

A Aspirina em Baixa Dose na Prevenção da Doença Vascular Aterotrombótica: Evidências e Recomendações Recentes

INTRODUÇÃO

Os efeitos antiagregantes plaquetários da aspirina, subjacentes aos seus efeitos benéficos a nível cardiovascular (CV), foram primeiro reconhecidos nos anos 50 do século XX ⁽¹⁾. Progressivamente, com o acumular das evidências dos estudos clínicos, deu-se o reconhecimento global de que a aspirina em baixa dose constitui um elemento central das estratégias de prevenção secundária da doença cardiovascular (DCV) aterotrombótica ^(1,2). Esse papel da aspirina em baixa dose na prevenção de eventos cardiovasculares (CV) recorrentes, levou também a que se tornasse o anti-agregante plaquetário padrão, contra o qual, ou em associação ao qual, são geralmente testados os novos anti-agregantes plaquetários.

Entretanto, foram-se também acumulando evidências de que a aspirina em baixa dose poderia ser eficaz na prevenção primária da DCV aterotrombótica ⁽²⁾, ou seja em indivíduos com um ou mais factores de risco cardiovascular (CV) modificáveis (hipertensão arterial, dislipidemia, “pré-diabetes” ou diabetes *mellitus*, excesso de peso/obesidade, tabagismo,) mas que ainda não tiveram eventos de DCV - definida como doença coronária isquémica - DCI (angina de peito, enfarte do miocárdio - EM), doença cerebrovascular isquémica (acidente isquémico transitório - AIT, acidente vascular cerebral - AVC – isquémico) ou doença arterial periférica. Actualmente, a “aspirina continua a ser a pedra angular da prevenção farmacológica da trombose arterial” ⁽³⁾ e, no domínio da prevenção secundária, a sua muito favorável relação de benefício-risco (redução da incidência de eventos de DCV vs. risco de aumento de complicações hemorrágicas, sobretudo gastrintestinais) é incontroversa ⁽⁴⁾. No domínio da prevenção primária, tem havido alguma controvérsia

relativamente ao limiar de benefício-risco a partir do qual a aspirina em baixa dose deverá ser utilizada (nos indivíduos com risco CV global muito alto, muito alto e alto ou muito alto, alto e mesmo moderado?) ^(2,4) e também sobre a sua eficácia nos indivíduos diabéticos (ainda sem DCV manifesta) ⁽⁵⁾.

Como se verá, mais adiante, as evidências disponíveis mostram que, em prevenção primária, a utilização da aspirina em baixa dose será válida em termos de benefício-risco na maioria dos indivíduos, não diabéticos ou diabéticos, com risco CV global muito alto e alto e, possivelmente, também numa percentagem não negligenciável de indivíduos no espectro superior do risco CV global moderado ⁽⁶⁾.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DA DCV ATERTROMBÓTICA COM ASPIRINA EM BAIXA DOSE

Evidências Recentes

A mais recente e completa meta-análise dos estudos clínicos de prevenção secundária da

aspirina em baixa dose foi efectuada em 2009, pela “Antithrombotic Trialists’ Collaboration” (ATTC), utilizando os dados individuais de todos os doentes incluídos em 16 estudos (n= 17.000); mostrou que vs. placebo, a aspirina em baixa dose reduz significativamente, em cerca de 20%, os eventos graves de DCV (definidos como EM não fatal, AVC não fatal ou morte de causa vascular) (Figura 1) ⁽⁷⁾. Comparativamente a este benefício, o aumento da incidência de eventos hemorrágicos *major* (na maioria gastrintestinais), vs. placebo foi 20 a 50 vezes inferior, dependendo da idade e do sexo ^(4,7). Em consequência, na prevenção secundária da DCV aterotrombótica o rácio de benefício-risco da aspirina em baixa dose é muito favorável à sua utilização generalizada: 10 a 20 eventos vasculares, fatais e não fatais evitados, vs. 1 a 2 complicações hemorrágicas (sobretudo do tracto gastrintestinal), por 1.000 doentes/ano de tratamento ⁽⁶⁾.

