



# Antiplaquetários: Ainda ácido acetilsalicílico?

Lenita Wannmacher\*

## Resumo

Ácido acetilsalicílico tem sido empregado em prevenção primária e secundária de eventos cardio e cerebrovasculares. Vários questionamentos se fizeram a esse respeito. Haveria equilíbrio entre benefício e risco em prevenção primária? Qual a faixa de doses antiplaquetárias mais convenientes? Efeitos adversos ocorreriam mesmo com baixas doses? Seria ácido acetilsalicílico suplantado em eficácia e segurança pelos novos representantes antiplaquetários? As fontes aqui revistas apontam para benefício em prevenção primária de pacientes com risco anual de novos eventos acima de 1%. Em prevenção secundária, o benefício é inquestionável, com ênfase para uso de ácido acetilsalicílico. As doses antiplaquetárias diárias consideradas mais convenientes oscilam de 75 a 100 mg, embora os estudos comumente empreguem doses de 75 a 300 mg/dia. Mesmo baixas doses acarretam sangramento não negligenciável. Novos antiplaquetários não mostraram diferenças importantes em relação à eficácia e à segurança, mas seu custo é mais alto.



## Introdução

O passo inicial da ativação plaquetária é a adesão, desencadeada por contato com colágeno ou fator de von Willebrand e seguida de agregação de mais plaquetas.

Durante várias décadas, o ácido acetilsalicílico tem sido o protótipo da terapia antiplaquetária. Por inibição da ciclooxigenase, bloqueia irreversivelmente a conversão de ácido araquidônico em tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), importante estímulo para a agregação plaquetária. Porém, sabe-se que é fraco inibidor da atividade plaquetária, já que há mais de noventa vias metabólicas que conduzem àquela agregação independentemente do ácido araquidônico, e, por isso, não inibidas por ácido acetilsalicílico. Em função disso, outros fármacos foram investigados com a finalidade de impedir a agregação plaquetária. Dentre eles, estão ticlopidina e clopidogrel, compostos tienopiridínicos que inibem a agregação induzida por ADP e outros estímulos. Interação com a glicoproteína plaquetária (IIb/IIIa), impedindo a ligação de fibrinogênio a plaquetas ativadas. Essa ação induz a retração do coágulo.

Na ligação de duas plaquetas formam-se pontes de fibrinogênio entre receptores glicoproteína IIb/IIIa, processo denominado de

coesão plaquetária<sup>1</sup>. A identificação desse receptor plaquetário levou ao desenvolvimento de antagonistas com papel antiagregante: abciximab (anticorpo monoclonal), eptifibatida, integrelina, lamifibana, tirofibana e xenlofibana e lotrafibana (a serem utilizados por via oral)<sup>2</sup>.

O Dipiridamol inibe a fosfodiesterase plaquetária, aumentando AMP cíclico, com diminuição de adesão das plaquetas. O mecanismo íntimo de sua atuação e o próprio efeito clínico carecem de comprovação. Isoladamente, o dipiridamol não oferece benefício relevante. Quando associado a outros fármacos anti-trombóticos, parece produzir benefícios clínicos. Sulfimpirazona, uricosúrico que também inibe a ciclooxigenase, e dextrano, expansor plasmático que interfere com adesão plaquetária, estão em desuso como antitrombóticos<sup>3</sup>.

Em função de suas ações antiplaquetárias, ácido acetilsalicílico exerce um papel na prevenção de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e de eventos cerebrovasculares como acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico.

Uma centena de estudos tem evidenciado que esse fármaco tão antigo reduz o risco de graves eventos isquêmicos em acidente

\* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

vascular encefálico (AVE), infarto do miocárdio, angina instável e cirurgia de revascularização miocárdica.

## Eficácia

### Em prevenção primária

#### Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares

Tem-se questionado se é apropriado fazer prevenção primária de doença cardiovascular com baixas doses de ácido acetilsalicílico. Que pacientes se beneficiam desta terapêutica?

Uma metanálise<sup>4</sup> de quatro estudos (n = 48.500), com seguimento de 3,8 a 6,8 anos, mostrou que doses de 75-500 mg/dia de ácido acetilsalicílico reduziram todos os eventos cardiovasculares em 15% e infartos do miocárdio em 30%, mas não reduziram significativamente morte total e aumentaram complicações hemorrágicas em 69%. Isso põe a questão: há mais risco ou mais benefício? A resposta passa pela consideração do uso profilático em pacientes de baixo risco.

