



Ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário: qual a conduta ideal?

Rogério Hoefler

1. Introdução

Atualmente, as doenças cerebrovasculares e as cardiopatias coronárias estão entre as principais causas de mortalidade, sobretudo entre idosos. Pode-se considerar especialmente preocupante a elevada morbidade associada a essas enfermidades, que, juntamente com o aumento progressivo da idade da população, representa significativo custo humano e econômico, em níveis individual e social. Por outro lado, uma elevada mortalidade pré-hospitalar, em casos agudos, sinaliza para uma possível deficiência nos tratamentos de urgência adotados.¹

A partir do início da década de 1970, passou-se a dar maior importância ao papel da agregação plaquetária no desencadeamento da trombose arterial – responsável por síndromes isquêmicas agudas – e no desenvolvimento de doença arterial oclusiva.²

Os antiagregantes plaquetários são úteis na prevenção de eventos vasculares oclusivos (infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular) e na redução da mortalidade por essas causas em pacientes com predisposições de risco, tais como: infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, ataque isquêmico transitório, angina estável e instável.¹

Basicamente, todos os antiinflamatórios não esteroidais (AINE) não-seletivos para a cicloxigenase II apresentam propriedades antiagregantes. Contudo, até o momento, apenas o ácido acetilsalicílico apresenta evidências suficientes de utilidade terapêutica.¹

2. Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é utilizado há mais de 100 anos por seus efeitos analgésico, antipirético e antiinflamatório e somente em 1960 foi descrito seu efeito antiagregante plaquetário. Em 1971, foi descoberta a acetilação irreversível da cicloxigenase, o que explica seu efeito antiagregante.²

2.1. Mecanismo de ação

A atividade dos AINE como antiagregantes plaquetários e sua capacidade de prolongar o tempo de sangramento devem-se ao efeito inibidor da síntese de prostaglandinas, mediante a inativação da cicloxigenase – enzima que catalisa a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Con-

seqüentemente, produz-se, nas plaquetas, uma redução da formação e da liberação de tromboxano A_2 , que é um potente vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária.

Diferentemente de outros AINE, o ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária de forma irreversível. Por isso, a recuperação da hemostasia normal, após a interrupção do tratamento, depende da produção de novas plaquetas funcionantes (7 a 10 dias). Por outro lado, o efeito antiagregante de outros AINE é mantido somente enquanto permanecem no plasma.

2.2. Doses recomendadas de ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é absorvido parcialmente no estômago e rapidamente no jejuno. Concentrações plasmáticas eficazes são alcançadas vinte a trinta minutos após uma dose de 75 a 325 mg; o pico de concentração é atingido uma a duas horas após sua administração.²

A dose ótima de ácido acetilsalicílico como profilático antitrombótico ainda é debatida. As doses superiores a 325 mg/dia estão associadas a uma maior frequência de reações adversas; por outro lado, as doses inferiores a 75 mg/dia não foram suficientemente estudadas e não há evidências de sua eficácia.

A inibição da cicloxigenase é teoricamente completa após alguns dias de tratamento com doses de 75 mg/dia de ácido acetilsalicílico. Doses maiores não melhoram substancialmente o efeito antiagregante, mas aceleram o alcance do efeito máximo, que é quase imediato após a administração de doses de 160 a 325 mg de ácido acetilsalicílico. Pelo contrário, as doses superiores a 325 mg inibem também, no endotélio, a síntese de prostaciclina – com capacidade antiagregante –, produzindo-se um efeito contrário ao pretendido.

Nas situações agudas, considerando-se a importância do tratamento de emergência com ácido acetilsalicílico, recomenda-se uma dose inicial de 160 a 325 mg, que proporciona um efeito antiagregante rápido e completo. A dose de manutenção é de 75 a 325 mg/dia (conforme o caso), no mínimo por dois anos. Recomenda-se manter o tratamento por tempo indefinido – especialmente em idosos e em pacientes de “alto risco” – sempre que não surgirem efeitos adversos ou exista contra-indicação para seu uso. O tratamento preventivo com ácido acetilsalicílico não deve substituir outros tratamentos medicamentosos cardiovasculares ou medidas como abandono do tabagismo, prática de exercício físico, dieta adequada, etc.