Recomendações Recentes

Com base nas evidências disponíveis, as principais Recomendações norte-americanas – da

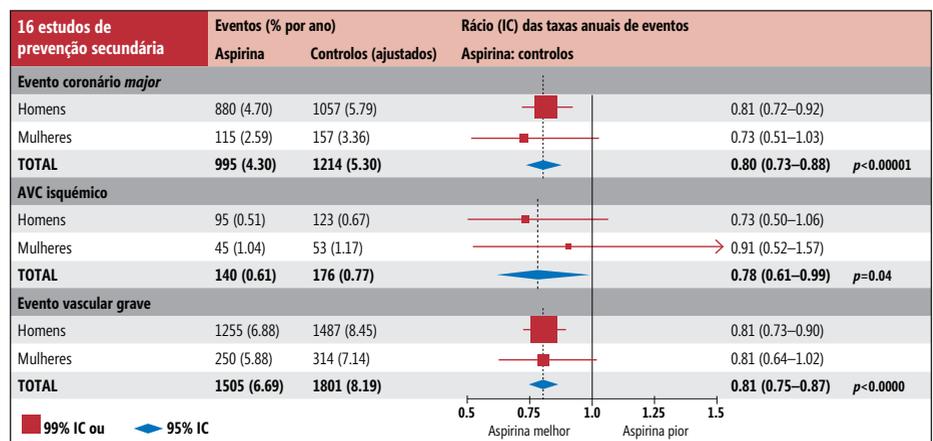


FIGURA 1 - Meta-análise dos 16 estudos de prevenção secundária com aspirina em baixa dose: resultados dos “end-points” (por sexo) (adaptado da ref. 7).

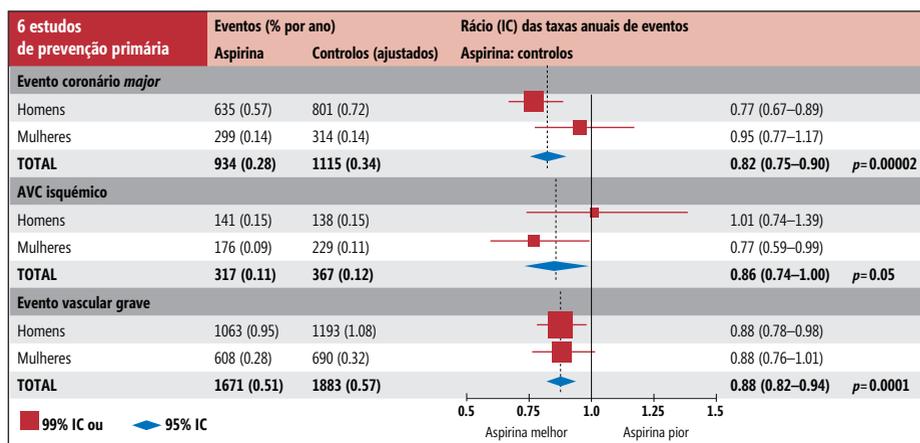


FIGURA 2 - Meta-análise de 6 estudos de prevenção primária com aspirina em baixa dose: “endpoints” (por sexo) (adaptado da ref. 7).

“American Heart Association” (AHA)/“American College of Cardiology” (ACC) e do “American College of Chest Physicians” (ACCP) – e europeias (da “European Society of Cardiology” -ESC e da “European Stroke Organization” - ESO) – recomendam a aspirina em baixa dose para a prevenção secundária da DCV aterotrombótica ⁽¹⁾. Reportando-nos apenas às duas Recomendações europeias mais recentes, as “Recomendações da ESC para o Tratamento do Enfarte Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST (STEMI)” (2012) ⁽⁸⁾, preconizam que, para além da sua utilização nas fases aguda e subaguda do STEMI, a aspirina em baixa dose seja usada indefinidamente nestes doentes (apenas com excepção dos que sejam intolerantes) para prevenção secundária e as “Recomendações da ESC para o Tratamento da Doença Coronária Estável” (2013) ⁽³⁾ preconizam que a aspirina em baixa dose seja usada para prevenção secundária a longo prazo em todos os doentes com doença coronária estável (apenas com excepção dos que sejam intolerantes).

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DCV ATEROTROMBÓTICA COM ASPIRINA EM BAIXA DOSE NA POPULAÇÃO GERAL

Evidências Recentes

Em 2003, foi efectuada uma meta-análise ⁽⁹⁾ dos 5 grandes estudos de prevenção primária até à data concluídos - “Physicians Health Study” (PHS), “British Doctor’s Trial” (BDT), “Thrombosis Prevention Trial” (TPT), “Hyperten-

sion Optimal Treatment Trial” (HOT), “Primary Prevention Project” (PPP). Essa meta-análise mostrou que, vs. placebo, a aspirina em baixa dose reduzia significativamente o risco de qualquer evento grave de DCV (EM não fatal, AVC não fatal ou morte de causa CV) (-15%) e de um primeiro EM não fatal (-32%) ⁽⁹⁾.