Nos dois primeiros ensaios clínicos que avaliaram efeitos de ácido acetilsalicílico em prevenção primária de cardiopatia isquêmica<sup>5,6</sup>, houve resultados discordantes quanto à eficácia e tendência a maior incidência de AVEs hemorrágicos nos pacientes tratados. Deve-se ressaltar que a maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino, ficando a ser definido o benefício do ácido acetilsalicílico na prevenção primária em mulheres.

Análise conjunta<sup>7</sup> de cinco ensaios clínicos de prevenção primária de doença coronariana (n=53.000) mostrou que os benefícios do ácido acetilsalicílico (RR= 0,72; IC95%: 0,64 – 0,80) estavam diretamente relacionados ao perfil de risco cardiovascular dos indivíduos.

Indivíduos com risco aumentado de eventos coronarianos nos próximos cinco anos (particularmente acima de 3%) podem ter benefício clínico relevante com ácido acetilsalicílico em doses baixas. Ao contrário, quando o risco de evento cardiovascular anual for inferior a 1%, o benefício torna-se menor que o dano (NNT para prevenir um infarto do miocárdio, descontando-se a taxa de sangramentos maiores, é de 256)<sup>8</sup>.

Em pacientes de baixo risco, o ácido acetilsalicílico em baixa dose influencia pouco ou nada a mortalidade de todas as causas<sup>9</sup>.

Na metanálise já citada<sup>4</sup>, o risco de sangramento equilibrou a redução de eventos cardiovasculares na dependência da estimativa de risco coronário absoluto. Com risco de evento coronário de 1,5%/ano, o NNT foi de 44 para prevenir infarto do miocárdio em cinco anos e de 77 para prevenir infarto do miocárdio isento de qualquer complicação importante de sangramento. Com risco de evento coronário de 1%/ano, aqueles NNT foram de 67 e 182, respectivamente. Os autores concluem que o tratamento

preventivo primário é seguro com risco coronário maior ou igual a 1,5%/ano, de limitado valor com risco coronário de 1%/ano e não-seguro com risco coronário de 0,5%/ano.

Em ensaio clínico<sup>10</sup> envolvendo aproximadamente 4.500 indivíduos com pelo menos um fator de risco para doença aterosclerótica, ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) reduziu significativamente eventos cardiovasculares totais (de 8,2% para 6,3%; RR =0,77; IC 95%: 0,62-0,95), porém a redução de AVEs foi de menor magnitude e sem significância estatística (de 1,1% para 0,6%; RR = 0,67; IC 95%: 0,36-1,27). Assim, seu uso profilático não se justifica em prevenção primária de AVEs.

### Em prevenção secundária

#### Eventos cardiovasculares

A prevenção secundária está indicada após infarto do miocárdio e angina instável. Baixas doses (50-325 mg/dia) de ácido acetilsalicílico mostram efeito ímpar neste contexto<sup>11,12</sup>. Porém em prevenção de acidentes cerebrovasculares causados por fibrilação atrial não-valvar, ele é superado por anticoagulantes<sup>12</sup>.

Revisão sistemática<sup>13</sup> de seis estudos mostrou menos mortes, eventos vasculares combinados e infartos de miocárdio com ácido acetilsalicílico. No entanto, houve mais sangramento gastrointestinal, sem determinar nenhuma morte. Os benefícios superaram os riscos. Estimou-se que a cada mil pacientes em prevenção secundária comparados com os que não fizeram profilaxia, haveria menos 55 eventos vasculares (incluindo 27 infartos e 11 AVEs) e menos 15 mortes. Nesses mesmos pacientes, ocorreriam mais oito episódios de sangramento, metade dos quais poderiam ser graves.

#### Eventos cerebrovasculares

Pacientes que apresentam um episódio isquêmico transitório têm incidência anual de 10% de AVEs completos ou morte por doença cardiovascular. A prevenção secundária com antiplaquetários foi avaliada em mais de 10 mil pacientes acometidos de episódio isquêmico transitório ou AVE de pequena repercussão (18 ensaios clínicos). Esses estudos, vistos em conjunto pelos próprios pesquisadores<sup>14</sup>, mostraram redução de 22% na incidência de novos eventos cardiovasculares, correspondendo à redução absoluta de 40 em mil pacientes tratados por três anos. O benefício foi similar na prevenção de novos eventos cerebrovasculares. O ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/dia) foi avaliado em 2/3 dos trabalhos. Nenhum dos diferentes antiplaquetários testados mostrou efeito consistentemente superior a ele. O benefício foi maior sob uso de ácido acetilsalicílico nas primeiras horas após AVE.