2.3. Segurança do uso de ácido acetilsalicílico

Os principais efeitos adversos do ácido acetilsalicílico são os gastrintestinais. Podem ocorrer erosões e úlceras gástricas, com apresentação de anemia e (ou) hemorragia. Estes efeitos são de caráter dose-dependente e ocorrem em 25 a 30% dos pacientes tratados com doses de 75 a 325 mg/dia. Muitos dos pacientes permanecem assintomáticos (cerca de 60%). Estudos longitudinais mostram que uma dose diária de 75 mg causa um leve, porém significativo, sangramento gastrintestinal; este efeito dobra com 300 mg/dia e quintuplica com 1,8 a 2,4 g/dia. Sugere-se que doses inferiores a 30 mg/dia provavelmente não apresentem problemas gastrintestinais, porém, não há evidências de sua eficácia na tromboprolifaxia.^{1,5,6,9}

Apesar de ser bem conhecido o efeito gastroerosivo, habitualmente não se preconiza a utilização de medidas farmacológicas gastroprotetoras, exceto naqueles pacientes com antecedentes de enfermidade gastroduodenal ou história de sangramento prévio, em especial nos primeiros meses de tratamento.

Em princípio, poderia se supor que as formulações de liberação entérica ou de liberação prolongada apresentassem menor risco de produzir efeitos adversos gastrintestinais do que as formulações normais de ácido acetilsalicílico. As evidências disponíveis demonstram que a utilização dessas formulações especiais pode reduzir a possibilidade das lesões gástricas por ação do contato direto de ácido acetilsalicílico com as mucosas. Porém, isso não evita as lesões relacionadas ao efeito inibidor sistêmico sobre a síntese de prostaglandinas – independente da via de administração e da forma farmacêutica empregada.¹

Outro importante efeito adverso, embora incomum, é o acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, não dose-dependente. Sua incidência foi estimada em 0,7 por 1000 pacientes tratados, em um subgrupo de estudo que apresentou redução em AVC isquêmico de 10 por 1000 pacientes tratados. Não obstante o risco de sangramento gastrintestinal, não seria esperada a diminuição do risco de AVC hemorrágico, a menos que doses muito baixas de ácido acetilsalicílico fossem empregadas; neste caso, as doses seriam insuficientes para atingir o nível máximo de inibição da função plaquetária, comprometendo o efeito protetor cardiovascular pretendido.

Outros efeitos como broncoespasmo (em pacientes com a tríade de asma, alergia e pólipos nasais induzidos por ácido acetilsalicílico), angioedema, urticária ou reação anafilática são menos frequentes.

3. Evidências sobre a eficácia

O uso do ácido acetilsalicílico, em doses baixas (75 a 325 mg/dia), pode reduzir em 25 a 50% o risco de recidivas e de surgimento de novos eventos vasculares oclusivos.¹

A ticlopidina e o clopidogrel são modesta, mas significativamente mais efetivos do que o ácido acetilsalicílico na prevenção de eventos vasculares graves em pacientes de alto risco. Contudo, a dimensão desta vantagem não está bem estabelecida.¹¹ O tratamento antiagregante com ácido acetilsalicílico foi o mais amplamente estudado, sendo o mais econômico e melhor tolerado; por isso, a maioria dos especialistas o propõe como antiagregante de eleição. Como tratamento alternativo – em casos de intolerância, contra-indicação ou ineficácia – recomenda-se a ticlopidina. Alguns especialistas propõem a associação de algum outro antiagregante plaquetário ao ácido acetilsalicílico com o objetivo de melhorar sua eficácia. Contudo, há controvérsias sobre a utilidade clínica dessas associações; além disso, esta prática provavelmente aumenta o risco de hemorragias.¹

A eficácia do ácido acetilsalicílico é independente de sexo, idade ou da presença de outras doenças associadas – como diabetes ou hipertensão. No entanto, é mais eficaz no período de maior risco de eventos vasculares graves como, por exemplo, nas semanas posteriores à ocorrência de um infarto do miocárdio.¹

As evidências dos ensaios clínicos mostra que todas as doses que inibem completamente a função plaquetária são eficazes na prevenção de tromboembolismo. O grupo “*Antiplatelet Trialists' Collaboration*” (ATC) publicou uma metanálise de 145 ensaios clínicos randomizados de tratamento antiplaquetário. Quarenta e seis ensaios (alguns ensaios contribuíram para mais que uma comparação) com o uso isolado do ácido acetilsalicílico, foram analisados para comparar três regimes de dose:³

- <160 mg (principalmente 75 a 150 mg) (7 ensaios)
- 160 a 325 mg (12 ensaios)
- 500 a 1500 mg/dia (30 ensaios)