Em 2006, após a publicação dos resultados do estudo de prevenção primária “Women’s Health Study” (WHS) ⁽¹⁰⁾, foi conduzida uma nova meta-análise ⁽¹¹⁾, incluindo os 5 estudos já referidos e este último, que mostrou que, vs. placebo, a aspirina em baixa dose reduzia significativamente o risco de qualquer evento grave de DCV (-15%), o risco de doença coronária (-23%) e o risco de EM não fatal (-25%) ⁽¹¹⁾.

Ainda em 2006, foi efectuada outra meta-análise ⁽¹²⁾ dos mesmos 6 estudos de prevenção primária, que teve a particularidade de estratificar os resultados por sexo e mostrou que a aspirina em baixa dose reduzia, significativamente vs. placebo, o risco de qualquer evento grave de DCV em ambos os sexos (-14% no sexo masculino e -12% no sexo feminino) ⁽¹²⁾. No entanto, ainda de acordo com os seus autores, no sexo masculino, a redução devia-se, sobretudo, a uma redução significativa do risco de EM (-32%) e no sexo feminino a uma redução significativa do risco de AVC isquémico (-24%) ⁽¹²⁾.

Em 2009, a “Antithrombotic Trialists’ Collaboration” (ATTC) efectuou nova meta-análise ⁽⁷⁾, ainda dos mesmos 6 estudos clínicos, mas utilizando os dados individuais de todas os indivíduos neles incluídos, que mostrou que, vs. pla-

cebo, a aspirina em baixa dose reduzia significativamente o risco de qualquer evento grave de DCV (-12%), sobretudo devido a uma redução do EM não fatal (-23%), dos eventos coronários major (-18%) e do AVC isquémico (-14%) (Figura 2) ⁽⁷⁾, mas o seu rácio de custo-benefício (redução da incidência de eventos de DCV vs. risco de aumento de complicações hemorrágicas, sobretudo gastrintestinais), na ausência de outras terapêuticas farmacológicas de prevenção primária, era de 2:1 nos indivíduos com um risco de DCV a 5 anos > 5% (risco CV baixo), de 3.5:1 nos indivíduos com um risco de DCV a 5 anos entre 5% e 10% (risco CV moderado) e de 2:1 nos indivíduos com um risco de DCV a 5 anos > 10% (risco CV elevado) ^(7,13). Estes resultados levaram os especialistas a considerar que, embora um EM ou um AVC não fatais tenham maior probabilidade de resultar em incapacidade a longo prazo do que uma hemorragia não fatal (gastrintestinal ou extracraniana) ⁽⁷⁾, a decisão clínica de iniciar ou não prevenção primária com aspirina em baixa dose deverá ser tomada com base numa quantificação rigorosa do risco CV global de cada indivíduo e numa concomitante avaliação do seu risco hemorrágico ^(4,6,13), dado que o rácio de risco-benefício (também denominado de benefício clínico líquido) deverá ser mais favorável quanto maior for o risco CV global.

Em Abril de 2011, foi publicada uma nova meta-análise ⁽¹⁴⁾, que incluiu os 6 estudos de prevenção primária já referidos e também mais 3 estudos de prevenção primária, entretanto, concluídos: os estudos AAAT (“Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial”), POPADAD (“Progression of Arterial Diseases and Diabetes”) e JPAD (“Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes”) (Quadro I); os estudos POPADAD e JPAD incluíram apenas doentes diabéticos (de prevenção primária, portanto sem DCV clinicamente manifesta).

Essa meta-análise ⁽¹⁴⁾ mostrou que, vs. placebo, a aspirina em baixa dose reduzia significativamente, o risco de eventos CV (definidos como EM + AVC + morte de causa CV) (-13,5%), o risco de EM não fatal (-18,7%) e o risco de DCI (-14,6%) e, não significativamente, o risco de AVC e a mortalidade total ⁽¹⁴⁾ (Figura 3). A percentagem de hemorragias gastrintestinais ocorridas no grupo da aspirina em baixa dose foi

QUADRO I - Progestativos usados em contraceptivos hormonais e seu efeito nos recetores hormonais.

