

Aspirina, Clopidogrel e Hemorragia Gastrointestinal: Qual a Evidência?

Aspirin, Clopidogrel and Gastrointestinal Hemorrhage: What is the Evidence?

Eduarda A. Alves¹, Joana Lamas¹, Mariana Rocha-Cruz^{1*}

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Mariana Rocha-Cruz [mariana.isabel.cruz1@gmail.com]
Avenida da Igreja n° 311, Arcozelo, Vila Nova de Gaia, Portugal
ORCID iD: 0000-0002-8155-7008

RESUMO

INTRODUÇÃO: O ácido acetilsalicílico (AAS), vulgarmente designado por aspirina, é sobejamente utilizado na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, assim como o clopidogrel, outro antiagregante plaquetário.

É conhecida a associação do AAS ao aumento do risco de complicações gastrointestinais (GI). No entanto, existe alguma evidência científica que sugere uma possível diminuição deste risco com clopidogrel comparativamente com o uso de AAS. Assim, é comum a substituição do AAS pelo clopidogrel em situações de hemorragia.

O nosso objetivo foi avaliar a eventual superioridade do clopidogrel na redução do risco hemorrágico GI em doentes a fazer AAS ou clopidogrel em prevenção cardiovascular secundária.

MÉTODOS: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados entre janeiro de 2000 e agosto de 2020, nas línguas portuguesa e inglesa e indexadas na *PubMed*, *Cochrane*, *DARE*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase* e *Evidence Based Medicine Online*. Os termos MeSH utilizados foram 'clopidogrel', 'aspirin' e 'gastrointestinal hemorrhage'. A atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação baseou-se na escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*.

RESULTADOS: A pesquisa inicial encontrou 278 artigos, dos quais foram incluídos na revisão dez: uma revisão sistemática, quatro ensaios clínicos randomizados, três estudos coortes retrospectivos, um estudo coorte prospetivo e um estudo caso-controlo prospetivo.

CONCLUSÃO: Os estudos com maior nível de evidência apontam para a inexistência de superioridade do clopidogrel em relação ao AAS no que concerne a complicações GI (SORT B). Outros sugerem mesmo que a utilização de AAS associada a inibidores da bomba de protões (IBP) reduz este risco comparativamente ao clopidogrel isolado.

1. USF São Miguel, ACES Grande Porto VIII - Espinho/Gaia, ARS Norte, Gaia, Portugal.

Recebido/Received: 21/05/2021 - Aceite/Accepted: 20/12/2021 - Publicado Online/Published Online: 12/01/2022 - Publicado/Published: 31/03/2022

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Na ausência de consenso entre os diversos estudos, sugere-se a realização de novos estudos, nomeadamente ensaios clínicos randomizados, dirigidos especificamente para esta temática.

PALAVRAS-CHAVE: Aspirina; Clopidogrel; Hemorragia Gastrointestinal

ABSTRACT

INTRODUCTION: The acetylsalicylic acid (ASA), frequently designated as aspirin, is widely used in the secondary prevention of cardiovascular events. Clopidogrel is another platelet antiaggregant used with the same purpose.

It is well known the association between ASA and an increased risk of gastrointestinal (GI) complications. On the other hand, there is some evidence that suggests a reduction of this risk using clopidogrel, in comparison to ASA. As a result, it is common the substitution of ASA for clopidogrel in bleeding related situations.

Our aim was to evaluate if clopidogrel is superior in the reduction of GI bleeding risk in patients with secondary cardiovascular prevention comparing with ASA.

METHODS: A research was carried out of all the articles published between January of 2000 and August of 2020, in English and Portuguese language and indexed in PubMed, Cochrane, DARE, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Practic Guidelines Infobase and Evidence Based Medicine Online. The MeSH terms used were “Clopidogrel”, “Aspirin” and “Gastrointestinal hemorrhage”.

The levels of evidence and strength of recommendation attributed were based in the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT).

RESULTS: Initial research found 278 articles. Ten were included in this review: one systematic review, four randomized clinical studies, three cohort retrospective studies, one cohort prospective study and one prospective case-control study.

CONCLUSION: Studies with higher quality of evidence point to the non-superiority of clopidogrel in comparison with ASA about the risk of GI complications (SORT B). Other studies suggest that the use of ASA associated with proton-pump inhibitors reduces the risk in comparison to clopidogrel alone.

Since there is no consensus between different studies, we suggest that new ones should be carried out, targeting specifically this topic, ideally randomized clinical trials.

