



## ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM DIABÉTICOS

Referência: Pignone, M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010 Jun 22; 121 (24): 2694-701 [acedido em 21/07/2010].

### Questão clínica

**Os doentes diabéticos beneficiam de medicação com aspirina para a prevenção primária de eventos cardiovasculares?**

### Resumo do estudo

O ácido acetilsalicílico (AAS) mostrou ser eficaz na redução da morbimortalidade em doentes de alto risco cardiovascular (RCV) com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou de acidente vascular cerebral (AVC), ou seja, na prevenção secundária de eventos cardiovasculares (ECV). Na ausência de antecedentes cardiovasculares, a eficácia é controversa. A *U.S. Preventive Services Taskforce* recomenda a toma de AAS para prevenção primária nos homens entre os 45-79 anos e mulheres entre os 55-79 anos, independentemente da existência de diabetes; a *American Diabetes Association* (ADA) e a *American Heart Association* (AHA) recomendavam a sua toma diária desde 2007, em diabéticos com elevado RCV. Contudo, a publicação de dois estudos dirigidos exclusivamente ao efeito do AAS em diabéticos veio questionar esta prática (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes* – JPAD – e *Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes* – POPADAD). Perante o peso da patologia cardiovascular nestes utentes e atendendo à evidência contraditória sobre a eficácia desta intervenção, a ADA, a AHA e o *American College of Cardiology Foundation* actualizaram as suas recomendações.

Os autores realizaram uma meta-análise de nove estudos que avaliavam os efeitos da aspirina na prevenção primária de ECV em doentes diabéticos. Os resultados estão em concordância com meta-análises prévias: parece haver uma redução de cerca de 10% do risco relativo de EAM e AVC em diabéticos relacionada com a toma de aspirina, sendo este valor proporcional ao RCV basal, mas a actual evidência não é conclusiva. Assim, apresentam-se as seguintes recomendações:

- Diabéticos com RCV aumentado (>10%) e baixo risco hemorrágico: aspirina para prevenção primária (75-162 mg/dia) em homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos com um ou mais factores de risco major (**ACCF/AHA Classe IIa, Nível de evidência B; ADA Nível de evidência C; LOE 4**);
- Diabéticos com RCV reduzido (<5%) e sem factores de risco major: aspirina não preconizada - risco hemorrágico > potencial benefício (**ACCF/AHA Classe III, Nível de evidência B; ADA, Nível de evidência C; LOE 4**);
- Diabéticos com RCV intermédio (5-10%), idades jovens com factores de risco major ou idades avançadas sem factores de risco: considerar a profilaxia com aspirina (75-162 mg/dia) até à existência de novos estudos (**ACCF/AHA Classe IIb, Nível de evidência C; ADA, Nível de evidência E; LOE 5**).

Outras medidas para a redução dos factores de risco deveriam ser incorporadas na análise do RCV para a decisão de introduzir AAS no regime terapêutico.

### Comentário

Os eventos cardiovasculares são a principal causa de morte nos doentes diabéticos.<sup>1,2,3</sup> A diminuição progressiva da taxa de mortalidade por ECV ajustada à idade não se verificou nos diabéticos, onde a taxa anual de eventos coronários se mantém em 7,3% (1,1% na população em geral).<sup>1</sup>

O estudo PREDICT demonstrou que o RCV dos diabéticos é variável, dependente dos níveis de HbA1c, duração da diabetes, idade, género, factores de risco CV, entre outros.<sup>4</sup> Assim, é prioritária a diminuição do RCV na prevenção de complicações, através duma abordagem multifacetada, com medidas não farmacológicas e farmacológicas, incluindo



terapêutica antiplaquetária.<sup>5</sup> A associação entre resistência à insulina e predisposição à trombose arterial deve-se à hiperactividade plaquetária característica dos diabéticos. Deste modo, compreende-se o potencial benefício dos antiagregantes plaquetários na prevenção primária de ECV. A escolha da aspirina parece adequada, tratando-se do fármaco mais bem estudado e mais económico.<sup>1,5</sup>

Contudo, a maioria dos estudos que demonstram o benefício do AAS como prevenção primária incluem amostras de doentes maioritariamente não diabéticos. Questiona-se a validade da extrapolação para estes doentes dos resultados obtidos.<sup>6</sup> Acresce o facto da evidência existente parecer demonstrar a menor eficácia do AAS na redução de ECV em diabéticos que em não diabéticos, especialmente naqueles com mau controlo metabólico.<sup>5</sup>

