



## ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008 Oct 16; 337: a1840. Disponível em: [http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/oct16\\_2/a1840](http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/oct16_2/a1840) [acedido em 12/12/2008].

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008 Nov 12; 300 (18): 2134-41. Disponível em <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/2008.623v1> [acedido a 12/12/2008].

### Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e morbidade nos doentes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e 2. Estes doentes têm uma mortalidade de 50% após 40 anos do diagnóstico, comparado com apenas 10% na população controlo. Esta mortalidade aumentada é principalmente devida a cardiopatia isquémica e doença cerebrovascular, cuja incidência se estima que seja duas a cinco vezes maior do que na população sem diabetes.

Independentemente de terem ou não sintomas, os doentes com doença arterial periférica têm também um risco aumentado de doença cérebro e cardiovascular, tendo seis vezes maior probabilidade de morrerem na sequência de um destes eventos aos 10 anos, quando comparados com doentes sem doença arterial periférica.

Vários estudos de investigação

demonstraram que a terapêutica com aspirina é uma estratégia de prevenção secundária eficaz contra os eventos cardiovasculares. As orientações clínicas recomendam que os indivíduos com factores de risco cardiovascular tomem aspirina como prevenção primária e secundária. Tanto os doentes diabéticos como os doentes com doença arterial periférica assintomática foram considerados bons candidatos para a toma de aspirina como prevenção primária, excepto quando existissem contra-indicações para o uso da mesma. Estas recomendações foram incorporadas nas orientações clínicas internacionais, como as da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, da *American Heart Association*, da *American Diabetes Association* e as orientações clínicas do *American College of Cardiology* para a doença arterial periférica. No entanto, os dados de ensaios clínicos em relação à aspirina como prevenção primária nos doentes diabéticos são limitados.

Relações entre o aumento do stress oxidativo e a agregação plaquetária foram estudadas em pessoas com diabetes e com doença arterial periférica, sendo que os radicais livres aumentam a agregação plaquetária e os anti-oxidantes diminuem a agregação. Os níveis de ácido ascórbico e vitamina E estão diminuídos em doentes com diabetes. Por estas razões, tem aumentado o interesse em determinar se a terapêutica com anti-oxidantes é benéfica em doentes com diabetes.

### Objectivos

Foram publicados recentemente dois estudos, que pretenderam ava-

liar a eficácia da utilização da aspirina e da sua combinação com agentes anti-oxidantes, na prevenção primária de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos e com doença arterial periférica assintomática.

O estudo «*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)*» pretendeu avaliar a eficácia da aspirina em baixa dose contra placebo na prevenção primária de eventos ateroscleróticos, incluindo cardiopatia isquémica fatal ou não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) fatal ou não fatal e doença arterial periférica, em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2).

O estudo «*The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease*» pretendeu avaliar se a aspirina e a terapêutica com antioxidantes, combinadas ou individualmente, são mais eficazes que o placebo na redução do desenvolvimento de eventos cardiovasculares em doentes com DM e doença arterial periférica assintomática.

### Métodos

O estudo JPAD foi um ensaio prospectivo, multicêntrico, aleatorizado, controlado e duplamente cego. A inclusão dos doentes foi feita entre Dezembro de 2002 e Maio de 2005, sendo os doentes seguidos até Abril de 2008. Foram incluídos e seguidos doentes em 163 instituições de todo o Japão. Os critérios de inclusão eram o diagnóstico de DM tipo 2, idade compreendida entre os 30 e



os 85 anos e a capacidade para fornecer consentimento informado. Foram excluídos os doentes com antecedentes pessoais de qualquer tipo de doença aterosclerótica, a fazerem terapêutica anticoagulante ou anti-agregantes plaquetários, grávidas, com história de úlcera gástrica ou duodenal e alérgicos à aspirina. Os doentes eram aleatoriamente distribuídos pelo grupo que tomava aspirina em baixa dose (81-100 mg por dia) e pelo grupo do placebo. O *outcome* primário definido era o composto de eventos ateroscleróticos, incluindo cardiopatia isquémica fatal ou não fatal, AVC fatal ou não fatal e doença arterial periférica. Foram ainda definidos como *outcomes* secundários as combinações dos diversos *outcomes* primários e a morte por qualquer causa.

O estudo POPADAD foi também um estudo controlado, multicêntrico, aleatorizado e duplamente cego. Foi utilizado um factorial 2x2 para avaliar a eficácia e segurança da aspirina associada ao antioxidante comparativamente à aspirina isolada, ao antioxidante isolado e ao placebo. Incluiu doentes de 16 centros hospitalares na Escócia, num total de 1.276 adultos com mais de 40 anos, com DM tipo 1 ou 2 e com doença arterial periférica assintomática, definida por um índice de pressão tornozelo-braço inferior a 0,99, mas sem doença cardiovascular sintomática. As intervenções foram a toma diária de aspirina 100 mg e antioxidante, aspirina com placebo, placebo associado a um antioxidante ou 2 cápsulas de placebo. A cápsula de antioxidante continha alfa-tocoferol 200 mg, ácido ascórbico 100 mg, hidróclorido pirido-

xina 25 mg, sulfato de zinco 10 mg, nicotinamida 10 mg, lecitina 9,4 mg e selénio de sódio 0,8 mg. Os *outcomes* primários foram: morte por cardiopatia isquémica ou AVC, cardiopatia isquémica ou AVC não fatais e amputação acima do tornozelo por isquémia crítica do membro inferior. Os *outcomes* secundários foram todas as causas de mortalidade, enfarte do miocárdio não fatal, e a ocorrência de outros eventos vasculares, incluindo AVC, acidente isquémico transitório (AIT), cirurgia com *bypass* coronário ou periférico, angioplastia coronária ou arterial periférica, desenvolvimento de angina, claudicação ou isquémia crítica dos membros.

