dos especies de malva sobre úlceras gástricas inducidas por aines. 2018. Tese de Doutorado. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas.

FUZARO, Carlos Eduardo Moscato. Extração de recomendações farmacológicas para subsidiar o processo de adaptação de guias de prática clínica utilizados no tratamento da fibrilação atrial não valvar-uma revisão sistemática de guias de prática clínica. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GUIMARÃES, Iara Nascimento Oliveira; DE ANDRADE, Leonardo Guimarães. ATUAÇÃO FARMACÊUTICA FRENTE AO USO INDISCRIMINADO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) POR HIPERTENSOS. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 8, n. 4, p. 433-444, 2022.

LAMENDOLA, Priscila et al. Aspirina em baixas doses para prevenção cardiovascular primária em pacientes diabéticos: a questão de acreditar ou não. *Annals of Translational Medicine* , v. 6, n. 11, 2018.

LEGGIO, M. et al. Aspirina em baixas doses para prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes: benefício ou risco?. *Diabetes & metabolismo* , v. 44, n. 3, pág. 217-225, 2018.

LIMA, Alana Silva; ALVIM, Haline Gerica de Oliveira. Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 1, n. Esp, p. 169-174, 2018.

MANTOVANI, Charles Maroly Lessa; PINATO, Gustavo Rogério; DE MOURA, André Leonardo Fidelis. Uso do ácido acetilsalicílico na prevenção primária: novas evidências. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 21, n. 4, p. 191-192, 2019.

NETO, Rodrigo Antonio Brandão. *Hemorragia Digestiva por Úlceras Pépticas*. 2017.

OLIVEIRA, Helena D. et al. Ácido acetilsalicílico e terapia combinada com dihidroartemisinina na síndrome do desconforto respiratório agudo associado à malária: análise da função pulmonar e do processo inflamatório. 2019. Tese de Doutorado.

PAWLICZAK, Filip; KASPRZAK, Jarosław D. Ácido acetilsalicílico em 2019: benefícios conhecidos e novos desafios. *Folia Cardiologica* , v. 14, n. 5, pág. 475-482, 2019.

SCHJERNING, Anne-Marie; MCGETTIGAN, Patrícia; GISLASON, Gunnar. Efeitos cardiovasculares e segurança de AINEs (não aspirina). *Nature Reviews Cardiology* , v. 17, n. 9, pág. 574-584, 2020.

SERGIO, Fernanda Rabello. *Influência do ph na colonização bacteriana de úlceras venosas*. 2017.

SOUZA JUNIOR, José Airton de. *Ácido acetilsalicílico em acidentes hemorrágico gástrico*. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

TOMANIAK, Mariusz et al. Benefícios e riscos da aspirina em adição ao ticagrelor em síndromes coronarianas agudas: uma análise post hoc do estudo randomizado GLOBAL LEADERS. *JAMA cardiologia* , v. 4, n. 11, pág. 1092-1101, 2019.

TSOI, Kelvin KF et al. Risco de sangramento gastrointestinal e benefício da redução do câncer colorretal do uso prolongado de aspirina em baixas doses: um estudo retrospectivo de 612.509 pacientes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* , v. 33, n. 10, pág. 1728-1736, 2018.

TSOI, Kelvin KF et al. Uso a longo prazo de aspirina em baixas doses para prevenção do câncer: um estudo de coorte populacional de 10 anos em Hong Kong. *Revista Internacional de Câncer* , v. 145, n. 1, pág. 267-273, 2019.

UJJAWAL, Aditi et al. Aspirina para prevenção primária da doença arterial coronariana. *Problemas Atuais em Cardiologia* , v. 46, n. 3, pág. 100553, 2021.

VIANNA, Carolina Avila; GONZÁLEZ, David Alejandro; MATIJASEVICH, Alicia. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, p. 1122-1132, 2012.

XU, Zongliang et al. Os Impactos da Úlcera Péptica nos Resultados Funcionais do AVC Isquêmico. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 28, n. 2, pág. 311-316, 2019.

YUGAR-TOLEDO, Juan Carlos; SANTO CESTÁRIO, Elizabeth do Espírito; VILELA-MARTIN, José Fernando. Hipertensão e acidente vascular cerebral. *Revista Brasileira de Hipertensão*, p. 130-135, 2018.