

A descontinuação da prescrição da aspirina para prevenção primária de doenças cardiovasculares: uma revisão narrativa**The discontinuation of aspirin prescription for primary prevention of cardiovascular diseases: a narrative review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-360

Recebimento dos originais: 28/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Diego Handeri Hermes

Graduação em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: diegohanderi@gmail.com

Thaís Moreira Martins da Costa

Médica, formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais campus Betim – PUC MINAS

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MINAS

Endereço: Av Villa-Lobos, 158, Esplanada da Estação – Itabira, MG, 35900-557

E-mail: thais.mmc@hotmail.com

Betiloni de Souza Brito

Graduando de Medicina, pela Universidade Iguazu campus V Itaperuna - (UNIG)

Instituição: Universidade Iguazu - UNIG Itaperuna

Endereço: BR-356, KM 02, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: betiloni.brito@gmail.com

Carolina Menezes Dutra

Médica, formada pela Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares – UFJF GV

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares – UFJF GV

Endereço: Rua Nova Iguazu, 20, Bairro Veneza I - Ipatinga, MG, CEP: 35164-257

E-mail: menezesdcarol@gmail.com

Isabela Costa Silva

Graduanda de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Instituição: UNIFENAS Alfenas - MG

Endereço: Rodovia MG, 179, Km 0, Alfenas-MG, Brasil

E-mail: isabellacsilva_@hotmail.com

Júlia Ramos Cerchi

Graduanda de Medicina, pela Universidade de Uberaba - UNIUBE

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Avenida Nenê Sabino, 1801, Universitário - Uberaba-MG, CEP: 38055-500

E-mail: juliacerchi@hotmail.com

Lucas Rodrigues de Santana

Graduando em Medicina, pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Instituição: Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Endereço: Praça Gonçalves Dias, 21, Centro - São Luís, MA, CEP: 65020-240
E-mail: lucasrs333@gmail.com

Mateus Corrêa Silva

Graduando em Medicina, pela Universidade de Franca - UNIFRAN
Instituição: Universidade de Franca - UNIFRAN
Endereço: Av. Dr. Armando de Sáles Oliveira, 201, Parque Universitário - Franca, SP, CEP: 14404-600
E-mail: mateuscors@gmail.com

Thaís Caroline Gonçalves Ribeiro

Graduação em Medicina, pela Universidade de Uberaba
Instituição: Universidade de Uberaba
Endereço: Rua Nenê Sabino, 1801, Bairro Universitário - Uberaba, MG, CEP: 38055-500
E-mail: thaiscgribeiro3@gmail.com

Vinicius Gomes de Moraes

Graduação em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Instituição: Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – Mineiros, GO, CEP 75832-009
E-mail: viniciusdemorais889@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças do aparelho circulatório são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. O uso da aspirina na prevenção secundária de doenças cardiovasculares (DCV), devido ao seu efeito antiplaquetário, está consolidado, porém, tem-se discutido seus reais benefícios na prevenção primária. Diante disso, nosso estudo tem por objetivo reunir dados acerca do risco-benefício do uso da aspirina na profilaxia primária de eventos cardiovasculares. **RESULTADOS:** Ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas dos últimos 5 anos revelaram em algumas populações uma menor taxa de infarto agudo do miocárdio, Ataque Isquêmico Transitório e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, em detrimento de um maior risco de sangramento importante em todas as populações estudadas, além de um aumento significativo do risco de morte na população idosa. **DISCUSSÃO:** Esses estudos evidenciaram, de forma geral, pouco ou nenhum benefício na utilização de aspirina como prevenção primária de DCV e um aumento significativo do risco de sangramentos. **CONCLUSÃO:** A prescrição da aspirina para prevenção primária de DCVs deve ser individualizada, contrabalanceando seu benefício com o risco de sangramento.

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

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diseases of the circulatory system are the main cause of death in Brazil and worldwide. The use of aspirin in secondary prevention is consolidated, due to its antiplatelet effect, however, its real benefits have been discussed in the primary prevention of cardiovascular diseases (CVDs). Thus, our objective was to evaluate the benefit-damage relationship of primary prophylaxis of cardiovascular events. **RESULTS:** Articles from systematic reviews, randomized controlled trials and meta-analyses were selected in the last five years and revealed that the results of the aspirin group had a lower rate of myocardial infarction, transient ischemia, ischemic stroke and an increased risk of gastrointestinal bleeding and intracranial in all studied populations, in addition to the significant increase in the risk of death in the elderly population. **DISCUSSION:** These studies had shown, in general, little or no benefit in aspirin's use as a primary prevention of CVDs, and an increased risk of bleeding in the studied groups. **CONCLUSION:** Therefore, the prescription of aspirin for primary prevention of CVDs should be individualized, comparing the benefits with the bleeding risk.

Key-words: Aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) representam a causa número 1 de morte no mundo. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas foram vítimas de doenças cardiovasculares em 2016, o que representou 31% de todas as mortes a nível global (OMS, 2017). No Brasil, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 28% das mortes entre os anos de 2012 a 2017, acarretando altos custos em saúde (SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO e LAND, 2017), afirmando assim, a importância da prevenção primária de eventos cardiovasculares.