	Datas de recrutamento	Países participantes	Ano de publicação	Nº de participantes	Seguimento médio (anos)	População alvo	Idade (anos) na inclusão	Regime de aspirina	Comparação factorial aleatorizada	Controlado com placebo
British Doctors' Study	Novembro 1978 Novembro 1979	RU	1988	5 139	5.6	Médicos do sexo masc.	19-90	500 mg/dia	Nenhuma	Não
US Physicians' Health Study	Agosto 1981 Abril 1984	EUA	1988	22 071	5.0	Médicos do sexo masc.	45-73	325 mg em dias alternados	Beta-caroteno vs. placebo	Sim
Thrombosis Prevention Trial	Fevereiro 1989 Maio 1994	RU	1998	5 085	6.7	Homens com fact. de risco de DC	45-69	75 mg/dia	Varfarina vs. placebo	Sim
Hypertension Optimal Treatment Trial	Outubro 1992 Maio 1994	Europa, América do Norte e do Sul, Ásia	1998	18 790	3.8	Homens e mulheres com PAD 100-115 mmHg	50-80	75 mg/dia	3 regimes anti-hipertensivos	Sim
Primary Prevention Project	Junho 1993 Abril 1998	Itália	2001	4 495	3.7	Homens e mulheres com 1 ou >1 fact. de risco de DC	45-94	100 mg/dia	Vitamina E vs. controlo aberto	Não
Women's Health Study	Setembro 1992 Maio 1995	EUA	2005	39 876	10.0	Profissionais de saúde do sexo fem.	≥45	100 mg em dias alternados	Vitamina E vs. placebo	Sim
Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial	Novembro 1997 Julho 2001	RU	2008	1 276	6.7	Homens e mulheres com diabetes tipo 1 ou 2 e ITB ≤0.99	≥40	100 mg/dia	Anti-oxidante vs. placebo	Sim
Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial	Dezembro 2002 Maio 2005	Japão	2008	2 539	4.4	Mulheres e homens com diabetes tipo 2	30-85	81 ou 100 mg/dia	Nenhuma	Não
Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial	Abril 1998 Dezembro 2001	RU	2010	3 350	8.2	Homens e mulheres com ITB ≤0.95	50-75	100 mg/dia	Nenhuma	Sim

Legenda: RU = Reino Unido; ITB = índice tornozelo-braço.

superior em até 0,7% à ocorrida no grupo do placebo⁽⁹⁾. De uma forma geral, os resultados desta meta-análise foram concordantes com os da ATTC, reforçando, para os especialistas, a importância de uma decisão terapêutica baseada no rácio de benefício-risco individual.

Em Julho de 2011, foram publicadas mais 2 meta-análises^(15,16) dos referidos 9 estudos de prevenção primária efectuados com a aspirina em baixa dose. Uma delas⁽¹⁵⁾ teve resultados semelhantes à anterior; a outra, mostrou, para além de uma redução, significativa vs. placebo, do risco de eventos CV (EM + AVC + morte de

causa CV) (-12%), de EM (-17%) e de AVC isquémico, uma redução da mortalidade total (-6%)⁽¹⁶⁾. Em Fevereiro de 2012, foi publicada uma nova meta-análise⁽¹⁷⁾, dos mesmos 9 estudos de prevenção primária, que mostrou uma redução, significativa vs. placebo, do risco de eventos CV (EM + AVC + morte de causa CV) (-10%) e de EM não fatal (-20%), mas não significativa da mortalidade total⁽¹⁷⁾.

Num editorial⁽¹⁸⁾ que acompanhou a publicação desta última meta-análise⁽¹⁷⁾, considera-se razoável utilizar a aspirina em baixa dose, em prevenção primária, em indivíduos com risco

global de DC a 10 anos alto, ou seja >10% (calculado com o algoritmo de Framingham, acessível em <http://healthlink.mcw.edu/edu/article/923521437.html>; corresponde a um risco SCORE pelo menos ≥ 5%), desde que não existam contra-indicações e após "ter em conta as preferências do doente" (consentimento informado)⁽¹⁸⁾. Encontram-se actualmente ainda a decorrer 3 novos grandes estudos clínicos, aleatorizados e em dupla ocultação, de prevenção primária da DCV aterotrombótica com aspirina em baixa dose (estudos ARRIVE, ASPREE, e ASCEND), que incluem mais de 40.000 indivíduos sem DCV