Nos estudos CAST<sup>15</sup> e IST<sup>16</sup>, em conjunto, houve redução de aproximadamente nove mortes ou AVEs não-fatais nas duas a quatro semanas após o evento encefálico agudo para cada mil pacientes tratados imediatamente (2P = 0,001). Houve menos 13 mortes por mil tratados depois de algumas semanas ou meses de seguimento (2P < 0,01).

## Riscos

Há preocupação em mensurar os riscos associados ao uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico (75 - 300 mg/dia) para prevenção secundária ou primária de doenças cardio e cerebrovasculares.

Um estudo de casos e controles<sup>17</sup> mostrou que baixas doses (75-300 mg/dia) de ácido acetilsalicílico aumentaram o risco de sangramento gastrointestinal alto (RR= 2,0; IC95%: 1,7 -2,3), sem relação com dose. Os primeiros dois meses de uso constituíram o período de maior risco que foi o mesmo com formulações entéricas ou comuns. Uso concomitante de baixas doses de ácido acetilsalicílico e altas doses de AINEs aumentou o risco de sangramento.

Para Highan e colaboradores<sup>18</sup> a prescrição de ácido acetilsalicílico (75 mg/dia) cresceu rapidamente a partir de 1990, juntamente com a dos inibidores da bomba de prótons. Isso se acompanhou de maior número de internações hospitalares por hemorragias devidas a úlceras gástricas e duodenais e úlcera duodenal, mas não por perfuração devida a úlcera gástrica, entre idosos. Os resultados do estudo mostraram que o aumento não se deveu à prescrição de AINEs.

Uma metanálise<sup>19</sup> de 16 estudos (n=55.000) avaliou o risco de AVE hemorrágico sob uso de ácido acetilsalicílico na dose média de 273 mg/dia por 37 meses em média. A taxa de sangramento foi de 0,26% com ácido acetilsalicílico e 0,12% com o controle (NND = 715; IC95%: 471-1483). Ocorreram somente 108 casos de acidente hemorrágico, não obscurecendo o benefício da proteção contra acidentes isquêmicos que são mais numerosos.

Os antiplaquetários não precisam ser suspensos em casos de exodontias porque o risco de sangramento é fraco. Sua interrupção não se desacompanha de risco para o paciente. Quando ocorrer sangramento com ácido acetilsalicílico durante o procedimento odontológico, aquele pode ser controlado com medidas locais (compressão, sutura)<sup>20</sup>.

## Comparação com outros antiplaquetários

Um ensaio clínico<sup>21</sup> comparou o uso de 500 mg/dia de ticlopidina com 1.300 mg/dia de ácido acetilsalicílico em 3.069 pacientes com acidentes cerebrais isquêmicos transitórios ou completos não incapacitantes. A incidência de novos eventos neurológicos ou morte foi de 19% nos pacientes do grupo de ácido acetilsalicílico e de 17% no grupo de ticlopidina (redução absoluta de risco de 2%, P= 0,048). Embora a diferença de efeito seja relativamente pequena, o uso rotineiro da ticlopidina para essa indicação se mantém controverso, uma vez que ela apresenta potenciais efeitos adversos graves, como supressão da medula óssea, causando neutropenia grave. Esse fármaco permanece como alternativa eficaz para pacientes intolerantes a ácido acetilsalicílico, tendo-se, então, que levar em conta seu alto custo em comparação a ácido acetilsalicílico.

A comparação entre ticlopidina e sua associação com ácido acetilsalicílico na prevenção de acidentes vasculares não mostrou diferença significativa em relação à eficácia (P = 0.933) e efeitos adversos (um paciente com neutropenia versus um paciente com úlcera gástrica e trombocitopenia, respectivamente)<sup>22</sup>.

Clopidogrel foi comparado a ácido acetilsalicílico na redução do desfecho combinado de acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio ou morte vascular em pacientes com acidentes vasculares cerebrais recentes, infarto do miocárdio ou doença vascular periférica sintomática<sup>23</sup>. Os pacientes tratados com 75 mg/dia de clopidogrel tiveram menor incidência do desfecho combinado (8,7%) e também de acidentes cerebrais (7,3%). Dessa forma, clopidogrel parece ser alternativa aceitável na prevenção secundária de eventos vasculares em pacientes que não toleram ácido acetilsalicílico.