Após a descoberta do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico (AAS) na década de 1970, foram realizados estudos ao final dos anos 80 a respeito de sua contribuição na prevenção primária de DCV, com resultados favoráveis à indicação do seu uso. Sendo assim, em doses baixas diariamente, a aspirina traria um ganho significativo na prevenção da DCV, principalmente na população com mais de 50 anos segundo a *American College of Cardiology* (2003) e *American Heart Association* (2005).

Apesar do uso da aspirina na prevenção secundária estar consolidado, a sua utilidade na prevenção primária é bastante controversa (PATRONO C e BAIGENT C, 2019). Por isso, em 2018, foram publicados 3 grandes estudos clínicos randomizados que demonstraram pouca ou nenhuma eficácia no uso do AAS na prevenção primária e apresentaram maior risco significativo de sangramentos. Sendo eles: *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND); *Aspirin for Reducing Events in the Elderly* (ASPREE) e o *Aspirin to Reduce the Risks of Initial Vascular Events* (ARRIVE) (KNICKELBINE T, et al., 2019).

Os estudos ASCEND e ARRIVE possuem como desfecho primário a ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e ataque isquêmico transitório (AIT). Utilizaram placebo no grupo controle e 100 mg de aspirina no grupo com a intenção de tratar. (RABER I, et al., 2019). Já o ASPREE, como foi produzido com uma população selecionada (idosa), possui como desfecho primário a ocorrência de morte, demência ou incapacidade física persistente. Foi observado um aumento significativo da mortalidade na população idosa que recebeu dose diária de aspirina em relação aos que receberam placebo, o que foi atribuído primariamente a mortes relacionadas ao câncer (MCNEIL JJ, et al., 2018). Desde então, mudanças nas recomendações do uso da aspirina em diversos *guidelines* foram propostas devido ao risco do uso do medicamento ter superado o seu benefício (LEWIS J, et al., 2019; PRÉCOMA DB, et al., 2019), detalhes estão na **tabela 1**.

Com base em tais resultados, algumas diretrizes internacionais diminuíram o nível de evidência do uso do AAS na prevenção primária e mudaram suas recomendações. Foi o caso da

American Heart Association (AHA), que, em 2015, possuía como recomendação nível IIa o uso da aspirina em adultos diabéticos com risco de doenças cardiovasculares em 10 anos entre 5% a 10%, desde que sem risco aumentado para sangramentos (RABER I, et al, 2019). Com os resultados dos estudos supracitados, a AHA mudou a recomendação em 2019 e contraindicou o uso da aspirina como prevenção primária de doenças cardiovasculares em pacientes com mais de 70 anos de idade e recomendou fracamente o seu uso em pacientes de alto risco com idade entre 40 e 70 anos sem risco elevado de sangramento (ARNETT DK, et al., 2019).

Portanto, o objetivo deste estudo é discutir sobre o uso de aspirina na profilaxia primária ao avaliar seus riscos e benefícios durante a prevenção de eventos cardiovasculares e, assim, analisar o seu comportamento e a importante relação com risco elevado de sangramentos, através de uma revisão narrativa da literatura.

2 RESULTADOS

Estudos prévios aos ensaios ASCEND, ASPREE e ARRIVE, como o realizado por Mora S e Manson JE (2016), orientavam que a decisão clínica deveria ser individualizada, tendo em vista que, o balanço risco benefício seria a chave da tomada de conduta. Mas, sem a presença de contraindicações, o uso do AAS na profilaxia primária de doenças ateroscleróticas cardiovasculares era estimulado. De acordo com o estudo de Karmali KN et al. (2017), evidências de alta qualidade à época apoiavam o uso da aspirina para prevenção primária de doenças ateroscleróticas cardiovasculares, em que, comparado com o placebo, a aspirina demonstrava um risco relativo (RR), 0,90; Intervalo de Confiança (IC) 95%, 0,85-0,96 (KARMALI KN, et al. 2017).

Em contrapartida, uma revisão sistemática de estudos observacionais feita por Rodríguez LA et al. (2016), com resultados similares a ensaios randomizados, revelou um aumento significativo do risco de aproximadamente 40% de todo sangramento gastrointestinal (GI) com aspirina em baixa dose, com RR de 1,4 (IC 95%: 1,2–1,7) sendo, o RR para sangramento GI superior de 2,3 (2,0 a 2,6) e o RR para sangramento GI inferior igual a 1,8 (1,1 a 3,0). Também foi demonstrado que o uso da aspirina combinada ao uso de anti-inflamatórios não esteróides, clopidogrel ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina elevou o risco para sangramentos, quando em comparação ao seu uso isolado. Já o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons diminuiu o risco de hemorragia digestiva alta em relação à aspirina em monoterapia (RODRÍGUEZ LA, et al., 2016).