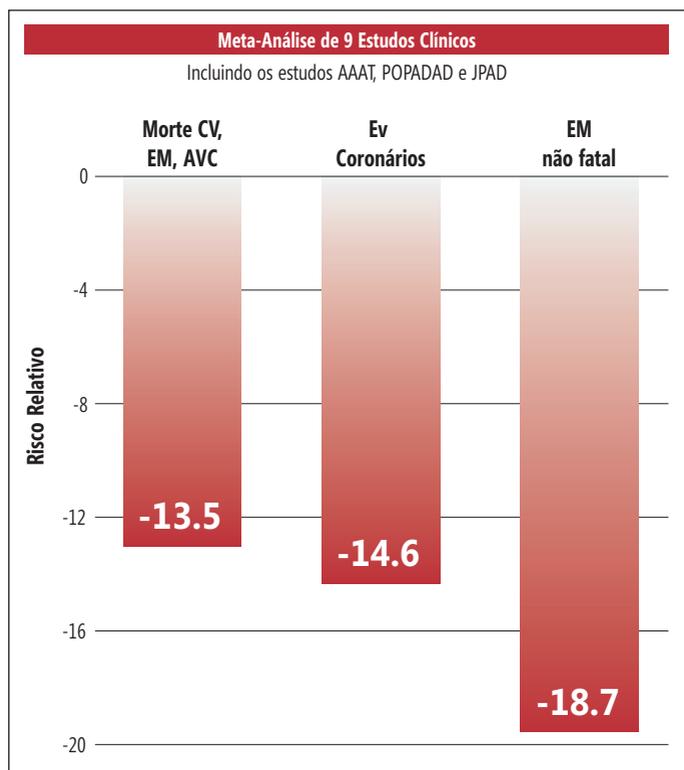


FIGURA 3 - Meta-análise de 9 estudos de prevenção primária com aspirina em baixa dose: resultados dos "endpoints" (adaptado da ref. 14).

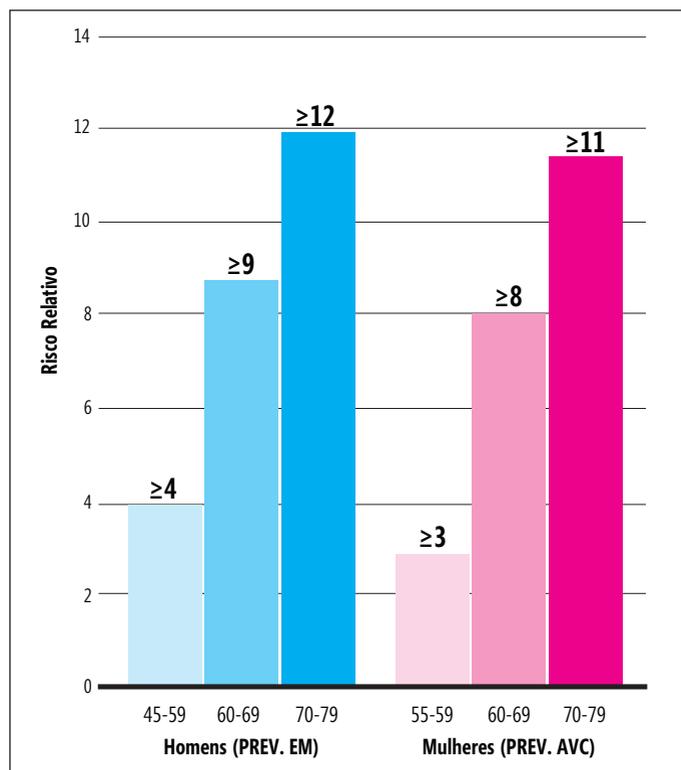


FIGURA 4 - Limiares, por sexo e idade, de risco global de DCV para intervenção com aspirina em baixa dose em prevenção primária, recomendados pela USPSTF (adaptado da ref. 14).

manifesta, não diabéticos e diabéticos. Os resultados desses estudos irão aumentar a base de evidência da aspirina em baixa dose no domínio da prevenção primária e permitir delimitar mais rigorosamente o limiar de benefício-risco a partir da qual deverá ser utilizada (já que responderão à questão se esse limiar deverá incluir também indivíduos no espectro superior do risco CV global moderado ou apenas indivíduos com risco CV global alto ou muito alto).