No estudo CURE<sup>24</sup> avaliaram-se várias doses de ácido acetilsalicílico (75-300 mg/dia), isoladamente ou em associação com clopidogrel, no tratamento de 12.562 pacientes com síndrome coronariana aguda. Reduziu-se a incidência combinada de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico com clopidogrel, independentemente da dose associada de ácido acetilsalicílico. No entanto, doses crescentes aumentaram o risco de sangramento maior, isoladamente ou em associação com clopidogrel. Nesse estudo, as doses ótimas sugeridas foram de 75 a 100 mg/dia.

Clopidogrel isolado (75 mg/dia) foi comparado à sua associação com ácido acetilsalicílico (75 mg/dia) na prevenção de eventos vasculares em 7.599 pacientes com alto potencial de risco para sangramento<sup>25</sup>. Não houve diferença significativa de eficácia entre os grupos, mas o risco de sangramento foi maior com a associação, sem diferença na mortalidade.

Em uma revisão sistemática<sup>26</sup>, ticlopidina e clopidogrel foram modestamente mais eficazes que ácido acetilsalicílico, mas com

custo mais alto. Em termos de segurança, clopidogrel superou ticlopidina e não diferiu de ácido acetilsalicílico.

Duas associações – ácido acetilsalicílico + ticlopidina e ácido acetilsalicílico + clopidogrel – foram administradas por duas semanas a 307 pacientes submetidos a implante de stent coronariano e comparadas em eficácia e tolerabilidade, não se evidenciando diferenças entre elas<sup>27</sup>.

Um ensaio clínico<sup>28</sup> comparou os riscos da administração de clopidogrel + omeprazol e de ácido acetilsalicílico + omeprazol em 129 pacientes com úlcera péptica sintomática induzida por ácido acetilsalicílico. Houve resultados similares nos dois grupos no tocante a sangramento menor, distribuição das úlceras, re-instalação de tratamento e eficácia.

Antagonistas do receptor plaquetário glicoproteína IIb/IIIa parecem ser eficazes na redução de complicações isquêmicas e mortalidade que se seguem a angioplastia coronária<sup>29</sup>. Lotrafibana - representante oral desses antagonistas – foi

comparada a placebo em pacientes com doença cerebrovascular ou cardiovascular, já em uso de ácido acetilsalicílico. O estudo<sup>30</sup>, com dois anos de seguimento, não evidenciou diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário composto (mortalidade, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, isquemia recorrente com hospitalização e revascularização urgente). Mortalidade ocorreu em 2,3% dos pacientes alocados para placebo e em 3% dos que receberam lotrafibana (HR= 1,33; IC95%: 1,03-1,72; P=0,026), Sangramento grave foi mais freqüente no grupo de lotrafibana (8% versus 2,8%; P<0,001). Pacientes que receberam altas doses de ácido acetilsalicílico (>162 mg/d), com ou sem lotrafibana, tiveram maior risco hemorrágico.

Em conclusão ao aqui exposto, apontam-se as evidências contemporâneas em relação aos antiplaquetários correntes, respondendo a pergunta inicial: ácido acetilsalicílico ainda tem papel preponderante na prevenção de eventos vasculares cuja gênese se associa à agregação de plaquetas.

## Evidências contemporâneas sobre ácido acetilsalicílico como antiplaquetário

- Em prevenção primária de eventos cardiovasculares, o ácido acetilsalicílico em baixas doses exerce benefício, mas o risco de sangramento não é negligível, sendo contra-balançado somente quando o risco anual do evento cardiovascular estiver acima de 1%.
- Em prevenção primária de eventos cerebrovasculares, não se justifica o uso de ácido acetilsalicílico.
- Em prevenção secundária de eventos cardiovasculares, ácido acetilsalicílico reduz morte e morbidade cardiovascular, sendo que os benefícios superam os riscos.
- Em prevenção secundária de episódio isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico, ácido acetilsalicílico deve ser prescrito para todo paciente recuperado sem contra-indicação absoluta para seu emprego (Recomendação de grau A).
- Efeitos adversos existem mesmo com baixas doses, mas sua incidência é baixa em comparação com a dos eventos vasculares sem proteção.
- Outros antiplaquetários não são expressivamente diferentes de ácido acetilsalicílico e têm custo muito mais alto.
- Antagonistas do receptor plaquetário glicoproteína IIb/IIIa são eficazes na redução de complicações isquêmicas e mortalidade após angioplastia coronariana.