Uma revisão sistemática e metanálise analisou 14 ensaios clínicos randomizados até o ano de 2019 (CHRISTIANSEN M, et al., 2019) e demonstrou, em pacientes saudáveis e em pacientes com fatores de risco, que a aspirina não teve efeito significativo na redução da mortalidade por causas

cardiovasculares (RR: 0,97; IC 95%: 0,87 a 1,07; $p = 0,52$). Ademais, apesar de o uso da aspirina ter diminuído o risco de infarto não fatal do miocárdio em 21% (RR: 0,79; IC 95%: 0,66 a 0,94; $p = 0,001$), houve um aumento do risco de sangramento em 48% (RR: 1,48; IC 95%: 1,35 a 1,62; $p < 0,001$). Já em pacientes diabéticos sem doenças cardiovasculares, a aspirina não apresentou efeito significativo para redução de mortes por causa cardiovascular (RR: 0,98; IC 95%: 0,66 a 1,45; $p = 0,92$), assim como não apresentou nenhum benefício para a redução do infarto do miocárdio não fatal (RR: 0,99; IC 95%: 0,84 a 1,18; $p = 0,93$). Além disso, a metanálise demonstrou um aumento no risco de sangramento em 49%, mesmo que esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo devido à heterogeneidade dos trials selecionados (RR: 1,49; IC 95%: 0,89 a 2,47; $p = 0,13$). Quando corrigida, o risco de sangramento se apresentou significativo (RR: 1,28; IC 95%: 1,10 a 1,49; $p = 0,001$). Dessa forma, o uso da aspirina tanto em pacientes saudáveis quanto em pacientes diabéticos ou com fatores de risco, não é indicado pela metanálise como prevenção primária (CHRISTIANSEN M, et al., 2019).

MAHMOUND AN et. al., (2017) pesquisou por meio de sua metanálise, o papel da aspirina em Doenças Vasculares Periféricas (DVPs). Ele demonstrou que o grupo aspirina apresentou semelhança ao grupo placebo na incidência por morte de todas as causas (RR: 0,93; IC 95%: 0,8 a 1,1). O mesmo ocorreu nos eventos cardíacos e cerebrovasculares (RR: 1,0; IC 95%: 0,83 a 1,20), infarto do miocárdio (RR: 0,91; IC 95%: 0,67 a 1,23), acidente vascular encefálico (AVE) (RR: 0,72; IC 95%: 0,43 a 1,22), sangramento importante (RR: 1,59; IC 95%: 0,96 a 2,62) e hemorragia intracraniana (RR: 1,38; IC 95%: 0,59 a 3,21), concluindo que não há benefício no uso da aspirina em DVPs (MAHMOUND AN et. al., 2017).

Tabela 1 – Os 3 grandes estudos randomizados de 2018

	ARRIVE	ASPREE	ASCEND
Ano de publicação	2018	2018	2018
Duração	9 anos	4 anos	6 anos
Média da idade (média)	64 anos	74 anos	63 anos
Tamanho da amostra	12 546	19 114	15 480
Características da amostra	Homens com 55 anos ou mais, 2-4 FRCA e mulheres com idade igual ou maior que 60 anos de idade com 3 ou FRCA.	Homens e mulheres com mais de 70 anos de idade.	Homens e mulheres com idade maior ou igual a 40 anos com diabetes.
Grupo controle	Placebo	Placebo	Placebo
Follow-up (média)	5 anos	4.7 anos	7.4 anos
Diabetes	0%	11%	100%
Tabagistas	29%	4%	8%
Desfecho primário (aspirina vs controle)	Não houve diferença entre os grupos para eventos cardiovasculares principais (269 vs 281; HR 0.96, 95% IC 0.81–1.13; p=0.60)	Não houve diferença entre os grupos em mortes, demência e desordens psiquiátricas persistentes (21.5 vs 21.2^[1]_{SEP} por 1000 pessoas-ano; HR 1.01, 95% IC 0.92–1.11; p=0.79)	Houve diferença entre os grupos para eventos cardiovasculares principais (658 vs 743; razão da taxa 0.88, 95% IC 0.79–0.97; p=0.01)
Desfecho de segurança (aspirina vs controle)	Maiores episódios de sangramento gastrointestinal no grupo aspirina (61 vs 29, HR 2.11, 95% IC 1.36–3.28; p=0.0007)	Maiores episódios de hemorragia importante no grupo aspirina (8.6 vs 6.2 por^[1]_{SEP} 1000 pessoas-ano; HR 1.38, 95% IC^[1]_{SEP} 1.18–1.62; p<0.001)	Maiores episódios de sangramento importante (314 vs 245; razão da taxa 1.29, 95% IC, 1.09–1.52; p=0.003)
Infarto do miocárdio (placebo vs AAS)	Infarto não fatal do miocárdio, 88 vs 98; (HR 0.90, 95% IC 0.67–1.20; p=0.46)	Infarto fatal ou não fatal, 171 vs 184; (HR 0.93^[1]_{SEP}, 95% IC 0.76–1.15)	Infarto não fatal (191 vs 195; razão da taxa 0.98^[1]_{SEP}, 95% IC 0.80–1.19)
AVE (placebo vs AAS)	Fatal ou não fatal 88 vs 98^[1]_{SEP}; (HR 0.90, 95% IC^[1]_{SEP} 0.67–1.20; p=0.46)	Fatal ou não fatal 148 vs 167; (HR 0.89, 95% IC 0.71-1.11)	Não fatal, 202 vs 229; razão da taxa 0.88, 95% IC 0,8-1.19