Recomendações Norte-americanas e Europeias Mais Recentes

As mais recentes Recomendações publicadas nos EUA, relativas à prevenção primária com aspirina na população geral, são as da "US Preventive Services Task Force" (USPSTF) (2009) ⁽¹⁹⁾ e as do "American College of Chest Physicians" (2012) ⁽²⁰⁾. As Recomendações da USPSTF (2009) ⁽¹⁹⁾ foram elaboradas fundamentalmente com base nos resultados da meta-análise estratificada por sexos anteriormente referida ⁽¹²⁾. Estabelecem que, no sexo masculino, a intervenção com aspirina em baixa dose é feita para prevenção

do EM e preconizam que esta possa ser iniciada no grupo etário dos 45 aos 59 anos, nos indivíduos com um risco de DC a 10 anos $\geq 4\%$ (calculado com o algoritmo de Framingham; equivale a um risco SCORE > 2 ou 3%) que não tenham contra-indicações, porque nesses indivíduos o rácio de benefício-risco já será favorável ⁽¹⁹⁾ (Figura 4). Estabelecem também que, no sexo feminino, a intervenção com aspirina em baixa dose é feita para prevenção do AVC isquêmico e preconizam que esta possa ser iniciada no grupo etário dos 55 aos 59 anos, nos indivíduos com um risco de AVC a 10 anos $\geq 3\%$ que não tenham contra-indicações, porque nesses indivíduos o rácio de benefício-risco já será favorável (Figura 4) ⁽¹⁹⁾; o risco de AVC a 10 anos deverá ser calculado com o algoritmo disponível em www.westernstroke.org/Personal/StrokeRisk1.xls ⁽¹⁹⁾.

As Recomendações do "American College of Chest Physicians" (2012) ⁽²⁰⁾, elaboradas sobretudo com base nas meta-análises da ATTC ⁽⁷⁾ e de Raju e col. ⁽¹⁶⁾, depois de considerarem que, em prevenção primária, a aspirina em baixa dose, se tomada durante 10 anos, reduz

ligeiramente a mortalidade total, independentemente do perfil de risco de DC, que nos indivíduos com risco moderado a alto a redução do EM se encontra estreitamente equilibrada com o aumento das hemorragias *major* e que, os indivíduos que valorizem muito mais prevenir um EM do que evitar uma hemorragia gastrointestinal serão, se tiverem um risco moderado ou alto de DC, os que terão maior probabilidade de escolher tomar aspirina em baixa dose, preconizam a utilização desta nos indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, de preferência à sua não utilização ⁽²⁰⁾.

As mais recentes Recomendações publicadas na Europa, relativas à prevenção primária com aspirina na população geral, são as da ESC e outras 9 sociedades médicas europeias (2012) ⁽²¹⁾. Foram elaboradas com base na meta-análise da ATTC ⁽⁷⁾ e no estudo HOT ⁽⁴⁾ e são muito mais restritivas do que as norte-americanas: preconizam que a aspirina em baixa dose possa ser utilizada em prevenção primária em doentes hipertensos sem história de DCV, mas com função renal reduzida ou risco CV global alto, ou seja, com um risco SCORE $\geq 5\%$.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DCV ATEROTROMBÓTICA COM ASPIRINA EM BAIXA DOSE NA POPULAÇÃO DIABÉTICA

Evidências Recentes

Em 2010, foi efectuada, conjuntamente, pela “American Diabetes Association” (ADA), a “American Heart Association” (AHA) e a “American College of Cardiology Foundation” (ACCF), uma meta-análise com o objectivo de quantificar os benefícios da aspirina em baixa dose na população de indivíduos diabéticos sem DCV aterotrombótica manifesta ⁽²²⁾. Essa meta-análise, que incluiu os dados relativos aos subgrupos de doentes diabéticos da meta-análise do ATTC (n = 4.000) ⁽⁷⁾, bem como os dados de outros 3 estudos clínicos efectuados especificamente em populações diabéticas (estudos ETDRS, JPAD e POPADAD), mostrou uma redução não significativa, vs. placebo, do risco de EM (fatal e não fatal) (-9%) e do risco de AVC (-15%) (tendência favorável à aspirina) ⁽²²⁾.

Em 2011, foi efectuada uma nova meta-análise ⁽²³⁾, que incluiu 7 estudos clínicos de prevenção primária - os estudos ETDRS, POPADAD E JPAD e os subgrupos de doentes diabéticos dos estudos PHS, HOT, PPP, WHS (n=11.618) - e mostrou que, nos diabéticos sem DCV manifesta, a terapêutica com aspirina em baixa dose reduz, vs. placebo, o risco do “endpoint” combinado EM não fatal + AVC não fatal + morte de causa CV (- 9%; tendência favorável à aspirina, no limiar da significância estatística) ⁽²³⁾, um resultado considerado concordante com o da anterior meta-análise conjunta da ADA, AHA e ACCF ⁽²²⁾. Ainda de acordo com os autores desta nova meta-análise, os seus resultados sugerem que os diabéticos sem DCV manifesta se encontram em termos de risco CV no limiar entre a prevenção primária e a prevenção secundária, ou seja, que a diabetes poderá não constituir um equivalente de DC manifesta, mas confere um risco CV superior ao dos indivíduos não diabéticos sem DC manifesta ⁽²³⁾.