KEYWORDS: Aspirin; Clopidogrel; Gastrointestinal Hemorrhage

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é considerada a principal causa de morte na Europa, sendo responsável por cerca de 4 milhões de mortes a cada ano.¹

A terapêutica antiplaquetária com fármacos como o ácido acetilsalicílico (AAS), vulgarmente conhecido como aspirina, e como o clopidogrel é largamente utilizada para prevenção secundária de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.² De facto, indicações da European Society of Cardiology, a aspirina na dose de 75-100 mg/dia deve ser utilizada como prevenção secundária nas seguintes situações: síndromes coronárias agudas e doentes com doença aterosclerótica evidente mesmo que sem eventos prévios (síndrome coronária crónica ou doença arterial periférica sintomática). No acidente vascular cerebral (AVC) isquémico não-cardioembólico e no acidente isquémico transitório (AIT) as *guidelines* referem a possibilidade de utilizar aspirina, clopidogrel

ou ambos. O clopidogrel deve ainda ser utilizado em conjunto com a aspirina nos primeiros 12 meses após enfarte agudo do miocárdio, e poderá ser mantido se o doente apresentar um alto risco isquémico.³

O AAS permite a diminuição da incidência destes eventos e da mortalidade através da inibição da função da ciclooxigenase (COX)-1 e da síntese de tromboxano (Tx).^{4,5} No entanto, está associado a efeitos gastrointestinais adversos bem conhecidos. Uma baixa dose de AAS associou-se, em alguns estudos, a um risco duas vezes superior de hemorragia gastrointestinal (GI) quando comparado com placebo.⁶⁻⁸ Na verdade, uma limitação *major* ao uso do AAS está associada com o aparecimento de doença ulcerosa péptica, incluindo úlceras hemorrágicas, devido à inibição da formação de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal.^{9,10}

O clopidogrel é um agente antiagregante cujos efeitos ocorrem através de um mecanismo diferente, sendo

TABELA 1. Estruturação da pergunta de investigação de acordo com o modelo PICO.

POPULAÇÃO	Doentes em prevenção cardiovascular secundária com apenas um antiagregante
INTERVENÇÃO	Tratamento com clopidogrel ou AAS
COMPARAÇÃO	Tratamento com AAS (se grupo de intervenção com clopidogrel) ou clopidogrel (se grupo de intervenção com AAS)
OUTCOME	Hemorragia gastrointestinal ou patologia gastrointestinal

recomendado em situações de intolerância ou contraindicação ao AAS.³ Este fármaco impede a agregação plaquetária, inibindo irreversivelmente a ligação da adenosina difosfato (ADP), substância que é libertada nas plaquetas durante a sua ativação e que amplifica o processo de agregação.¹¹

O ensaio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), que incluiu cerca de 19 000 participantes, abriu portas, em 1996, para o debate entre aspirina, clopidogrel e risco hemorrágico. Este ensaio evidenciou que o clopidogrel estava associado a menos eventos adversos gastrointestinais quando comparado com a aspirina.¹² Efetivamente, o mecanismo de ação do clopidogrel não está associado à inibição da síntese de prostaglandinas, levantando à hipótese de um possível papel de proteção gastrointestinal.¹² Contudo, evidências mais recentes mostraram uma provável associação a hemorragia gastrointestinal recorrente.^{13,14}

McQuaid e Laine *et al* publicaram em 2006 uma revisão sistemática sobre este tema, no entanto, desde essa altura surgiram novas evidências que justificam a pertinência de uma atualização nesta área.⁸

Assim, esta revisão pretendeu avaliar as evidências mais recentes sobre a eventual superioridade do clopidogrel na redução do risco hemorrágico GI em doentes tratados com AAS ou clopidogrel para prevenção cardiovascular e cerebrovascular secundária.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa por três investigadores independentes de normas de orientação clínica e artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *DARE (Database of Abstracts of Review of Effects)*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Infobase e Evidence Based Medicine Online*. Foram incluídas publicações de 1 de janeiro de 2000 a 28 de agosto de 2020, nas línguas inglesa e portuguesa. Os termos MeSH utilizados foram *Clopidogrel*, *Aspirin e Gastrointestinal Hemorrhage*.

A estruturação da pergunta de investigação segundo o modelo PICO está descrita na Tabela 1.

Foram usados como critérios de exclusão artigos que incluíssem doentes tratados com dupla antiagregação ou antiagregação associada a hipocoagulação, estudos em animais, artigos repetidos ou incluídos em revisões sistemáticas previamente selecionadas e meta-análises, artigos de revisão, estudos que não respondam à pergunta de investigação estruturada e artigos redigidos noutras línguas que não o português e o inglês.

