
Paciente hipertenso pode ou deve usar aspirina visando à prevenção de acidente vascular encefálico?

Leila Beltrami Moreira

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para doença cerebrovascular, sendo uma das principais causas de disfunção endotelial. O controle de fatores precipitantes de trombose e emprego de antitrombóticos são formas de prevenção de doenças tromboembólicas. Os antiplaquetários reduzem em cerca de 20% a incidência de eventos cerebrovasculares recorrentes. Os estudos de prevenção primária não demonstraram benefício com uso de aspirina sugerindo, ainda, que

possa haver aumento de incidência de acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico. Em pacientes hipertensos, a adição de baixas doses de aspirina ao tratamento anti-hipertensivo reduziu discretamente a incidência de eventos cardiovasculares sem modificar a incidência de AVE em pacientes com pressão arterial controlada. Recomenda-se a administração de aspirina para prevenção secundária de AVE, independentemente da presença de hipertensão. A discreta redução de eventos cardiovasculares pode justificar o emprego de aspirina para prevenção primária em pacientes.

Palavras-chave: Hipertensão arterial sistêmica; Acidente vascular encefálico; Aspirina; Prevenção.

Recebido: 13/6/00 – Aceito: 19/9/00

Rev Bras Hipertens 4: 351-54, 2000

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é fator de risco para aterosclerose e doenças cardiovasculares que, no conjunto, constituem-se na principal causa de morte nos países desenvolvidos. As doenças cerebro-

vasculares destacam-se entre as causas circulatórias de morte no Brasil, estando a HAS associada a 80% dos casos incidentes de acidente vascular encefálico (AVE), em Salvador e 66,7% dos óbitos por AVE em São Paulo, representando dois terços dos óbitos por doença cerebrovascular¹.

No sistema arterial, a aterosclerose representa a maior causa de sofrimento endotelial, ruptura de placa e ativação do processo trombótico. Adicionalmente, a pressão arterial é um dos fatores agudos para o desencadeamento desse processo, sendo a hipertensão arterial sistêmica uma das

Correspondência:

Leila Beltrami Moreira

Unidade de Farmacologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2.350, sala 947 – 90035-003 – Porto Alegre, RS – Fonefax: (0XX51) 316-8491 – E-mail: lmoreira@hcpa.ufrgs.br

principais causas de disfunção endotelial. O controle de fatores precipitantes de trombose, como aterosclerose e hipertensão arterial, e o emprego de antitrombóticos são formas de prevenção de doenças tromboembólicas.

Hipertensão arterial e risco de AVE

Um aumento persistente de 5 mmHg na pressão arterial diastólica está associado a 34% de aumento no risco de acidente vascular encefálico². Um indivíduo com menos de 45 anos, com pressão diastólica usual em torno de 102 mmHg, tem 10 vezes mais chance de apresentar um acidente vascular encefálico que outro com diastólica em torno de 78 mmHg³. Ensaio clínicos demonstraram a redução dessa incidência com tratamento farmacológico anti-hipertensivo. O benefício do tratamento é maior em pacientes com diastólica superior a 115 mmHg, prevenindo-se um evento grave cardiovascular em cada 6 pacientes tratados por 1 ano⁴. Em pacientes com pressão diastólica até 110 mmHg, o benefício relativo para prevenção de doença cerebrovascular é de 42%, em 5 anos de tratamento, e o número de pacientes a serem tratados (NNT) para evitar um evento grave é de 250 pacientes por ano⁵.

Antitrombóticos na prevenção de AVE

O efeito dos antitrombóticos na prevenção secundária de AVE foi avaliado em pacientes acometidos de episódio isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico de pequena repercussão⁶. Antiplaquetários associaram-se à redução de cerca de 20%, na incidência de novos eventos cerebrovasculares, corres-

pondendo à redução absoluta de 40 em 1.000 pacientes tratados por 3 anos. A aspirina foi avaliada em dois terços dos estudos, com doses de 75 mg/dia a 325 mg/dia. Recomenda-se que a aspirina seja prescrita para todo paciente com doença cerebrovascular isquêmica, sem contra-indicação absoluta, visando à prevenção secundária.

As evidências disponíveis em prevenção primária são escassas e procedem de dois ensaios clínicos que estudaram o efeito da aspirina em prevenção primária de mortalidade cardiovascular, avaliando como desfechos secundários incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVE – fatais, não-fatais e totais. Esses estudos incluíram médicos americanos e ingleses, com baixo risco cardiovascular.

O estudo dos médicos americanos⁷ seguiu 22.071 homens, de 40 a 84 anos, por 60,2 meses. Foi interrompido precocemente, pois o uso de 325 mg/dia de aspirina reduziu em 44% o risco de IAM. O risco de AVE total foi 1,22 (IC 0,93-1,60), sendo 1,11 para AVE isquêmico (IC 0,82-1,50) e 2,14 para AVE hemorrágico (IC 0,96-4,77). Não houve redução de mortalidade cardiovascular. Os níveis de pressão arterial não influenciaram de forma importante a associação entre aspirina e os eventos cardiovasculares.