Adaptado de RABER I, et. al (2019). HR – Razão de Risco; IC – Intervalo de Confiança; AVE – Acidente Vascular Encefálico; FRCA – Fatores de Risco Cardiovascular.

Outrossim, pesquisadores do estudo ASPREE, também divulgaram em 2018 conclusões sobre a influência da aspirina na sobrevivência livre de comorbidades em pacientes idosos por 5 anos (MCNEIL JJ, et. al, 2018). Não houve diferença significativa entre o grupo aspirina e o placebo na ocorrência de demência, morte, ou desordem psiquiátrica persistente, sendo 21.5 eventos por 1000 pessoas/ano no grupo aspirina e 21.2 no grupo placebo (RR: 1,01; IC 95%: 0,92 a 1,11; p = 0.79), o que conclui

que a aspirina não teve efeito na sobrevida livre de comorbidades de pacientes idosos. Por outro lado, o estudo demonstrou uma maior taxa de hemorragia no grupo aspirina quando comparado ao placebo (3,8% vs 2,8%; RR: 1,38; IC 95%: 1,18 a 1,62; $p < 0.001$).

Uma metanálise que incluiu 17 ensaios clínicos randomizados feita por BARBARAWI et al. (2019), para avaliar o papel da aspirina como prevenção primária tiveram como resultados primários a não diferença significativa na prevenção de mortalidade para todas as causas no uso de aspirina *versus* placebo com RR de 0,97 e IC 95%: 0,93 a 1,01; $p = 0.13$. Em resultados secundários a mortalidade cardiovascular foi semelhante aspirina e placebo (RR: 0,93; IC 95%: 0,86 a 1,01; $p = 0,07$), e nos pacientes tratados com aspirina não foram associados a redução do risco de eventos cardiovasculares quando comparada ao placebo, tendo, contudo, um aumento significativo nos eventos hemorrágicos com o uso de aspirina. Além de ser associado a um maior número de eventos de hemorragia intracranianas (RR: 1,41; IC 95%: 1,29 a 1,5; $p < 0,001$). Os resultados mostram que a aspirina não teve efeito significativo na mortalidade cardiovascular e no acidente vascular cerebral, além de baixa associação a eventos cardiovasculares importantes. Dessa forma, foi associada a uma incidência significativamente aumentada em todos os eventos hemorrágicos incluindo sangramentos maior e sangramentos intracranianos (BARBARAWI et al., 2019).

Apesar de estruturas reguladoras como *American Diabetes Association and Standards of Medical Care in Diabetes* recomendarem o uso de aspirina em baixas doses para prevenção primária de DCV, resultados com base nos estudos ASCEND e ASPREE mostram uma nova recomendação contra o uso rotineiro da aspirina em doses baixas em adultos maiores de 70 anos. Não houve efeito significativo sobre a diminuição de eventos cardiovasculares ou aumento da sobrevida, tendo, porém, aumento dos eventos hemorrágicos intracranianos e extracranianos e aumento dos eventos hemorrágicos gastrointestinais (PATRONO e BAIGENT, 2019).

Uma metanálise que incluiu 13 ensaios clínicos randomizados compreendendo 164.225 pacientes foi avaliada por GELBENEGGER et al., (2019). O risco de mortalidade por todas as causas e risco de mortalidade de causa cardiovascular foi semelhante nos grupos aspirina e controle (RR: 0,98; IC 95%: 0,93 a 1,02; RR: 0,99; IC 95%: 0,90-1,08; respectivamente). A aspirina reduziu o RR de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em 9% (RR: 0,91; IC 95%: 0,86 a 0,95), infarto do miocárdio em 14% (RR: 0,86; IC 95%: 0,77 a 0,95), e acidente vascular cerebral isquêmico em 10% (RR 0,90; IC 95%, 0,82-0,99), mas associou-se a um aumento de 46% no risco relativo de eventos hemorrágicos maiores (RR: 1,46; IC 95%: 1,30 a 1,64) em comparação com os controles.