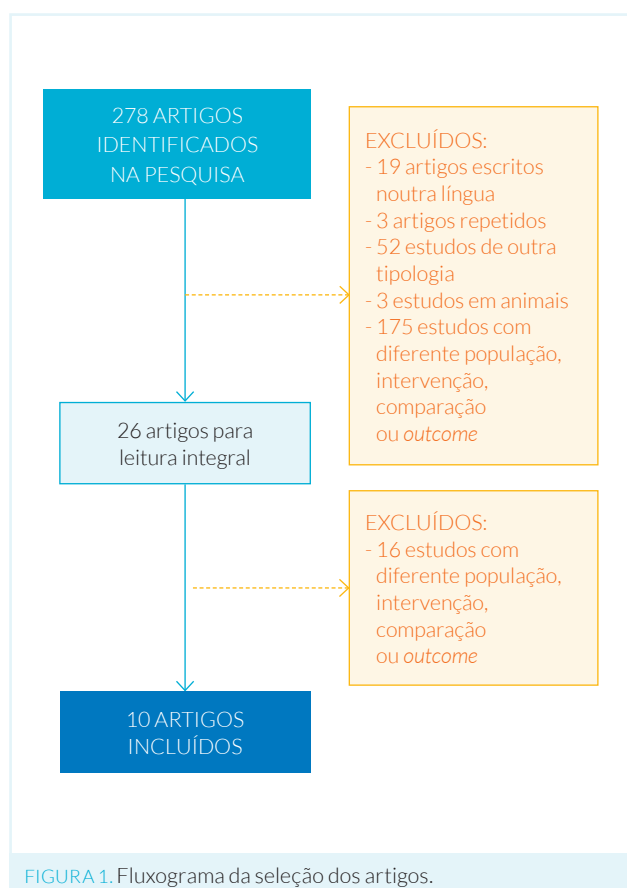
Foi realizada uma análise qualitativa através do uso da escala *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT)* da American Family Physician. Esta escala avalia a quantidade, qualidade e consistência dos estudos, com recursos a níveis de evidência e a força de recomendação. Quanto aos níveis de evidência, o nível 1 consiste em estudos com boa qualidade e orientados para o doente. O nível 2 diz respeito a evidência de qualidade limitada, orientada para o doente. O nível 3 traduz outras evidências (artigos de opinião, *guidelines* de consenso, extrapolações, prática comum, evidências orientadas para doenças ou series de casos). Relativamente às forças de recomendação, um estudo com grau de recomendação A traduz evidência consistente e de elevada qualidade orientada para o doente (baseada em mortalidade, morbilidade, melhoria de sintomas, qualidade de vida e redução de custos). Um grau de recomendação B assenta em evidência inconsistente ou de qualidade limitada orientada para o doente. Por último, um grau de recomendação C fundamenta-se em evidência baseada em consensos, prática clínica, opiniões de peritos, orientada para a doença ou estudos de series de casos para diagnóstico, tratamento, prevenção ou rastreio.

RESULTADOS

Da pesquisa inicial foram obtidos 278 resultados, tendo sido incluídas 10 publicações conforme descrito na Fig. 1.

Os dez artigos selecionados incluem uma revisão sistemática, quatro ensaios clínicos randomizados, três estudos coortes retrospectivos, um estudo coorte prospetivo e um estudo caso-controlo prospetivo, cujas características estão resumidas nas Tabelas 2, 3 e 4.

A revisão sistemática de McQuaid e Laine publicada em 2006 teve como objetivo principal determinar o risco absoluto e relativo de efeitos adversos clinicamente significativos com a toma dos agentes antiplaquetários AAS e clopidogrel.⁸ Foram selecionados artigos que incluíssem doentes a fazer terapêutica antiplaquetária para prevenção cardiovascular primária e secundária



com AAS em baixa dose (75-325 mg/dia ou 150-325 mg em dias alternados) ou clopidogrel e que reportassem informação sobre hemorragia, mortes não-cardiovasculares, descontinuação por efeitos adversos ou outros sintomas. Mais especificamente, foram incluídos ensaios com: pelo menos um ramo tratado com AAS em baixa dose ou clopidogrel e um ramo de comparação com placebo, AAS em baixa dose (comparado com clopidogrel), clopidogrel (comparado com AAS) ou AAS combinado com clopidogrel. Os *outcomes* primários avaliados foram hemorragia *major*, hemorragia GI *major* ou hemorragia intracraniana.

