

Efeitos da Aspirina para a Prevenção Primária em indivíduos com Diabetes Mellitus: o estudo ASCEND.

Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus.

Marjorie Desirée M. Mascarenhas, Gilson Soares Feitosa-Filho

Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia

N Engl J Med 2018; 379: 1529–39.¹

É bem estabelecido o benefício da utilização da aspirina como prevenção secundária de doenças cardiovasculares.² Porém, o uso da aspirina como prevenção primária de eventos cardiovasculares é controverso e vem sendo objeto de estudo para identificação do real benefício e potenciais riscos em sua administração.

Em agosto de 2018, foi publicado o estudo ASCEND (O Estudo de Eventos Cardiovasculares em Diabetes) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da aspirina (100mg/dia), em comparação a placebo, em pacientes diabéticos sem manifestação de doença cardiovascular.

O ASCEND foi um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, duplo-cego e placebo controlado. Foi conduzido pela Universidade de Oxford, e as análises foram realizadas de acordo com o princípio de intenção de tratar.

Foram incluídos neste estudo homens e mulheres com pelo menos 40 anos, portadores de Diabetes Mellitus (independentemente do tipo de Diabetes) e sem conhecimento de doença cardiovascular.

Foram excluídos aqueles pacientes com indicação clara de aspirina, contraindicação à aspirina e com condições clínicas significantes que poderiam limitar a adesão do regime em 05 anos.

Baseado numa taxa de eventos de 1,2-1,3% ao ano, o estudo foi desenhado com poder estatístico de 90% para detectar uma diferença de 15% entre os grupos de tratamento no risco de um evento vascular grave. O tempo de seguimento foi de 7,4 anos e a população do estudo foi de 15.480.

Desfecho primário de eficácia foi: IAM não fatal, AVC não fatal (excluindo hemorragia intracraniana), AIT e morte de qualquer causa vascular (excluindo hemorragia intracraniana). Desfecho primário de segurança: Hemorragia intracraniana, evento hemorrágico em olho, sangramento gastrointestinal e sangramento grave. Foram desfechos secundários: componentes individuais do desfecho

primário, câncer do trato gastrointestinal ou qualquer procedimento arterial de revascularização.

Durante o período de intervenção programado, o desfecho primário de eficácia ocorreu de forma significativamente menor nos participantes do grupo aspirina quando comparado ao grupo placebo (658 [8,5%] vs. 743 [9,6%]; Rate Ratio, 0,88; IC 95%, 0,79 a 0,97; P = 0,01), figura 1.

Em compensação, no grupo aspirina houve maior incidência de sangramento do tipo maior, em comparação com o grupo placebo, (314 participantes [4,1%] vs. 245 [3,2%]; 1,29; IC95%, 1,09 a 1,52; P = 0,003). O sangramento gastrointestinal foi o maior responsável pelo aumento da incidência de sangramento. Porém, quando se analisa a incidência de eventos hemorrágicos fatais percebe-se que ele foi semelhante entre o grupo aspirina e o grupo placebo.

O estudo também destaca que o uso de baixas doses de aspirina não resultou em menor risco de câncer do trato gastrointestinal ou outro tipo de câncer no seguimento médio de 7,4 anos.

Comentários

Por décadas, a aspirina vem sendo prescrita como prevenção primária de eventos cardiovasculares a despeito de evidências díspares quanto a seu real risco e benefício.²

O estudo ASCEND abordou desfechos de eficácia e também de segurança, trazendo o benefício líquido da medição. O resultado foi que 91 pacientes devem ser tratados para evitar um evento vascular sério, enquanto que a cada 112 tratados ocorre um evento de sangramento maior. A partir desses resultados, torna-se necessário destacar alguns pontos.

Os estudos anteriores responsáveis pela validação de aspirina como profilaxia primária para eventos cardiovasculares ocorreram em um cenário em que a taxa de tabagismo era elevada, o controle adequado da pressão arterial não era