O uso de aspirina não se traduziu em benefício clínico ajustado ao risco de mortalidade associada a eventos (média de 0,034%; IC 95%, 0,18 a 0,25%). Houve interação do efeito aspirina

em três subgrupos de pacientes: (I) em pacientes sob tratamento com estatina, a aspirina foi associada a uma RR de 12% do MACE (RR: 0,88; IC 95%: 0,80 a 0,96), e esse efeito estava ausente no grupo sem estatina; (II) em não fumantes, a aspirina foi associada a uma RR de 10% do MACE (RR: 0,90; IC 95%: 0,82 a 0,99), e esse efeito não estava presente em fumantes; e (III) nos homens, o uso de aspirina resultou em uma RR de 11% do MACE (RR: 0,89; IC 95%: 0,83 a 0,95), com um efeito não significativo nas mulheres. O uso de aspirina não reduz a mortalidade por todas as causas ou cardiovascular e resulta em uma relação benefício-risco insuficiente para a prevenção primária de DCV (GELBENEGGER G, et al., 2019).

Por fim, uma meta-análise realizada por Zheng SL et al., (2019), foram incluídos 13 estudos randomizados com 164.225 participantes de idade entre 53 e 74, dos quais 77.501 (47%) eram homens e 30 361 (19%) tinham diabetes, o risco de evento cardiovascular primário foi de 9,2% (intervalo 2,6% a 15,9%). O uso de aspirina foi associado a reduções significativas no resultado cardiovascular em comparação com o placebo (57,1 por 10.000 participantes/ano com aspirina vs 61,4 por 10.000 participantes/ano sem aspirina) (RR: 0,89; IC 95%: 0,84 a 0,95); redução do risco absoluto (RAR): 0,38% (IC 95%: 0,20% a 0,55%); número necessário ao tratamento (NNT): 265). Porém, apresentou risco aumentado de eventos hemorrágicos maiores em comparação à não utilização de aspirina (23,1 por 10.000 participantes/ano com aspirina vs 16,4 por 10.000 participantes/ano sem aspirina) (ZHENG S e RODDICK A, 2019).

3 DISCUSSÃO

O uso da aspirina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares é considerado amplamente eficaz e frequentemente usada na população mundial. No entanto, o papel da aspirina na prevenção primária de doenças cardiovasculares ainda é controverso, especialmente depois de novos três grandes estudos randomizados publicados em 2018 que demonstraram risco maior que o benefício em algumas populações (INBAR R, et al., 2019).

3.1 ESTUDOS COM A ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Desde a sua produção, em 1897, pelo Dr. Felix Hoffman, estudos sobre a aspirina e seu papel na prevenção de doenças cardiovasculares vem sido produzidos. Lawrence Craven descreveu o efeito antitrombótico da aspirina que, décadas após, serviu como subsídio para o uso da aspirina na prevenção de infarto agudo do miocárdio (IAM) e outros eventos cardiovasculares (SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019). Entre populações não selecionadas e populações selecionadas com comorbidades cardiovasculares, diversos estudos se guiaram na busca de evidenciar os benefícios da

aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares, além de determinar doses seguras e selecionar grupos que se beneficiaram com a sua administração (INBAR R, et al., 2019; SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019).

Um dos primeiros ensaios clínicos randomizados que descreveram benefícios na profilaxia primária com AAS foi o *The Physicians Health Study*, um estudo randomizado publicado em 1989. Esse estudo inclui mais de 22.000 médicos saudáveis do sexo masculino com idade média de 53 anos. Os participantes foram separados em grupos que receberam a aspirina (325 mg a cada dois dias) e grupos que receberam placebo. Como desfecho secundário houve uma redução de 44% na incidência de IAM atribuídos a aspirina (255 vs 440 por 100.000 por ano; $p < 0,0001$), porém, sem redução significativa no acidente vascular cerebral (AVC), angina, morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas (INBAR R, et al., 2019; SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019; PRAVDA MS, et al., 2020). Posteriormente, nova análise revelou que tal redução na incidência de IAM se dava apenas no grupo entre aqueles com 50 anos de idade ou mais, além de demonstrar aumento significativo de sangramentos nos grupos randomizados para receber a aspirina (PRAVDA MS, et al., 2020).

Outro ensaio clínico semelhante foi o *The Women Health Study Group*, em 2005, realizado com 39.876 mulheres profissionais de saúde, com idade média de 55 anos. A amostra foi randomizada em grupos que receberam aspirina (100 mg) ou placebo. Após um seguimento médio de 10 anos o estudo sugeriu resultados diferentes do uso da aspirina na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres quando comparado aos homens ao demonstrarem diminuição das taxas de AVC isquêmico em mulheres acima de 65 anos, sem resultado significativo nos riscos de IAM (SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019).

Por outro lado, a doença cardiovascular, principalmente a doença arterial coronariana (DAC) é a maior causa de morbimortalidade no mundo e a principal causa de mortalidade em pacientes diabéticos (LEGGIO M, et al., 2018; PRAVDA MS, et al., 2020). Indivíduos com diabetes mellitus (DM) têm sido associados a um risco aumentado de eventos aterotrombóticos por modificações plaquetárias. As plaquetas de pacientes diabéticos parecem ser hiperreativas, com maior adesão, ativação e agregação comparadas com pacientes saudáveis, efeitos gerados pela hiperglicemia. Em virtude disso, a população portadora de DM evidenciou-se como grupo que poderia se beneficiar da terapia antiplaquetária devido ao risco aumentado de doenças cardiovasculares (CAPODANNO D, et al., 2016; LEGGIO M, et al., 2018).