Os autores avaliaram 25 ensaios clínicos randomizados, dos quais apenas um confrontou diretamente o AAS com o clopidogrel em cerca de 19 000 doentes. Os autores concluíram que em comparação com o clopidogrel, o AAS aumenta o risco de hemorragia GI, mas não aumenta significativamente o risco de outros tipos de hemorragia. No entanto, o aumento absoluto na incidência anual de hemorragias GI *major* com AAS *versus* clopidogrel é de 1,2 doentes por cada 1000 implicando que seriam necessários tratar anualmente 883 doentes com clopidogrel em vez de AAS para prevenir uma hemorragia GI *major*. Os autores defendem assim que a utilização de clopidogrel em vez do AAS em baixa dose com o objetivo de diminuir o risco hemorrágico não representa uma abordagem custo-eficaz.

O ensaio clínico randomizado de Ng e colaboradores publicado em 2004 teve como principal objetivo testar a hipótese de que o clopidogrel seria superior ao AAS na cicatrização das úlceras e erosões tratadas com omeprazol.¹¹ Participaram no estudo doentes entre os 18-85 anos, medicados com AAS em baixa dose (80-160 mg/dia) para prevenção secundária de doença cardiovascular e cerebrovascular, que realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) por apresentarem dispepsia ou hemorragia GI e que apresentaram úlceras com diâmetro igual ou superior a três mm e mais de 10 erosões gástricas ou duodenais. Todos os 129 doentes selecionados foram randomizados para tratamento com AAS (n=60) ou clopidogrel 75 mg/dia (n=69), ambos em associação com omeprazol 20 mg/dia durante oito semanas. No fim do estudo foi repetida a EDA e o sucesso do tratamento foi definido como o desaparecimento das úlceras e pela presença de menos do que cinco erosões no estômago ou duodeno.

Nenhum doente teve um novo episódio de hemorragia GI e o sucesso do tratamento foi alcançado em 93,9% (IC 95% 88,0%-99,8%) dos doentes sob clopidogrel e em 95,0% (IC 95% 89,3%-100,0%) dos doentes sob AAS ($p=1,00$).

Chan e colaboradores publicaram em 2005 um estudo que incluía doentes a fazer AAS para prevenção cardiovascular secundária (CV) com antecedentes de úlcera hemorrágica.¹³ Após a cicatrização das úlceras, os 320 doentes selecionados foram randomizados para tratamento com 75 mg/dia de clopidogrel e placebo de esomeprazol duas vezes por dia (n=161) ou 80 mg de AAS e 20 mg de esomeprazol duas vezes por dia (n=159) durante 12 meses. O *endpoint* primário foi a recorrência de úlcera hemorrágica e o secundário foi a existência de hemorragia GI baixa.

A incidência cumulativa de hemorragia GI por úlcera durante um período de 12 meses foi 7,9% (IC 95% 3,4-12,4; $p=0,001$) significativamente maior nos doentes medicados com clopidogrel (8,6% (IC 95% 4,1-13,1)) vs AAS + esomeprazol (0,7% (IC 95% 0-2,0)). Por outro lado, a incidência cumulativa de hemorragia GI baixa não foi estatisticamente diferente ($p=0,98$ com clopidogrel (4,6% (IC 95% 1,3-7,9)) vs AAS + esomeprazol 4,6% (IC 95% 1,3-8,0)).

Em 2006, Lai e colaboradores realizaram um estudo semelhante ao de Chan e colaboradores, com a duração total de 52 semanas e envolvendo doentes em prevenção secundária.¹⁵ Os 170 doentes selecionados com antecedentes de hemorragia GI superior foram randomizados para tratamento com clopidogrel 75 mg/dia (n=84) ou AAS 100 mg/dia associado a esomeprazol 20

TABELA 2. Revisão sistemática.

REFERÊNCIA	MÉTODOS	RESULTADOS	NE
McQuaid, KR e Laine L (2006) ⁸	25 ensaios clínicos randomizados: - 22 ensaios: AAS (n=30 496) vs placebo (n=30 515); - AAS (n=6303) vs AAS clopidogrel (n=6259); - Clopidogrel (n=3802) vs AAS + clopidogrel (n=3797). Apenas um ensaio (Ensaio CAPRIE) comparou diretamente o AAS vs clopidogrel: - AAS (325 mg) (n=9586) vs clopidogrel (n=9599);	De acordo com resultados do ensaio CAPRIE: - Os riscos relativos de todas as hemorragias GI (RR 1,34 (IC 95% 1,11-1,61) e hemorragias GI <i>major</i> (RR 1,45 (IC 95% 1,00-2,10)) estão aumentados em doentes a fazer AAS.	1

n - amostra; AAS - ácido acetilsalicílico; NE - nível de evidência atribuído pelos autores; GI - gastrointestinal; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança

TABELA 3. Ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIA	MÉTODOS	RESULTADOS	NE
Ng FH <i>et al</i> (2004) ¹¹	Doentes entre 18 e 85 anos medicados com AAS em baixa dose para prevenção CV secundária, cuja EDA revelou úlceras >3 mm de diâmetro e >10 erosões gástricas ou duodenais (n=129): - AAS + omeprazol (n=60); - Clopidogrel 75 mg + omeprazol (n=69). Duração: 8 semanas	Nenhum doente em nenhum dos grupos teve um episódio de hemorragia GI. O sucesso do tratamento foi alcançado em 93,9% dos doentes sob clopidogrel e em 95,0% dos doentes sob AAS (p=1,00).	2
Chan FKL <i>et al</i> (2005) ¹³	Doentes medicados com AAS para prevenção secundária e que tiveram hemorragia de úlcera GI, após cicatrização da úlcera (n=320): - AAS 80 mg + esomeprazol 2 id (n=159); - Clopidogrel 75 mg + placebo 2 id (n=161). Duração: 12 meses	A incidência cumulativa de hemorragia GI por úlcera durante um período de 12 meses foi 7,9% (IC 95% 3,4- 12,4; p=0,001) significativamente maior nos doentes medicados com clopidogrel (8,6% (IC 95% 4,1-13,1)) vs AAS + esomeprazol (0,7% (IC 95% 0-2,0)).	1
Lai KC <i>et al</i> (2006) ¹⁵	Doentes com hemorragia de úlcera GI secundária a AAS, após a sua cicatrização (n= 170): - AAS 100 mg + esomeprazol 20 mg (n= 86); - Clopidogrel 75 mg (n= 84). Duração: 52 semanas	A incidência cumulativa de recorrência de hemorragia devido a úlceras GI foi 13,6% (IC 95% 9,3-20,9; p=0,0019) significativamente maior com clopidogrel (13,6%) vs AAS + esomeprazol (0%).	1
Luo JC <i>et al</i> (2011) ¹⁶	Doentes com doença ulcerosa péptica, não hemorrágica, secundárias a AAS (n=218): - Rabeprazol 20 mg + AAS 100 mg (n=109); - Rabeprazol 20 mg + clopidogrel 75 mg (n=109). Duração: 12 semanas	Nenhum dos grupos apresentou hemorragia GI relacionada com úlceras. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos relativamente à taxa de sucesso do tratamento (AAS + rabeprazol 86,2% vs clopidogrel + rabeprazol 90%, p=0,531).	2

NE - nível de evidência atribuído pelos autores; AAS - ácido acetilsalicílico; CV - cardiovascular; EDA - endoscopia digestiva alta; n - amostra; GI - gastrointestinal; vs - versus; IC - intervalo de confiança

mg/dia (n=86). À semelhança dos resultados demonstrados por Chan e colaboradores (2004), foi observada uma incidência cumulativa de recorrência de hemorragia devido a úlceras GI 13,6% (IC 95% 9,3-20,9; p=0,0019) significativamente maior nos doentes tratados com clopidogrel (13,6%) comparativamente aos tratados com AAS e esomeprazol (0%).

Anos mais tarde, em 2011, Luo e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar a taxa de cura em doentes com doença ulcerosa péptica não hemorrágica secundária a AAS medicados com inibidor da bomba de prótons (IBP) e AAS ou IBP e clopidogrel.¹⁶ Participaram no estudo 218 doentes a fazer AAS para prevenção CV primária ou secundária, com sintomas de dispepsia e com doença ulcerosa pép-

tica evidenciada através de EDA. Após a EDA, todos os doentes foram medicados com rabeprazol 20 mg/dia e randomizados para tratamento com AAS 100 mg/dia (n=109) ou com clopidogrel 75 mg/dia (n=109). A duração do tratamento e do estudo foi de 12 semanas e o *endpoint* primário foi a taxa de sucesso do tratamento da doença ulcerosa péptica definido pelo desaparecimento das úlceras gástricas e duodenais no fim do período de *follow-up*. O *endpoint* secundário foi a ocorrência de hemorragia por úlcera.

Nenhum dos grupos apresentou hemorragia GI relacionada com úlcera e não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos relativamente à taxa de sucesso do tratamento (AAS 86,2% vs clopidogrel 90%, p=0,531).

TABELA 4. Estudos coorte e caso-controle.