As reduções de risco para infarto do miocárdio, AVC ou morte vascular para estes três regimes foram de 26%, 28% e 21%, respectivamente, não sendo significativamente diferentes.³

Em três ensaios clínicos foram comparadas doses elevadas de ácido acetilsalicílico (500 a 1500 mg/dia) com doses mais baixas (75 a 325 mg/dia). Não houve diferença significativa em eficácia entre estes regimes. Estes ensaios forneceram evidência substancial de que as doses diárias de 75 mg/dia são efetivas.³



CFF - Conselho Federal de Farmácia
CEBRIM - Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti (Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM
SBS Qd. 01 - Bl. K - Ed. Seguradoras - 8º andar
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim.html>

3.1. Prevenção secundária

Ensaio clínicos demonstraram a eficácia antitrombótica do ácido acetilsalicílico na prevenção secundária – em tratamentos de longo prazo – de pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio, angina estável e instável, bem como no tratamento de emergência. Também está demonstrada sua eficácia em pacientes com antecedentes de AVC ou ataque isquêmico transitório.^{1,7,8}

Para os pacientes com doença vascular oclusiva comprovada, com risco aumentado para evento vascular, as evidências disponíveis são:⁴

- O tratamento antiplaquetário, principalmente com o ácido acetilsalicílico, promove benefício definido (RRA* em eventos vasculares = 3,3%, NNT** = 30 por 2,5 anos).
- O tratamento antiplaquetário beneficia pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, antes do infarto do miocárdio, angina estável ou instável, AVC, ataque isquêmico transitório, cirurgia de derivação (*bypass*) arterial, angioplastia, doença vascular periférica ou AVC isquêmico agudo. O uso do ácido acetilsalicílico, em doses de 160 a 300 mg, iniciado dentro de 48 horas após um AVC isquêmico comprovado reduziu significativamente morte e incapacitação (RRA = 1,3%, NNT = 77 para 3 meses), além de AVC recorrente (RRA = 0,5%, NNT = 200 por 3 meses).
- A dose média de ácido acetilsalicílico (75-325 mg/dia) é o regime mais amplamente testado. Nenhum outro medicamento ou regime é melhor para prevenir morte, infarto do miocárdio ou AVC. De forma similar, promove redução no desfecho combinado: AVC, infarto do miocárdio e morte no prazo de 3 meses após endoarterectomia da carótida, para pacientes tomando 81 ou 325 mg de ácido acetilsalicílico, comparado àqueles que tomaram 650 ou 1300 mg.

3.2. Prevenção primária

O possível benefício do uso de antiagregantes plaquetários na prevenção primária de pacientes sem alterações vasculares aparentes não está bem estabelecido, já que estes apresentam, em princípio, um risco relativamente baixo de sofrer um infarto do miocárdio ou um AVC.^{1,10}

Para pacientes com risco estimado de doença coronariana a partir de 15%, cuja pressão arterial esteja controlada, o ácido acetilsalicílico promove benefício na prevenção primária de eventos vasculares.

Para os pacientes sem doença vascular oclusiva comprovada, com menor risco para evento adverso vascular, as evidências disponíveis são:⁴

- Em revisão do grupo ATC sobre prevenção primária, o ácido acetilsalicílico não apresentou relação benefício/risco favorável. Mais recentemente, o estudo HOT testou o ácido acetilsalicílico 75 mg *versus* placebo para prevenção primária em pacientes hipertensos. Os

resultados deste estudo corroboraram com a revisão do grupo ATC, mostrando que não houve efeito sobre a mortalidade ou AVC e houve uma pequena redução em infarto do miocárdio. Este benefício foi inferior ao aumento na incidência de sangramentos.

4. Conclusão

A inibição da agregação plaquetária é uma medida com eficácia demonstrada na prevenção de trombose arterial na enfermidade vascular.

O ácido acetilsalicílico, em doses diárias de 75 a 325 mg, é o fármaco de eleição em doença coronariana aguda ou crônica (exceto prevenção primária em paciente com risco estimado de doença coronariana abaixo de 15% e cuja pressão arterial não esteja controlada), pacientes portadores de pontes coronárias, doença vascular cerebral e alguns casos de fibrilação auricular crônica.

A ticlopidina demonstrou igual eficácia, porém, a maior frequência de efeitos colaterais e seu custo elevado limitam sua indicação aos casos em que esteja indicada a antiagregação e o ácido acetilsalicílico não seja tolerado.