Um estudo multicêntrico controlado realizado no Japão, em 2008, intitulado *The Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes* (JPAD) foi um dos primeiros a

investigar o uso da aspirina em pacientes com DV sem histórico de doença aterosclerótica (OGAWA H, et al., 2008; PRAVDA MS, et al., 2020). O JPAD acompanhou 2539 pacientes de 163 instituições por 4,4 anos randomizando-os em grupos que receberam aspirina (81 mg a 100mg por dia) e grupos que receberam placebo, demonstrando, ao final do estudo, que a aspirina não reduziu significativamente um resultado composto de eventos ateroscleróticos (OGAWA H, et al., 2008; RABER I, et al., 2019; PRAVDA MS, et al., 2020). Resultados semelhantes também foram encontrados em outros ensaios clínicos com foco em pacientes com DM, como no *The Prevention Of Progression Of Arterial Disease And Diabetes* (POPADAD). A aspirina, nesse estudo, também não reduziu o desfecho primário composto por IAM não-fatal, morte cardiovascular e AVC ou a taxa de IAM não-fatal isoladamente (BELCH J, et al., 2008; RABER I, et al., 2019).

Uma das publicações de referência sobre o papel da aspirina na prevenção primária foi o *The Antithrombotic Trialists* (ATT), uma metanálise de 2009 que revisou 6 ensaios clínicos, incluindo cerca de 95.000 pacientes. Essa metanálise demonstrou redução significativa nos IAM não-fatais (0,18% vs 0,23% ao ano, $p < 0,0001$). Não houve redução nas taxas de AVC e mortalidade. Em oposição, as taxas de sangramento gastrointestinal e extracraniano aumentaram consideravelmente com a administração da aspirina (0,10% vs 0,07%, $p < 0,0001$). O estudo concluiu que o benefício da aspirina não poderia ser determinado em vista dos benefícios antitrombóticos sendo contrariamente equilibrados pelos riscos de sangramento (SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019).

Alguns fatores devem ser considerados para compreensão da aparente redução nos benefícios da aspirina ao longo do tempo como parece demonstrar os novos ensaios clínicos, especialmente os três ensaios já citados de 2018. A diminuição das taxas de doenças cardiovasculares na população contribuiu para limitar o benefício da aspirina em ensaios clínicos recentes. Grandes avanços na redução do risco cardiovascular foram implementados nos últimos anos, incluindo reduções nas taxas de tabagismo e controle dos níveis pressóricos da população. Dessa forma, as mudanças implementadas para diminuição de eventos cardiovasculares na população trouxeram à tona a reavaliação da segurança da aspirina e sua eficácia em um novo contexto de saúde populacional, além de dificultar a identificação de pacientes de alto risco para a prevenção primária. (KNICKELBINE T, et al., 2019; RABER I, et al., 2019).

Outrossim, a terapia com estatinas amparada por evidências contribuiu exponencialmente para a mudança no cenário da saúde populacional. A maioria dos estudos mencionados acima incluiu pacientes que não realizavam tratamento com estatinas e foram concluídos em uma época que a prevenção de doenças cardiovasculares ainda caminhava lentamente. Hoje, os fatores já mencionados, como controle pressórico, tabagismo e dislipidemia são melhor identificados e

gerenciados. Sendo assim, com o amplo acesso às estatinas, medicamento com efeito cardioprotetor e isento de riscos hemorrágicos, é possível que os benefícios da aspirina tenham sido superados e minimizados no paciente contemporâneo (KNICKELBINE T, et al., 2019; PRAVDA MS, et al., 2020).

3.2 FARMACOLOGIA DA ASPIRINA RELACIONANDO COM AS NOVAS RECOMENDAÇÕES

O ácido acetilsalicílico (AAS ou aspirina) é normalmente absorvido pelo estômago e intestino delgado, levando cerca de 40 minutos para atingir a concentração plasmática mínima para os efeitos desejados após a ingestão de uma dose. Sua meia vida plasmática é de 15 a 20 minutos (CASTRO-TORRES Y, et al., 2015). Como dito anteriormente, a aspirina tem ligação irreversível com isoenzimas ciclooxigenase COX-1 e COX-2, responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandina H₂ (PGH₂), precursora direta da prostaciclina (PGI₂) e do tromboxano A₂ (TXA₂) (GELBENEGGER G, et al., 2019). As principais funções do TXA₂ são vasoconstrição e agregação plaquetária. Já a prostaciclina (PGI₂) possui função completamente oposta, agindo sob as células endoteliais, promovendo vasodilatação e aterosclerose. Baixas doses de AAS conseguem formar uma ligação irreversível apenas com as isoenzimas COX-1, agindo somente sob o TXA₂, promovendo, portanto, uma ação antiagregante plaquetária. Já altas doses conseguem agir sob as isoenzimas COX-2, inibindo a formação das prostaciclina (PGI₂), promovendo uma ação anti-inflamatória. Isso explica por que baixas doses são usadas para impedir a formação de trombos, enquanto altas doses são usadas como anti-inflamatórios (CASTRO-TORRES, Y et al., 2015).