REFERÊNCIA	MÉTODOS	RESULTADOS	NE
Hsiao FY <i>et al</i> (2009) ¹⁷ Estudo coorte retrospectivo	Doentes hospitalizados por complicações GI <i>major</i> antes do início de tratamento com antiplaquetários (n=14 627): - AAS em baixa dose (n=11 463); - AAS + IBP (n=538); - Clopidogrel 75 mg (n=2036); - Clopidogrel + IBP (n=590).	Após ajuste, o risco de hospitalização por complicações GI <i>major</i> tornou-se significativamente menor nos doentes sob clopidogrel vs AAS (HR=0,83 (IC 95% 0,74-0,92)).	2
Tsai YW <i>et al</i> (2011) ¹⁸ Estudo coorte retrospectivo	Doentes com história de hemorragia GI a quem foi prescrita terapêutica antiplaquetária após SCA à data de alta (n=3580): - Clopidogrel + IBP (n=1052); - Clopidogrel (n=1325); - AAS + IBP (n=1203).	Após ajuste de variáveis, os doentes a fazer clopidogrel (HR=0,23 (IC 95% 0,14-0,36)) e clopidogrel + IBP (HR=0,70 (IC 95% 0,32-0,96)) apresentaram menor risco para <i>outcomes</i> GI.	2
González-Pérez A <i>et al</i> (2016) ¹⁹ Estudo coorte retrospectivo com análise caso-controle	Doentes com 50-84 anos hospitalizados por evento coronário e que sobreviveram aos primeiros 30 dias (n=27 707). Casos: - AVC hemorrágico (n=70); - Hemorragia GI alta (n=152) ou baixa (n=316). Controlos: - Grupo AVC hemorrágico (n=1000); - Grupo hemorragia GI alta (n=1000); - Grupo hemorragia GI baixa (n=2000).	Terapêutica atual com clopidogrel associada a aumento significativo no risco de hemorragia GI alta (OR 2,17 (IC 95% 1,35-3,49); $p<0,01$) e baixa (OR 1,86 (IC 95% 1,34-2,57); $p<0,01$). AAS em baixa dose associado a aumento não significativo no risco de hemorragia GI alta (OR 1,31 (IC 95% 0,76-2,27); $p=0,33$) e sem associação significativa com o risco de hemorragia GI baixa (OR 0,96 (IC 95% 0,68-1,35); $p=0,80$).	2
Tsai TJ <i>et al</i> (2012) ²⁰ Estudo coorte prospetivo	Doentes com sintomas dispépticos a fazer clopidogrel ou AAS no último mês antes da EDA (n=215): - Clopidogrel (n=106); - AAS em baixa dose (n=109).	Os utilizadores de clopidogrel apresentaram uma frequência significativamente superior de pontos hemorrágicos (25,5% vs 10,1%, $p=0,004$) e úlceras pépticas (38,7% vs 23,9%, $p=0,027$). As erosões foram significativamente superiores no grupo tratado com AAS (53,2% vs 38,7%, $p=0,040$).	2
Nagata N <i>et al</i> (2014) ²¹ Estudo caso-controle prospetivo	Casos: ≥ 18 anos, nacionalidade japonesa e hospitalizados de urgência por início de hemorragia GI baixa aguda, contínua ou frequente (n= 319). Controlos: ≥ 18 anos, nacionalidade japonesa e rastreio de cancro colorretal ou vigilância pós-polipectomia (n=3358). Exposição: Tratamento com AINEs, AAS em baixa dose, tienopiridinas ou outros antiplaquetários. Duração: 4 anos	A utilização isolada de AAS em baixa dose (OR ajustado = 1,3 (IC 95% 0,9-2,0); $p=0,21$) ou de tienopiridinas (OR ajustado = 2,4 (IC 95% 0,9-5,9); $p=0,07$) não foi associada significativamente a hemorragia GI baixa.	2

NE - nível de evidência atribuído pelos autores; GI - gastrointestinal; n - amostra; AAS - ácido acetilsalicílico; IBP - inibidor da bomba de prótons; CV - cardiovascular; EDA - endoscopia digestiva alta; vs - versus; HR - *hazard ratio*; OR - *odds ratio*; \geq - maior ou igual; AINEs - anti-inflamatórios não esteroides

Progredindo para estudos com menor nível de evidência integrados nesta revisão, em 2009 Hsiao e colaboradores publicaram um estudo coorte retrospectivo baseado numa base de dados nacional de Taiwan.¹⁷ Teve como objetivo avaliar o risco de hospitalização recorrente por complicações GI *major* (úlceras pépticas, hemorragia ou perfuração) em doentes com elevado risco GI com necessidade de terapêutica contínua com antiplaquetários (AAS ou clopidogrel) com ou sem IBP. Incluiu 14 627 doentes com antecedentes prévios de hospitalização por complicações GI *major* de úlcera péptica ou hospitalização por hemorragia GI *major* ou perfuração detetada na cirurgia, que tivessem iniciado AAS em doses inferiores a 325 mg/dia ou clopidogrel 75 mg/dia entre janeiro de 2001 e dezembro de 2006. Estes doentes foram estratificados em quatro subgrupos de acordo com a terapêutica utilizada: AAS em baixa dose (n=11 463), AAS associado a IBP (n=538), clopidogrel 75 mg (n=2036) ou clopidogrel associado a IBP (n=590). O *follow-up* ter-

minou após a primeira recorrência de complicações GI ou após o fim do período de estudo.