Recomendações Norte-americanas e Europeias Mais Recentes

As Recomendações norte-americanas mais recentes, relativas à prevenção primária com as-

pirina na população diabética, são as Recomendações conjuntas da ADA, da AHA e do ACCF (2010) ⁽²²⁾ e as Recomendações da ADA – “Standards of Medical Care in Diabetes-2013” (2013) ⁽²⁴⁾.

As primeiras (2010) ⁽²²⁾, elaboradas com base nos resultados da sua meta-análise conjunta, preconizam que:

- a) Nos indivíduos adultos com diabetes (tipo 1 e 2) e sem história prévia de DCV, que tenham um risco CV global alto (risco a 10 anos de eventos de DCV > 10%, calculado de preferência com algoritmos que incluam parâmetros relativos à diabetes, como o “UK-PDS Risk Engine”, disponível em www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php; caso o risco CV seja calculado com o SCORE, o seu valor só será fiável nos diabéticos tipo 1 sem lesão de órgão alvo; nos “pré-diabéticos”, nos restantes diabéticos tipo 1 e nos diabéticos tipo 2 será sempre superior ao calculado) e que não tenham um risco aumentado de hemorragia, é correcto utilizar aspirina em baixa dose para prevenção primária da DCV. Os indivíduos adultos com diabetes, sem história prévia de DCV e com um risco CV global alto incluem a maioria dos homens diabéticos com idade > 50 anos e das mulheres diabéticas com idade > 60 anos que tenham também um ou mais factores de risco CV *major* adicionais seguintes: tabagismo, HTA, dislipidemia, história familiar de DCV prematura, albuminúria;
- b) A aspirina em baixa dose poderá também ser considerada para prevenção primária da DCV nos indivíduos adultos com diabetes, sem DCV manifesta e com risco CV global moderado (risco a 10 anos de eventos de DCV entre 5 e 10%). Essa categoria de doentes inclui diabéticos mais jovens com um ou mais factores de risco CV *major* adicionais e diabéticos mais idosos sem factores de risco CV adicionais;
- c) A aspirina em baixa dose não deverá ser recomendada para prevenção primária da DCV nos indivíduos adultos com diabetes com risco CV global baixo (risco a 10 anos de eventos de DCV < 5%; ou seja homens com idade < 60 anos e mulheres com idade < 60 anos sem factores de risco CV *major* adicionais).

As Recomendações da ADA (2013) – “Standards of Medical Care in Diabetes 2013” ⁽²⁴⁾ – mantém todas as indicações descritas em a), b) e c).

As Recomendações europeias mais recentes, relativas à prevenção primária com aspirina na população diabética, são as Recomendações da ESC, sobre “Diabetes, Pré-Diabetes e DCV”, elaboradas em colaboração com a “European Association for the Study of Diabetes” (EASD) e publicadas “online” em 30 de Agosto de 2013 ⁽²⁵⁾. Essas Recomendações são mais restritivas do que as norte-americanas e preconizam que pode ser considerada prevenção primária com aspirina, numa base individual, nos doentes diabéticos sem DCV mas com risco CV elevado (ou seja com um SCORE ≥ 5%) ⁽²⁵⁾.

CONCLUSÃO

Dada a sua extensa base de evidência e de experiência clínica, na prevenção secundária e primária da DCV aterotrombótica, a aspirina em baixa dose continua a ser o anti-agregante plaquetário padrão e a pedra angular da prevenção farmacológica da trombose arterial, constituindo um elemento central das estratégias de prevenção secundária (facto largamente substanciado nas Recomendações norte-americanas e europeias mais recentes).

No domínio da prevenção primária da DCV aterotrombótica, tem havido, nos últimos anos, alguma controvérsia relativamente ao limiar de benefício-risco a partir do qual a aspirina em baixa dose deverá ser utilizada e também sobre a sua eficácia nos indivíduos diabéticos, que se tem reflectido nalguma divergência entre as Recomendações norte-americanas (mais abrangentes) e as Recomendações europeias (mais restritivas). Encontram-se actualmente a decorrer 3 novos grandes estudos clínicos de prevenção primária da DCV aterotrombótica com aspirina em baixa dose (estudos ARRIVE, ASPREE, e ASCEND), que incluem mais de 40.000 indivíduos sem DCV manifesta, não diabéticos e diabéticos, e que vão permitir delimitar mais rigorosamente o limiar de benefício-risco a partir do qual deverá ser utilizada (já que responderão à questão se esse limiar deverá incluir indivíduos pelo menos no espectro superior do risco CV global moderado ou apenas com risco CV global alto ou muito alto).