Devido ao mecanismo de ação que a aspirina promove em baixas doses, o uso dela na prevenção secundária de infarto do miocárdio e derrame está bem estabelecido (ZHENG S e RODDICK A, 2019). Já o uso da aspirina na prevenção primária não mostrou uma redução da mortalidade cardiovascular, contudo, mostrou um aumento significativo do risco de sangramento, seja ele em hemorragias intracranianas, sangramentos gastrointestinais maiores e outros eventos hemorrágicos em geral.

3.3 OS 3 GRANDES TRIALS RANDOMIZADOS DE 2018

Os já citados três grandes estudos randomizados publicados em 2018 indicam que a aspirina possui modesta redução no que se refere a doença cardiovascular, além de significativo risco de sangramento. Subgrupos específicos de grande importância na prevenção primária foram analisados,

o que inclui indivíduos diabéticos (ASCEND), idosos (ASPREE) e adultos de meia idade com moderado risco de doença cardiovascular (ARRIVE) (Knickelbine T, Miedema MD, 2019).

O estudo ARRIVE contou com 12546 pacientes com seguimento por cerca de 5 anos. Estes possuíam idade a partir de 55 (mulheres) ou 60 anos (homens) com moderado risco cardiovascular baseado na presença de fatores como tabagismo, histórico familiar de doença cardiovascular, hipertensão e dislipidemia como mostrado na **tabela 1**. Não houve significativa diferença entre os membros tratados com aspirina e os tratados com placebo. O resultado foi interpretado sugerindo a ineficiência da aspirina como prevenção primária àqueles com risco moderado de doença cardiovascular (PRAVDA MS, et al., 2020; SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019; GAZIANO JM, et al., 2018).

Por conseguinte, o estudo ASPREE avaliou o uso preventivo de aspirina em mais de 19000 idosos com idade a partir de 70 anos durante 4,7 anos de acompanhamento. Os pacientes não possuíam doença cardiovascular, demência ou incapacidade física no momento de triagem. O resultado evidenciou que a aspirina é ineficiente quando se trata de diminuição dos principais eventos cardiovasculares, além de associar-se a eventos hemorrágicos gastrointestinais e intracranianos (PRAVDA MS, et al., 2020; MCNEIL JJ, et al., 2018).

Ademais, o estudo ASCEND recrutou 15480 diabéticos em torno de 40 anos sem nenhuma doença cardiovascular a princípio por uma média de 7,4 anos. Teve como desfecho uma significativa redução de eventos cardiovasculares nos indivíduos tratados com aspirina de 1,1%, todavia com aumento de eventos hemorrágicos de 0,9%, sendo maioria gastrointestinais e intracranianos. Constatou-se, também, que a maior parte do benefício da aspirina seria acumulada nos seus 5 primeiros anos de uso, com posterior atenuação deste benefício. No entanto, não foi observada semelhante redução das taxas de sangramento (SINGAL AK e KARTHIKEYAN G, 2019; KNICKELBINE T e MIEDEMA MD, 2019; BOWMAN L, et al., 2018).

3.4 QUESTIONAMENTO ACERCA DOS ENSAIOS E MUDANÇAS NOS GUIDELINES

Os resultados obtidos nos três grandes ensaios publicados em 2018 levantaram questionamentos sobre o papel da aspirina na prevenção primária das doenças cardiovasculares. Novos estudos de metanálise, publicadas no ano de 2019, fizeram a inclusão dos resultados oriundos dos três ensaios randomizados, mostrando que a aspirina pode oferecer um risco elevado de sangramento (por volta de 43 a 50%), além de apresentar nenhum ou muito pouco efeito em pacientes com derrame ou infarto do miocárdio, como também não interfere na mortalidade. Esses fatores, quando reunidos, sugerem que a aspirina não deve ser recomendada (CAPODANNO D, et al., 2019).

A elaboração de diretrizes referentes à recomendação do uso da aspirina como meio de prevenção primária às doenças cardiovasculares depende das evidências disponibilizadas e da interpretação dos diferentes dados pelos órgãos e associações até o momento de sua publicação. Tal fato pode ser ilustrado pelo exemplo da Sociedade Europeia de Cardiologia que, em 2016, recomenda não iniciar o uso da aspirina em pacientes sem evidência de doença cardiovascular. Em contrapartida à Sociedade Europeia de Cardiologia a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) no mesmo ano, recomendava o uso da aspirina em baixas doses para adultos com idade de 50 a 59 anos em risco superior a 10% em 10 anos no desenvolvimento de doença cardiovascular e baixo risco de sangramento, sugerindo também que nos indivíduos de 60 a 69 anos com risco aumentado de doença cardiovascular tenha adesão ao uso da aspirina de forma individualizada, devendo-se esclarecer seus riscos e benefícios (KNICKELBINE T e MIEDEMA MD, 2019).