Verificou-se que o risco de hospitalização por complicações GI *major* tornou-se significativamente menor nos doentes sob clopidogrel *versus* AAS (*hazard ratio* (HR) = 0,83 (IC 95% 0,74-0,92)). Relativamente aos doentes a fazer AAS, o risco foi significativamente menor nos doentes a fazerem IBP em associação (HR=0,80 (IC 95% 0,67-0,95)). Pelo contrário, não houve diferença estatisticamente significativa em doentes a fazer clopidogrel, com ou sem IBP (HR=1,10 (IC 95% 0,90-1,34)).

Utilizando a mesma base de dados de Taiwan, em 2011 Tsai e colaboradores selecionaram 3580 doentes com história de úlceras GI a quem foi prescrita terapêutica antiplaquetária após síndrome coronária aguda à data de alta entre janeiro de 2001 e dezembro de 2006.¹⁸ Assim, 1052 doentes foram medicados com clopidogrel associado a IBP, 1325 com clopidogrel e 1203 com AAS

associado a IBP. À semelhança dos resultados encontrados por Hsiao e colaboradores (2009), os doentes tratados com clopidogrel ($HR=0,23$ (IC 95% 0,14-0,36)) e clopidogrel associado a IBP ($HR=0,70$ (IC 95% 0,32-0,96)) apresentaram menor risco para *outcomes* GI.

Em 2016, González-Pérez e colaboradores procuraram determinar o risco hemorrágico associado à toma de AAS ou clopidogrel em doentes previamente hospitalizados por eventos coronários através de um estudo coorte com análise caso-controlo.¹⁹ Recorreram a uma base de dados do Reino Unido e identificaram 27 707 doentes com 50-84 anos, hospitalizados por evento coronário entre 2000 e 2007 e que sobreviveram aos primeiros 30 dias. Os doentes foram seguidos até alcançarem um *endpoint* (acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e hemorragia GI alta ou baixa), até morrerem ou ser alcançado o fim do estudo em 2011.

Foram considerados como casos os doentes diagnosticados com AVC hemorrágico ($n=70$), com hemorragia GI alta ($n=152$) ou com hemorragia GI baixa ($n=316$). Como controlo foram considerados 1000 doentes para o grupo de AVC hemorrágico, 1000 para o da hemorragia GI alta e 2000 para o da hemorragia GI baixa.

Verificou-se que a terapêutica atual com clopidogrel foi associada a aumento significativo no risco de hemorragia GI alta ($OR\ 2,17$ (IC 95% 1,35-3,49); $p<0,01$) e baixa ($OR\ 1,86$ (IC 95% 1,34-2,57); $p<0,01$). Pelo contrário, AAS em baixa dose foi relacionado com aumento não significativo do risco de hemorragia GI alta ($OR\ 1,31$ (IC 95% 0,76-2,27); $p=0,33$) e não teve associação significativa com o risco de hemorragia GI baixa ($OR\ 0,96$ (IC 95% 0,68-1,35); $p=0,80$).

Tsai e colaboradores publicaram em 2012 um estudo coorte prospetivo que pretendeu investigar as características dos achados endoscópicos em doentes medicados com clopidogrel submetidos a EDA por sintomas GI e comparar as características das lesões GI altas em doentes sintomáticos medicados com AAS ou clopidogrel.²⁰ Foram incluídos 215 doentes com sintomas dispepticos a fazer clopidogrel ou AAS no último mês antes da EDA. Destes, 106 foram tratados com clopidogrel e 109 com AAS.

Constatou-se que os utilizadores de clopidogrel apresentaram uma frequência significativamente superior de pontos hemorrágicos (25,5% vs 10,1%, $p=0,004$) e úlceras pépticas (38,7% vs 23,9%, $p=0,027$). Por sua vez, as erosões foram significativamente superiores no grupo tratado com AAS (53,2% vs 38,7%, $p=0,040$).

