



ASPIRINA COM BENEFÍCIO INCERTO NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Comentário ao POEM: «Uncertain benefit of aspirin for peripheral artery disease». Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/infopointer/archives/Info-POEMs-July-2009.pdf> [acedido a 04/12/2009].

Referência: Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomised trials. JAMA 2009; 301(18):1909-1919 (doi:10.1001/jama.2009.623).

Questão clínica

A aspirina é eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares em adultos com doença arterial periférica?

Resumo

Foram seleccionados ensaios clínicos aleatórios (ECA) na MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), EMBASE, *Science Citation Index* (SCI), *Web of Science e Social Science Citation Index* (SSCI) em qualquer idioma, entre 1966 e 31 de Dezembro 2008, usando as palavras-chave aspirina, doença arterial periférica, doença arterial periférica oclusiva, claudicação e ensaios clínicos aleatorizados, assim como combinações destes termos.

Dois investigadores independentes seleccionaram os ensaios. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos prospectivos, aleatórios, controlados, abertos ou duplamente cegos; doentes com doença arterial periférica (DAP) tratados com aspirina ou placebo ou grupo de controlo e dados disponíveis sobre mortalidade por qualquer causa, enfarte do miocárdio (EM), acidente vascular cerebral (AVC) e hemorragia *major*.

Foi testada a hipótese nula de que a aspirina é igual ao placebo ou grupo de controlo na redução do risco de EM não fatal, AVC não fatal e morte de causa cardiovascular.

O objectivo primário foi a redução do risco relativo de EM não fatal, AVC não fatal e morte de causa cardiovascular nos pacientes sob terapêutica com aspirina. Os objectivos secundários consistiram na redução do risco relativo de qualquer causa de mortalidade e das causas referidas no objectivo primário.

Os ensaios sem qualquer evento foram excluídos. Foram identificados 165 ensaios potencialmente elegíveis e 107 foram excluídos por não se tratarem de ECA. Dos 165 ensaios aleatórios seleccionados, 58 incluíam doentes com DAP sob terapêutica com anti-agregantes plaquetários. Em 32 dos 58 ensaios os doentes efectua-

ram aspirina em monoterapia ou em associação com outro anti-agregante. Foram incluídos na análise apenas 18 ECA, uma vez que 14 foram excluídos por ausência de placebo ou controlo ou por incluírem pacientes com outras doenças para além da DAP.

Foram determinados o Q^2 e I^2 para avaliar a heterogeneidade entre os ensaios. O Q^2 não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os ECA e o I^2 demonstrou uma heterogeneidade ligeira (<30%) para todos os pontos, excepto o EM não-fatal comparando a aspirina em monoterapia com o placebo ou controlo, que mostrou heterogeneidade moderada ($I^2 = 46,2\%$). Apesar das diferentes características entre os ensaios, o risco relativo (RR) foi considerado razoável.

Dos 18 ECA incluídos para análise, envolvendo 5.269 pacientes, sete eram com aspirina em monoterapia (100 a 1.500 mg) *versus* placebo, sete com aspirina associada ao dipiridamol (25 mg + 75 mg a 325 mg + 75 mg, três vezes ao dia) *versus* placebo e 4 tinham vários ramos (aspirina em monoterapia, aspirina associada ao dipiridamol e placebo). Destes 5.269 pacientes, 2.823 faziam aspirina (1.516 em monoterapia) e 2.446 placebo. O *follow-up* dos diversos estudos variou entre 10 dias e 6,7 anos.

Os pacientes com doença arterial periférica incluíram aqueles com claudicação, submetidos a intervenção percutânea ou *bypass* e assintomáticos com índice braquial-tornozelo $\leq 0,99$. Dos 2.823 doentes tratados com aspirina, 251 sofreram eventos cardiovasculares (8,9%), em contraste com 269 do grupo controlo (11%). Ou seja, houve uma diminuição de 12% nos eventos cardiovasculares (CV), resultado não estatisticamente significativo (RR 0,88%; IC=95%, 0,76-1,04). O risco hemorrágico não estava significativamente aumentado. Dos 1.516 pacientes tratados com aspirina em monoterapia, 125 sofreram eventos cardiovasculares (8,2%). Verificou-se uma diminuição significativa do risco de acidente vascular cerebral não fatal [32 eventos CV de 1.516 doentes (2,1%) *vs* 51 de 1503 (3,4%), RR 0,64; IC=95%, 0,42-0,99].



Apenas em dois estudos foram usadas baixas doses de aspirina (100mg/dia) em monoterapia. De 823 doentes medicados com aspirina em monoterapia, verificaram-se 112 eventos CV, em contraste com 127 eventos CV de 819 doentes sob placebo (13,6% vs 15,5%: RR

0,64; IC=95%, 0,25-1,68). O benefício não foi estatisticamente significativo, mas a população em estudo foi muito limitada, com um intervalo de confiança alargado, o que limita os resultados.

Comentário

Nos pacientes com doença arterial periférica, a terapêutica com aspirina em monoterapia ou associada ao dipiridamol não diminuiu de forma significativa os eventos cardiovasculares (diminuição do risco em 25%). Por outro lado, diminui de forma significativa o AVC não-fatal. Não foram encontrados benefícios para outros eventos cardiovasculares, nomeadamente enfarte do miocárdio não-fatal, morte de causa cardiovascular ou devida a outras causas. (LOE = 1a)

Estes resultados contrastam com os existentes na literatura, em que a aspirina desempenha um papel no tratamento da doença coronária sintomática e doença cérebro-vascular. No entanto, há que ter em conta que os doentes com doença arterial periférica estavam sub-representados nestes ensaios.

A associação da aspirina à varfarina não foi eficaz nos doentes com DAP. A aspirina atrasa a taxa de progressão da DAP, diminui a necessidade de revascularização dos membros inferiores ou a falência de enxertos, pelo que está recomendada por várias *guidelines* internacionais para o tratamento de 1ª linha da DAP. Quanto à dose de aspirina, constatou-se que uma baixa dose de aspirina é tão eficaz como altas

doses em doentes com doença coronária sintomática e com menores efeitos adversos. Está recomendada uma baixa dose de aspirina na prevenção secundária da doença cardiovascular.

Está a decorrer actualmente um estudo duplamente cego, aleatório, envolvendo 3.350 doentes com DAP (AAA – *Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis*).

Estas conclusões têm várias limitações, uma vez que foram poucos os ensaios em doentes com DAP, muitos foram pequenos e de curta duração (com um conseqüente baixo número de eventos cardiovasculares *major*), a definição de hemorragia *major* variou nos diversos ensaios e alguns foram realizados há mais de 10 anos (diagnóstico e tratamento da DAP alteraram-se, o que limita a aplicabilidade dos resultados).

Há necessidade de realizar estudos prospectivos maiores, envolvendo pacientes com DAP sob terapêutica com aspirina e outros anti-agregantes plaquetários de modo a chegar a conclusões quanto ao benefício clínico e eventuais riscos.

Abreviaturas: ECA - Ensaios Clínicos Aleatórios; IC - Intervalo de Confiança; RR - Risco Relativo.

Ana Paula Pinheiro
USF Viseu-Cidade