As evidências apresentadas pelos três ensaios clínicos recentes guiaram novas recomendações para o uso da aspirina através de novas diretrizes de prevenção, publicadas em 2019 pela *American Heart Association* (AHA) e *American College of Cardiology* (ACC). Evidencia-se que o uso da aspirina para prevenção primária em pacientes com mais de 70 anos é contraindicada (classe III), e já nos pacientes entre 40 e 70 anos, a aspirina como meio preventivo pode ser levada em consideração apenas naqueles que apresentam maior risco de doença cardiovascular sem risco de sangramento (KNICKELBINE T e MIEDEMA MD, 2019).

4 CONCLUSÃO

Portanto, com a divulgação de novos estudos, parece ser o momento de a aspirina deixar de ser considerada para a prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com idade maior de 70 anos e com risco de sangramentos, sem fatores de risco cardiovascular. (KNICKELBINE T e MIEDEMA MD, 2019). Já para pacientes com idade entre 40 e 70 anos, pode ser considerada de maneira individualizada, visto que alguns estudos randomizados demonstraram a diminuição significativa de eventos cardiovasculares (como o ASCEND) (BOWMAN L, et al., 2018). Apesar de existir um certo benefício no uso da aspirina, o risco de sangramento importante torna a prescrição da droga arriscada e pouco sustentada. Sendo assim, a prescrição da aspirina para prevenção primária de DCVs deve ser individualizada, comparando-se o benefício com o risco de sangramento. É necessária uma maior discussão do tema proposto para que maiores evidências guiem as futuras recomendações.

REFERÊNCIAS

ARNETT D.K.; et. al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation** 2019, v. 140, n. 11, 2019.

BARBARAWI, M., et al. Aspirin efficacy in primary prevention: A meta-analysis of randomized controlled trials. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 26, p. 283–291, 2019.

BELCH J.; et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. **BMJ**, v. 337, p. a1840, 2008.

BOWMAN L.; et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. **N Engl J Med**, v. 379, n. 16, p. 1529-1539, 2018.

CAPODANNO D.; et. al. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. **Circulation**, v. 134, p. 1579-94, 2016.

CASTRO-TORRES, Y.; KATHOLI, R. E.; KHAN, N. Y. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: Current Concepts, Unanswered Questions and Future Directions. **Hellenic J Cardiol**, v. 56, n. 6. p. 461-474, 2015.

CHRISTIANSEN, M.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit - A Systematic Review and Meta-Analysis. **Semin Thromb Hemost**, v. 45, p. 478-489, 2019.

GAZIANO J. M.; et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 392, p. 1036–1046, 2018.

GELBENEGGER, G., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1. p. 198, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE PESQUISA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estatísticas do Registro Civil**, 2018.

KARMALI, K. N.; et al. Drugs for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Overview of Systematic Reviews. **JAMA**, v. 1, n. 3, p. 341-349, 2016

KNICKELBINE T.; MIEDEMA M.D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: is it time to move on? **Curr Opin Cardiol**, v. 34, n. 5. p. 510-513, 2019.

LEWIS, J et. al. Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Patients: A Review of Clinical Guidelines and Updated Evidence. **Sr Care Pharm**, v. 34, p.580-594, 2019.

LEGGIO M., et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: Benefit or risk?. **Diabetes Metab**, v. 44, n. 3. p. 217-225, 2018.

MAHMOUND A.N et. al. Efficacy and safety of aspirin in patients with peripheral vascular disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PloS One**, v. 12, n. 4, 2017.

MANSUR AP; FAVARATO D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol** 2012, v. 99, n. 2, p. 755-761, 2012.

MCNEIL J.J.; et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. **N Engl J Med**, v. 379, p. 1509–1518, 2018.

MORA, S.; MANSON, J. E. Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances in Diagnosis and Treatment. **JAMA**, v. 176, n. 8, p. 1195-1204, 2016.

OGAWA, H.; et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 300, n. 18. p. 2134-2141, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Doenças cardiovasculares**, Geneva: OMS 2017.

PATRONO, C.; BAIGENT C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 11. p. 675-686, 2019.

PRAVDA, M. S.; et al. The Aspirin Primary Prevention Conundrum. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 22, p. 60-63, 2020.

PRÉCOMA D. B.; et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arq Bras Cardiol**, v. 113, n. 4. p. 787-89, 2019.

RABER, I. et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. **Lancet**, v. 393, p. 2155-67, 2019.

RODRÍGUEZ, L. A. G.; et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. **PLoS One**, v. 11, n. 8, e0160046, 2016.

SINGAL A. K.; KARTHIKEYAN G. Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road?. **Indian Heart J**, v. 71, n. 2. p. 113-117, 2019.

SIQUEIRA, A.S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq. Bras. Cardiolol.**, São Paulo, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

ZHENG, S. L.; RODDICK, A. J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. **JAMA**, v. 321, n. 3. p. 277-287, 2019.