Por fim, Nagata e colaboradores publicaram em 2014 um estudo caso-controlo prospetivo cujo objetivo

era avaliar o risco de hemorragia GI baixa associado ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), AAS em baixa dose, tienopiridinas (ticlopidina ou clopidogrel) ou outros antiplaquetários.²¹ Assim, foram selecionados como casos 319 doentes, com idade igual ou superior a 18 anos, de nacionalidade japonesa e hospitalizados de urgência por início de hemorragia GI baixa aguda, contínua ou frequente. Como controlo, foram estudados 3358 doentes com idade igual ou superior a 18 anos, de nacionalidade japonesa e integrados no rastreio de cancro colorretal ou vigilância pós-poliplectomia. Todos os indivíduos foram expostos a tratamento com AINEs, AAS em baixa dose, tienopiridinas ou outros antiplaquetários durante quatro anos.

Comprovou-se que a utilização isolada de AAS em baixa dose (OR ajustado = 1,3 (IC 95% 0,9-2,0); $p=0,21$) ou de tienopiridinas (OR ajustado = 2,4 (IC 95% 0,9-5,9); $p=0,07$) não foi significativamente associada a hemorragia GI baixa.

DISCUSSÃO

Os dez artigos incluídos nesta revisão baseada na evidência apresentam elevada heterogeneidade a nível do objetivo do estudo, da população incluída e dos *outcomes* avaliados.

A revisão sistemática incluiu 25 ensaios clínicos randomizados, mas apenas um comparava diretamente a ação do AAS com o clopidogrel, tendo demonstrado um risco relativo aumentado de hemorragia GI em doentes tratados com AAS. Contudo, uma análise pormenorizada do mesmo sugere um tratamento custo-eficaz mais favorável através da utilização de AAS associado a IBP em vez de clopidogrel com o intuito de diminuir o risco hemorrágico GI. Tendo em conta o desenho do estudo e o número de doentes incluídos, os autores atribuíram um nível de evidência 1 a esta revisão sistemática.

Por sua vez, dois dos ensaios clínicos randomizados, a que os autores concederam nível de evidência 1, apontam para um risco significativamente maior de hemorragia GI em doentes medicados com clopidogrel comparativamente a AAS associado com IBP. No entanto, os outros dois ensaios clínicos randomizados, com nível de evidência 2 conferido pelos autores, comparam o tratamento com AAS associado a IBP com a terapêutica com clopidogrel em associação com IBP e não demonstram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Relativamente aos estudos coorte analisados, com menor nível de evidência atribuído pelos autores, dois su-

gerem que o risco de hospitalização por complicações GI *major* é significativamente menor em doentes tratados com clopidogrel, enquanto outros dois apontam para um risco significativamente maior de hemorragia gastrointestinal com clopidogrel.

No que concerne à hemorragia GI baixa, o estudo coorte retrospectivo com análise caso-controle e o estudo caso-controle prospectivo são concordantes em confirmar que não há associação estatisticamente significativa com tratamento com AAS. Contudo, são contraditórios relativamente ao tratamento com clopidogrel, com um dos estudos a afirmar que há aumento significativo do risco de hemorragia GI baixa.

CONCLUSÃO

Assim, após análise de todos os estudos, não foi estabelecida uma relação consensual que favoreça a escolha do clopidogrel, pelo que se conclui que atualmente não existe evidência científica de superioridade do clopidogrel em relação ao AAS no que concerne à redução do risco hemorrágico GI. Esta afirmação tem força de recomendação B, pois a evidência disponível sobre esta temática carece de estudos metodologicamente adequados, robustos e de alta qualidade que validem a evidência encontrada.

CONTRIBUIÇÃO AUTORMAL/ AUTHORS CONTRIBUTION

EA, JL e MC: Conceberam e projetaram a revisão, escreveram o artigo.

EA, JL and MC: Conceived and designed the review, wrote the paper.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J.* 2018;39:508-79.
2. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308:81-106.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337.
4. Collaboration AT. 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.
5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206-18.
6. Derry S. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321:1183-7.
7. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:897-908. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03077.x.
8. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 2006;119:624-38.
9. Patrono C. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:166-81.
10. Luo JC. Gastroprotective strategy in aspirin users. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:343-5.
11. Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:359-65.
12. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329-39.
13. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-44.
14. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med.* 2005;352:287-9.
15. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:860-5.

16. Luo JC, Huang KW, Leu HB, Chen LC, Hou MC, Li CP, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:519-25.
17. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther.* 2009;31(9):2038-47.
18. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, Chen PF, Kuo KN, Hsiao FY. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol.* 2011;46:39-45.
19. Gonzalez-Perez A, Saez ME, Johansson S, Himmelmann A, Garcia Rodriguez LA. Risk of bleeding after hospitalization for a serious coronary event: a retrospective cohort study with nested case-control analyses. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:164.
20. Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Yu HC, et al. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy. *J Formos Med Assoc.* 2012;111:705-10.
21. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:1124-31.