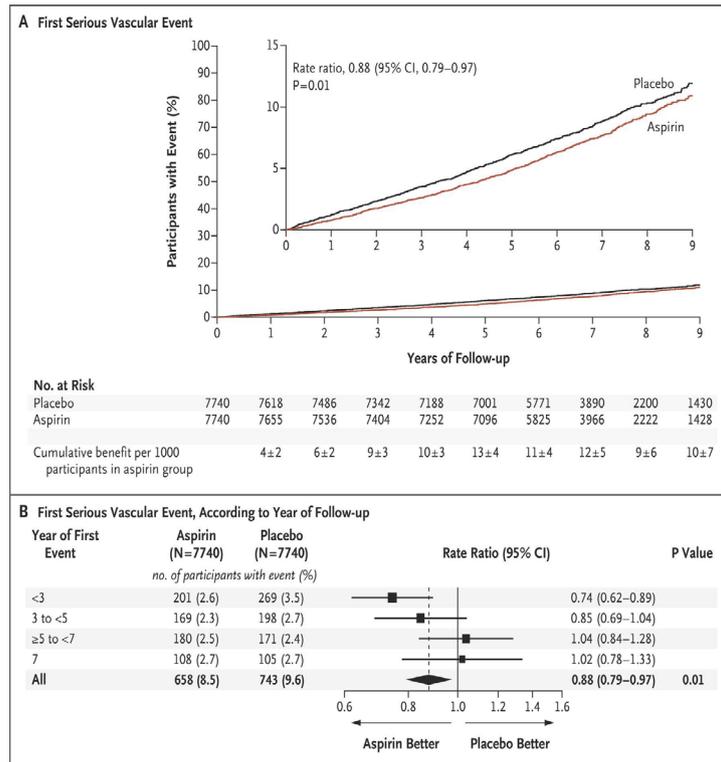


Figura 1. Primeiro evento vascular sério durante o seguimento.

rotineiro e a prescrição de hipolipemiantes potentes era raro. No estudo ASCEND, no entanto, não houve registro do controle adequado dos fatores de risco como: pressão arterial, diabetes e dislipidemia. Além disso, a maior parte da população era composta por IMC ≥ 30 (Obesidade grau I). Dessa forma, a falta desses dados gera o questionamento de que um possível controle desses fatores de risco durante o seguimento do estudo poderia ter ajudado na redução do risco cardiovascular encontrada.³ Além disso, cerca de 80% dos diabéticos estavam bem controlados no início do estudo tinham Hemoglobina glicada $< 8,0\text{g/dL}$ e um alto percentual de pacientes já usava estatina no início do estudo, nos levando a crer que as diferenças encontradas nos desfechos de eficácia poderiam ser ainda maiores caso se tratassem de diabéticos menos controlados.

Outro fator a ser destacado é que, durante o estudo, foi incorporado a variável Ataque Isquêmico Transitório (AIT) no desfecho composto de eficácia. A intenção desta alteração, juntamente com o aumento do tempo de seguimento e do tamanho amostral, foi aumentar o poder do estudo. O resultado foi de um aumento do risco absoluto de

sangramento maior, enquanto não houve diferença entre os grupos quanto a mortalidade cardiovascular.^{3,4,5}

Dos eventos de sangramento maior, destacou-se o sangramento gastrointestinal com 41,3% (sendo 63,3% oriundos do trato gastrointestinal superior). Porém, observa-se que apenas uma pequena parcela da população estava em uso dos inibidores de bomba de prótons (IBP), medicamento que sabidamente reduz a incidência de sangramentos do trato gastrointestinal superior, além da dispepsia induzida pela aspirina. Então, levanta-se a hipótese de uma possível redução das taxas de sangramento gastrointestinal com a administração conjunta de aspirina e IBPs. Além disso, não houve a informação no estudo sobre a presença de outros fatores de riscos que aumentam a taxa de sangramento gastrointestinal como: álcool, drogas e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).^{4,6,7}

Alguns estudos prévios mostraram o efeito da aspirina na redução do risco de câncer colorretal.⁸ Porém o estudo ASCEND não foi capaz de mostrar essa relação no tempo médio de 7,4 anos. Seguimento por mais tempo é necessário para avaliar o efeito sobre o câncer colorretal de forma confiável.⁴

Artigo Comentado

A partir dos resultados desse estudo (ASCEND) e de outros, como: ARRIVE⁹, ASPREE¹⁰ e meta-análises, foi divulgado pela AHA/ACC¹¹, em março/2019, novas recomendações que não colocam mais a aspirina como protagonista da prevenção primária de eventos cardiovasculares. As novas orientações são:

- > 70 anos: não é recomendado uso de baixa dose de aspirina como profilaxia primária de eventos cardiovasculares;

- Entre 40-70 anos: Considerar uso de baixa doses de aspirinas em indivíduos que não apresentem risco elevado de sangramento (recomendação IIb);

- Independentemente da idade: não usar aspirina em indivíduos com alto risco de sangramento

Assim, conclui-se que no cenário atual, a aspirina deve ser prescrita com cautela e em populações selecionadas, levando em consideração o risco de sangramento inerente de cada paciente.

Referências

1. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; **379**: 1529–39.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1849–60.
3. Ridker, P. M. (2018). *Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-statin Era?* *New England Journal of Medicine*, *379*(16), 1572–1574.
4. Raber, I., McCarthy, C. P., Vaduganathan, M., Bhatt, D. L., Wood, D. A., Cleland, J. G. F., ... McEvoy, J. W. (2019). The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *The Lancet*, *393*(10186), 2155–2167.
5. Christiansen, M., Grove, E., & Hvas, A.-M. (2019). Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*.
6. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017; **33**: 1027–35.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1319–30.
8. Refe: Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;**164**(12):836–845
9. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; **392**: 1036–46.
10. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; **379**: 1509–18.
11. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; March 17.