### Resultados

No estudo JPAD estiveram envolvidos 2.539 doentes que foram seguidos em média durante 4,37 anos, sendo que ficaram 1.262 doentes no grupo aspirina e 1.277 no grupo placebo. Ocorreram 154 eventos ateroscleróticos: 68 (5,4%) no grupo da aspirina e 86 (6,7%) no grupo sem aspirina (RR 0,80; IC 95% 0,58-1,10; p=0,16). O resultado final combinado de eventos coronários fatais e eventos cerebrovasculares fatais ocorreu em 1 doente (AVC) no grupo da aspirina e em 10 doentes (5 enfartes agudos do miocárdio fatais e 5 AVCs fatais) no grupo sem aspirina (RR 0,10; IC 95% 0,01-0,79; p=0,0037). Um total de 34 doentes no grupo da aspirina e de 38 doentes no grupo sem aspirina morreram de qualquer causa (RR 0,90; IC 95% 0,57-1,14; p=0,67).

O composto de AVC hemorrágico e hemorragia gastrointestinal não foi significativamente diferente en-

tre o grupo da aspirina e o grupo placebo.

No estudo POPADAD, 1.276 adultos diabéticos foram distribuídos por quatro grupos: 320 tomaram aspirina e antioxidante, 318 receberam aspirina e placebo, 320 tomaram placebo e antioxidante e 318 receberam placebo apenas. Não foi encontrada evidência de qualquer interação entre a aspirina e o antioxidante. Ocorreram 116 eventos primários nos grupos da aspirina comparados com 117 nos grupos sem aspirina (18,2% vs. 18,3%): RR 0,98; IC 95% 0,76-1,26. Quarenta e três mortes por cardiopatia isquémica ou AVC ocorreram nos grupos da aspirina comparadas com 35 nos grupos sem aspirina (6,7% vs. 5,5%): RR 1,23; IC 95% 0,79-1,93.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem antioxidante. Assim, entre os grupos com antioxidante ocorreram 117 (18,3%) eventos primários comparados com 116 (18,2%) no grupo sem antioxidante (RR 1,03; IC 95% 0,79-1,33). Quarenta e duas (6,6%) mortes por cardiopatia isquémica ou AVC ocorreram nos grupos de antioxidante comparadas com 36 (5,7%) nos grupos sem antioxidante (RR 1,21; IC 95% 0,78-1,89).

### Conclusões

No estudo JPAD, o primeiro ensaio prospectivo para avaliar a aspirina em baixa dose em doentes com DM tipo 2 sem doença cardiovascular prévia, a aspirina como prevenção primária não reduziu o risco de eventos cardiovasculares. Com exceção dos eventos coronários e cerebrovasculares fatais, nenhum dos



*outcomes* secundários pré-definidos foi significativamente reduzido no grupo da aspirina. A aspirina foi bem tolerada pelos doentes, uma vez que não houve um aumento do AVC hemorrágico e apenas um pequeno aumento nas complicações hemorrágicas gastrointestinais graves.

No estudo POPADAD não foi encontrada evidência suficiente para recomendar o uso de antioxidantes ou da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares e mortalidade dos doentes com diabetes. No entanto, a aspirina deve continuar a ser dada como prevenção secundária da doença cardiovascular nos doentes diabéticos, na qual a base de evidência clínica é já largamente comprovada.

### **Comentário**

Apesar de fazer parte das orientações clínicas de várias organizações internacionais, o uso de anti-agregantes plaquetários como prevenção primária em doentes diabéticos tem sido baixo, reflectindo a incerteza do valor desta terapêutica e o conhecimento dos efeitos secundários significativos associados ao uso da mesma. Por outro lado, enquanto que o uso da aspirina como prevenção secundária de eventos cardiovasculares em doentes com e sem diabetes está bem estabelecido e sabe-se que é eficaz, existem muito pouco estudos realizados em doentes diabéticos, para avaliar a aspirina na prevenção primária cardiovascular destes doentes. Não existe também, até agora, nenhum estudo de larga escala que tenha demonstrado a redução de eventos cardiovasculares com a intervenção

de antioxidantes.

Nestes 2 estudos também não se conseguiu demonstrar que o uso da aspirina ou de antioxidantes como prevenção primária em doentes diabéticos diminuíssem a ocorrência de eventos cardiovasculares. Serão necessários mais ensaios clínicos para que se possa recomendar de forma inequívoca o uso da aspirina como prevenção primária cardiovascular em doentes diabéticos.

Rita Ávila

CS Sacavém

Extensão Santa Iria da Azóia