É razoável usar doses de ácido acetilsalicílico que sejam baixas a ponto de minimizar os riscos e garantir suficientemente o efeito inibitório máximo sobre a função plaquetária.

Atualmente, não há evidências suficientes para afirmar que doses inferiores a 75 mg/dia sejam adequadas para prevenir trombozes.

5. Referências:

1. Anonymus. ¿AINEs como antiagregantes plaquetarios?: Ácido acetilsalicílico. *Boletín Terapéutico ANDALUZ* 1997; 13 (6):1-5.
2. Imízcoz MÁ. Antiagregantes Plaquetarios. *Boletín de Información Farmacoterapêutica de Navarra* 1997; 5(4): 1-9.
3. Lloyd J, Bochner F. Aspirin: how low is low dose? *Aust Prescrib* 1996;19:79-81.
4. Anonymous. Antiplatelet chemoprevention of occlusive vascular events and death. *Therapeutics Letter* 2000. issue 37. Acessado em: <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter37.htm>
5. Higham J et al. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50: 460-4.
6. Rodríguez LAG et al. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 52: 563-71.
7. Z Chen et al. Indications for early aspirin use in acute ischaemic stroke. A combined analysis of 40,000 randomised patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000; 31:1240-9.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
9. de Abajo FJ, Rogríquez LAG. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clinical Pharmacology* 2001; 1:1.
10. Boltri JM et al. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: a systematic review of all-cause mortality. *Journal of Family Practice* 2002; 51: 700-5.
11. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for prevention stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

* RRA: Redução de Risco Absoluto

** NNT: Número Necessário para Tratar

NOVAS PUBLICAÇÕES

Políticas Farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?

José Augusto Cabral de Barros

Este livro provém de um projeto de pesquisa que visa avaliar as políticas atuais de medicamentos, especialmente aquelas relacionadas à harmonização dos processos reguladores na União Européia e também em nível internacional.

Primeiramente, o papel dos medicamentos é avaliado de acordo com a indústria farmacêutica e interesses econômicos envolvidos, enfatizando o fenômeno da "medicalização", visto como uma consequência das estratégias promocionais dos produtores direcionadas aos consumidores e aos médicos.

O segundo capítulo descreve a harmonização da regulamentação dos medicamentos no plano internacional. Trata também da globalização e das reformas econômicas neoliberais e do impacto no acesso aos fármacos, assim como das diversas iniciativas de promoção do uso racional e do acesso aos medicamentos essenciais.

Finalmente, surgem algumas conclusões acerca da situação do setor farmacêutico; é feita uma análise e são apresentadas propostas para melhorar o uso de medicamentos em favor da saúde pública.

Farmacologia Clínica – Fundamentos da terapêutica racional

Flávio D. Fuchs, Lenita Wannmacher, Maria Beatriz C. Ferreira

O objetivo do livro é integrar conceitos farmacológicos clássicos com a inovação farmacológico-clínica. Nas três primeiras unidades, apresenta-se a metodologia farmacológico-clínica, conceitos farmacológicos (Farmacologia Geral) e farmacologia dos sistemas de regulação. Na unidade 6, são aborda-

das situações especiais em farmacologia clínica. As unidades 4 e 5 incluem os capítulos farmacológicos-clínicos propriamente ditos. A obra reúne informações atualizadas e aplicáveis, com inúmeras situações clínicas com prevalência na área médica.



Livraria Científica
ERNESTO REICHMANN
 Desde 1936 Livros Nacionais e Importados

Loja 1

R. Dom José de Barros, 158
 Centro - SP
 Tels: (11) 3255-1342/3214-3167
 Telefax: (11) 3255-7501
 e-mail: loja1@lcer.com

Loja 2

R. Pedro de Toledo, 597
 V. Mariana - SP
 Tels: (11) 5575-8283/5082-5060
 Telefax: (11) 5575-9037
 e-mail: loja2@lcer.com

Loja 3

www.brasilbooks.com
 e-mail: loja3@lcer.com

Loja 4

R. Martiniano de Carvalho, 1085
 Paraíso - SP
 Tels: (11) 3284-0859/3285-1750
 Telefax: (11) 3284-7308
 e-mail: loja4@lcer.com

MICROMEDEX/DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.
 CD-ROM Professional Ltda.: (34) 236-1096 (MG); (11) 289-7628 (SP);
 021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br (MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP);
 cdromrj@ibm.net (RJ).