Ainda assim, a *International Diabetes Foundation* recomenda a terapêutica com AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos.<sup>6,7</sup> Apesar das últimas recomendações desta entidade datarem de 2005, estão em concordância com outras normas de orientação, nomeadamente as do *National Institute for Clinical Excellence*, que admitem a eficácia da aspirina em dose baixa, apesar de reconhecerem a existência de estudos onde este benefício não parece ser relevante e de considerarem os riscos inerentes a esta prática. Deste modo restringem a toma do fármaco a diabéticos com RCV aumentado.<sup>6</sup> Mais recentes são as recomendações da Associação Canadense de Diabetes (ACD), que em 2008 reforçaram que a prescrição de agentes antiplaquetários na prevenção primária de ECV deve ser ponderada individualmente, porque carece a evidência associada ao benefício e riscos da sua administração a longo prazo.<sup>5</sup> Em 2009 a ADA recomendava a administração de aspirina em baixa dosagem nos diabéticos com mais de 40 anos ou naqueles com factores de RCV acrescidos.<sup>3</sup>

A dose de AAS a ser administrada em doentes diabéticos é também controversa. A ACD aconselha a administração de baixas doses (75-325 mg/dia), tal como as presentes recomendações, para minorar efeitos adversos. Dado o risco hemorrágico ser dose-

-dependente, até surgirem estudos que demonstrem uma relação dose-resposta, deve-se optar pela administração de aspirina em baixa dose.<sup>8</sup>

Os dois estudos que em 2008 puseram em causa estas recomendações foram o JPAD e o POPADAD. Nenhum demonstrou o benefício do AAS na prevenção primária de ECV em diabéticos. No entanto, os resultados apresentados foram pouco precisos e tinham pouca significância estatística. O estudo JPAD baseou-se numa população asiática, à partida com baixo limiar de ECV, sendo questionável a validade da extrapolação dos resultados para populações com maior risco. O estudo POPADAD recrutou uma amostra com RCV mais elevado do que a média, na qual os indivíduos apresentavam índices tornozelo-braço alterados. Pode-se argumentar que ao recrutar uma população de diabéticos de alto risco já com doença aterosclerótica prévia, trata-se na verdade de um estudo de prevenção secundária. Acresce o facto do ensaio incidir sobre um número de doentes inferior ao inicialmente estabelecido como desejável. Apesar destes estudos não preconizarem o AAS para a prevenção primária de ECV em diabéticos, ao ser inconclusivos tornam necessária mais investigação nesta área para inferir sobre a eficácia e a segurança da aspirina neste contexto.<sup>3</sup>

É desejável que as decisões clínicas sejam baseadas em evidência robusta. O médico deve actuar de acordo com o seu discernimento clínico e apoiar-se em recomendações técnicas, não obstante a necessidade de actualizar o conhecimento individual e de criticar e validar o trabalho que realiza. À luz da actual evidência, não é possível dar uma resposta inequívoca quanto ao benefício do AAS na prevenção primária de ECV em diabéticos, nem quanto à sua administração.

A decisão de prescrever aspirina profilática em baixa dose terá de ser ponderada caso-a-caso, tendo em conta o risco considerável de EAM nos homens e de AVC nas mulheres diabéticas, sem nunca descurar o risco hemorrágico individual.

Ana Santos Ferreira  
USF Cova da Piedade  
ACES Almada

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 21; 40 (4): 652-61.
2. International Diabetes Association. Treatment of cardiovascular disease in diabetes [Internet]. Belgium, International Diabetes Association, 2005.. Disponível em: [http://www.cvd.idf.org/Reducing\\_the\\_Risks/index.html](http://www.cvd.idf.org/Reducing_the_Risks/index.html) [acedido em 23/07/2010].
3. Younis N, Williams S, Soran H. Aspirin therapy and primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009 Nov; 11 (11): 997-1000.
4. Budoff MJ. Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk). *Eur Heart J* 2008 Sep; 29 (18): 2193-4.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1): S1-S201.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
7. Woods RL, Tomkin AM, Nelson MR, Britt HC, Reid CM. Should aspirin be used for the primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes? *Med J Aust* 2009 Jun 1; 190 (11): 614-5.
8. LeFevre M. Review: current evidence shows no overall benefit of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2010 Apr 20; 152 (8): JC4-10.