O estudo dos médicos ingleses⁸ acompanhou por 6 anos 5.139 homens, com menos de 60 anos. A aspirina, na dose de 500 mg, reduziu apenas a incidência de acidente isquêmico transitório (15,9 eventos por 10.000 pacientes/ano *versus* 27,5 por 10.000 pacientes/ano). Não houve associação significativa com AVE, fatal ou não-fatal. Como no estudo americano, houve mais AVE no grupo que recebeu aspirina, tanto hemorrágico como isquêmico, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Apenas um estudo, o Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial⁹ avaliou a adição de baixas doses de aspirina (75 mg por dia) ao tratamento anti-hipertensivo. Estudou 19.193 pacientes, de 26 países, com 50 a 80 anos de idade, com pressão arterial diastólica entre 100 mmHg e 115 mmHg. Os pacientes foram seguidos por 3,8 anos em média e apenas 1,2% apresentavam AVE prévio. Aproximadamente 90% deles mantiveram a pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg, durante o período de observação. Houve redução significativa nos eventos cardiovasculares maiores considerados em conjunto: IAM e AVE fatais e não-fatais e outras mortes cardiovasculares. Estimou-se ser necessário tratar 800 pacientes, durante um ano, para evitar um evento cardiovascular maior. Não houve diferença na incidência de AVE (risco relativo 0,98, IC 0,70-1,24). Contudo, também houve redução não significativa de 5% na mortalidade cardiovascular e de 7% na mortalidade total. Sangramentos fatais, incluindo cerebral, ocorreram com igual frequência nos dois grupos. O risco de sangramento maior e menor foi 1,8 vezes maior no grupo tratado com aspirina ($p < 0,001$), sendo a incidência de AVE hemorrágico de 0,13% nos dois grupos.

A hipertensão tem sido frequentemente considerada uma contra-indicação para o uso de aspirina devido à possibilidade de que o benefício na prevenção de eventos coronarianos seja anulado pelo risco aumentado de sangramento cerebral. Na metanálise dos ensaios clínicos que avaliaram os antiadesivos plaquetários em pacientes de alto risco⁶, o tratamento produziu redução semelhante de eventos vasculares em pacientes hipertensos e normotensos, descaracterizando hipertensão como contra-indicação em pacientes portadores de doença vascular oclusiva. Já em relação aos pa-

cientes de baixo risco, considerados como prevenção primária nessa meta-análise, não houve evidência de redução na incidência de AVE não-fatal, observando-se pequeno excesso na incidência de AVE hemorrágico.

A análise secundária de ensaio clínico de prevenção primária de trombose¹⁰, em homens com alto risco cardiovascular, detectou interação entre o uso de 75 mg/dia de aspirina e valores de pressão arterial sobre a incidência de AVE. O risco relativo para AVE entre os tratados com aspirina foi 0,41 se a pressão arterial sistólica era inferior a 130 mmHg e de 1,42 quando superior a 145 mmHg ($p = 0,006$). Esses achados confirmam a impressão de que as vantagens da aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares como um todo, vistas nos pacientes hipertensos controlados do HOT trial⁹, podem não

ser extensíveis a pacientes com níveis pressóricos acima de 90 mmHg. Cabe lembrar que no estudo se empregaram baixas doses de aspirina.

A tendência a um excesso de AVE hemorrágico, consistente entre alguns estudos, sugere que esse efeito adverso seja real, porém, de pequena magnitude. Contudo, em se tratando de prevenção primária, em que o risco de doença cardio e cerebrovascular é baixo, pode se tornar relativamente importante.

A dose ideal de aspirina para fins de prevenção secundária não foi estabelecida pelos estudos mais antigos, que empregaram doses muito variadas. Um estudo recente, randomizado e duplo-cego, em pacientes submetidos à endarterectomia, demonstrou que doses de 75 mg a 325 mg por dia são provavelmente mais eficazes que doses maiores¹¹.

Em conclusão, a decisão de indicar aspirina para prevenção de AVE em pacientes com hipertensão arterial sistêmica deve levar em conta o risco individual, representado pela presença de doença cerebrovascular prévia, concomitância com outros fatores de risco cardiovasculares, como idade aumentada, diabetes, tabagismo e as contra-indicações para o uso de aspirina. A prevenção secundária está indicada, não sendo a hipertensão arterial contra-indicação para seu uso. Para os objetivos de prevenção primária, faltam evidências suficientes de que a aspirina reduza a incidência de doença cerebrovascular, em pacientes não selecionados. A discreta redução de eventos cardiovasculares pode justificar seu emprego em pacientes de alto risco, garantindo-se previamente adequado controle da pressão arterial.

Abstract

Is aspirin recommended or permitted for stroke prevention in patients with hypertension?

Hypertension is a risk factor for cerebrovascular disease and a major cause of endothelial dysfunction. Control of precipitating factors for thrombosis and antiplatelet therapy are strategies for the prevention of thromboembolic diseases. Antiplatelet therapy reduces the incidence of recurrent cerebrovascular events by about 20%. Primary prevention studies failed to

demonstrate a benefit of aspirin, suggesting that it may increase the risk of hemorrhagic stroke. In patients with hypertension, the addition of low doses of aspirin to antihypertensive treatment reduced cardiovascular events, without modifying the incidence of stroke in patients with treated blood pressure. Aspirin is recommended for secondary prevention of stroke, independently of the presence of hypertension. The modest primary reduction in the incidence of cardiovascular events may justify the use of aspirin in high-risk patients, after adequate control of blood pressure levels.

Keywords: Hypertension; Stroke; Cerebrovascular disease; Aspirin; Prevention.

Rev Bras Hipertens 4: 351-54, 2000

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Programas de Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Controle da hipertensão arterial: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: CDCV/NUTES pp. 49-65, 1993.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton P et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-74, 1990.
3. Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs FD & Wannmacher L (eds.), *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*, 2. ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 431-43, 1998.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 202: 116-22, 1967.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-38, 1990.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative Overview of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy – I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308: 81-106, 1994.
7. Steering Committee of the Physicians' Health Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 321: 129-35, 1989.
8. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 296: 313-6, 1988.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.
10. Meade TW, Brennan PJ, on behalf of the MRC General Practice Research Framework Thrombosis Prevention Trial. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 321: 13-7, 2000.
11. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 2179-84, 1999.