Enquanto os resultados desses estudos não estiverem disponíveis, deveremos ter sempre presente o menor denominador comum actual entre os especialistas, ou seja que em prevenção primária a aspirina em baixa dose pode ser utilizada, caso não existam contra-indicações, de uma forma individualizada, nos indivíduos com um risco de DCV alto ou muito alto (avaliado com o algoritmo SCORE ou de Framingham modificado) ou de DC alto ou muito alto (avaliado com o algoritmo de Framingham); essa utilização pressupõe sempre uma quantificação rigorosa do risco de DCV acompanhada de uma avaliação clínica concomitante do risco hemorrágico.

Recentemente, este conceito foi reafirmado, pelo Prof. Raffaele De Caterina, co-autor de uma revisão recente (2011) sobre anti-agregantes plaquetários⁽²⁶⁾, no tratamento e prevenção da aterotrombose, num Simpósio incluído no programa científico do XXXIV Congresso Português de Cardiologia⁽²⁷⁾, onde salientou que “em prevenção primária da DCV, para obter um benefício clínico líquido, só devem ser tratados com aspirina em baixa dose os indivíduos com um risco global de eventos CV *major* (EM não fatal, AVC não fatal ou morte de causa CV) > 2%/ano”, o que corresponde a um risco global de DCV a 10 anos > 20% e a um risco de um primeiro evento de DCV fatal a 10 anos (SCORE) ≥ 4% ou ≥ 5%⁽²¹⁾, consoante o factor de conversão utilizado, ou seja a indivíduos com risco CV global alto ou muito alto, mas também a alguns indivíduos no espectro superior do risco CV global moderado. ▲

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Introdução. In: Pearson TA, editor. Aspirina: Passado, Presente e Futuro. Primeira edição portuguesa. Lisboa: Heartbrain Lda; 2012. p.1-2.
2. Pina e Brito C. Aspirina em Baixa Dose na Prevenção Primária da Doença Cardiovascular Aterotrombótica: Revisão Atualizada das Evidências e Recomendações. Anamnesis. 2012; 210: 8-12.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
4. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? Eur Heart J. 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehs058.
5. Ajjan RA. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. Diabetes & Vascular Disease Research. 2012; 9: 243-244.
6. Patrono C. Aspirina em Baixa Dose no Tratamento do Risco CV e Outras Patologias: Últimos Desenvolvimentos. Resumo da prelecção no Simpósio “Current Trends and Future Strategies in Cardiology Treatment”, Riga, Letónia, 22/01/2011. Anamnesis. 2011; 205: 25-27.
7. Antithrombotic Trialists’ (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849-60.
8. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van ’t Hof A, Widimsky P, Zahger D. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20): 2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24.
9. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman S, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2003; 163: 2006-2010.
10. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005; 352: 1293-1304.
11. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol. 2006; 98: 746-750.
12. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006; 295: 306-313.
13. Verheugt FWA. Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Prelecção efectuada no Simpósio Satélite, do “ESC Congress 2013”, “Gold or Standard? New Insights of Aspirin in Cardiovascular Disease Prevention”. Amesterdão, Holanda, RAI, 01/09/2013, 12.45-13.45.
14. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol. 2011; doi: 10.1016/j.amjcard.2011.02.325.
15. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2011; 162:115-124.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.006
16. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med; 2011. 124: 621-629.
17. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012; 172: 209-216.
18. Mora S. Aspirin therapy in primary prevention: comment on “effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes”. Arch Intern Med. 2012; 172: 217-218.
19. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009; 150: 396-404.
20. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, et al, the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141;75-475. doi 10.1378/chest.141253
21. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul; 33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092. Epub 2012 May 3.
22. American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cush-

- man M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22; 55(25): 2878-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.003.
23. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011. 10: 25. doi:10.1186/1475-2840-10-25.
24. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(suppl 1): S12; Table 1.
25. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehh108. Epub 2013 Aug 30.
26. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet J-P, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2922–2932. doi: 10.1093/eurheartj/ehr373.
27. De Caterina R. Prelecção efectuada no Simpósio satélite “O papel da Aspirina Hoje e Amanhã”. XXXIV Congresso Português de Cardiologia, Vila-

Artigo originalmente publicado em: Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. Novembro/Dezembro 2013; 38: 12-18.