## Referências Bibliográficas

1. LEFKOVITS, J; PLOW, E.F; TOPOL, E.J. Mechanisms of disease: platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. **N Engl J Med**, Boston, v. 332, p.1553-1559, 1995. [\[Full text\]](#)
2. LEFKOVITS, J. Recent advances in antiplatelet therapy. **Aust Prescr**, Camberra, v. 19, p. 98-101, 1996.=
3. ROHDE, L.E; FUCHS, F.D; PICON, P.D. Antitrombóticos. In: FUCHS, F.D; WANNMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 684-704.
4. SANMUGANATHAN, P.S. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. **Heart**, London, v.85, p. 265-271, 2001. [\[Full text\]](#)
5. STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS' HEALTH RESEARCH GROUP. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. **N Engl J Med**, Boston, v. 321, p.129-135, 1989. [\[Full text - abstract\]](#)
6. PETO, R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. **BMJ**, London, v. 296, p. 313-316, 1988.
7. HAYDEN, M. et. al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events:a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.136, p. 161-172, 2002. [\[Full text\]](#)
8. HANKEY, G.J; EIKELBOOM, J.W. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. **MJA**, v. 177, p.343-344, 2002.
9. LOW dose aspirin - harm and benefits. **Bandolier**, v.2, p.86, 2001. [\[Full text\]](#)
10. COLLABORATIVE GROUP OF THE PRIMARY PREVENTION PROJECT (PPP) Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk:a randomised trial in general practice. **Lancet**, London, v.357, p.89-95, 2001. [\[Full text\]](#)
11. SECONDARY prevention with aspirin. **Bandolier**, v.3, p.108, 2003. [\[Full text\]](#)
12. ALL about aspirin. **Bandolier**, v.1, p.108, 2003. [\[Full text\]](#)
13. WEISMAN, S.M.; GRAHAM, D.Y. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. **Arch Intern Med**, Chicago, v.162, p.2197-2202, 2002. [\[Full text\]](#)
14. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. 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. **BMJ**, London, v. 308, p. 81-106, 1994. [\[Full text\]](#)
15. CAST COLLABORATIVE GROUP. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. **Lancet**, London, v.349, p.1641-1649, 1997. [\[Full text\]](#)
16. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. **Lancet**, London, v.349, p.1569-1581, 1997. [\[Full text\]](#)
17. DE ABAJO, F.J; GARCIA RODRIGUEZ, L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose ácido acetilsalicílico as plain and enteric-coated formulations. **BMC Clin Pharmacol**, London, v.1, p.1, 2001. [\[Full text\]](#)
18. HIGHAM, J; KANG, J.Y; MAJEED, A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of hemorrhage among older subjects. **Gut**, London, v.50, p.460-464, 2002. [\[Full text\]](#)
19. HE J. et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, Chicago, v. 280, p.1930-1935, 1998. [\[Full text\]](#)
20. ANTIAGRÉGANTS plaquettaires: pas d'interruption systématique en cas d'extraction dentaire. **La Revue Prescrire**, v. 248, p.207-210, 2004.
21. HASS, W.K. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. **N Engl J Med**, Boston, v. 321, p.501-507, 1989. [\[Full text - abstract\]](#)
22. ITO, E. et al. Ticlopidine alone versus ticlopidine plus aspirin for preventing recurrent stroke. **Intern Med**, v.42, p.793-799, 2003.
23. CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. **Lancet**, London, v. 348, p.1329-1339, 1996.
24. PETERS, R.J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in



patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. **Circulation**, v.108, p. 1682-1687, 2003. [Full text]

25. DIENER, H.C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v.364, p.331-337, 2004. [Full text]
26. HANKEY, G.J.; SUDLOW, C.L.; DUNBABIN, D.W. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. **Stroke**, Dallas, v. 31, p.1779-1784, 2000. [Full text]
27. JUERGENS C.P. et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after coronary stent implantation. **Am Heart J**, St. Louis, v. 147, p. 676, 2004. [Full text]
28. NG F.H. et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 19, p. 359-365, 2004. [Full text]
29. KARVOUNI, E; KATRITSIS, D.G; IOANNIDIS, J.P. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.41, p.26-32, 2003. [Full text]

30. TOPOLE E.J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. **Circulation**, v.108, p.399-406, 2003. [Full text]

#### Nº 4 - Demência: evidências contemporâneas sobre a eficácia dos tratamentos

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2005. Todos os direitos reservados.  
É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400  
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>  
E-mail: [webmaster.hse@bra.opas-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra.opas-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:  
Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS  
Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:  
Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde  
Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS  
Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa  
Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha  
Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS  
Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:  
Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados  
é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da  
Organização Mundial da Saúde

Ministério  
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.