

# Prevenção Primária das Doenças Cardiovasculares na Diabetes: o Papel do Ácido Acetilsalicílico

R. Machado<sup>1</sup>

1 – Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto, EPE

## Resumo

**Introdução:** Os benefícios da utilização do ácido acetilsalicílico na prevenção cardiovascular têm sido amplamente demonstrados. No entanto, o seu papel na prevenção primária, em doentes diabéticos, mantém-se controverso.

**Objectivo:** Elaborar uma revisão baseada na evidência sobre o papel do ácido acetilsalicílico na prevenção primária cardiovascular na diabetes.

**Métodos:** Realizou-se uma pesquisa de artigos publicados na base de dados MEDLINE, usando os seguintes termos: “diabetes”, “aspirin”, “cardiovascular disease”, “antiplatelet agents”, “primary prevention” e uma consulta das normas de orientação clínica de diferentes sociedades científicas.

**Resultados:** Nos estudos clínicos realizados com doentes diabéticos não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos aspirina e placebo relativamente à ocorrência de eventos cardiovasculares. Porém, observou-se uma redução significativa de enfarte de miocárdio nos homens e do acidente vascular cerebral nas mulheres, em estudos de populações aparentemente saudáveis, em que os subgrupos dos diabéticos tiveram igualmente benefício.

**Conclusão:** Os estudos em doentes diabéticos não mostraram benefícios significativos na utilização do ácido acetilsalicílico na prevenção primária das doenças cardiovasculares. No entanto, a evidência científica disponível nesta área é limitada, sendo necessária a realização de estudos clínicos aleatorizados maiores e com mais tempo de seguimento. Estão em curso dois grandes ensaios clínicos, o *Aspirin and Simvastatin Combination of Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes* e *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*, que investigam o uso de 100mg de ácido acetilsalicílico em pacientes tratados com simvastatina e o uso de 100mg de ácido acetilsalicílico e/ou 1g de ácidos gordos ómega-3, respectivamente, na prevenção primária dos eventos cardiovasculares em diabéticos.

**Palavras-chave:** diabetes; ácido acetilsalicílico; doenças cardiovasculares; prevenção primária.

## Abstract

**Introduction:** The benefits of the use of acetylsalicylic acid in prevention of cardiovascular disease have been widely demonstrated. However, its role in primary prevention remains controversial in diabetic patients.

**Objective:** Add a review based on evidence on the role of acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients.

**Methods:** There was a research of published articles in the MEDLINE database using the following terms: "diabetes," "aspirin," "cardiovascular disease", "antiplatelet agents," "primary prevention" and a consult of the guidelines of various scientific societies.

**Results:** In the clinical studies with diabetics patients no statistically significant differences was showed between aspirin and placebo groups for the occurrence of cardiovascular events. However, there was a significant reduction in the myocardial infarction in men and stroke in women in apparently healthy population's studies, in which subgroups of diabetic patients had benefit too.

**Conclusion:** The studies with diabetics' patients show no significant benefits in the use of aspirin in primary prevention of cardiovascular diseases. . However, the available scientific evidence in this area is limited, so larger and longer follow-up randomized clinical trials are needed. There are two major ongoing clinical trials, *Aspirin and Simvastatin Combination of Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes* and *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*, to investigate the use of 100mg of aspirin in patients treated with simvastatin and the use of 100mg of aspirin and / or 1 g of omega-3 fatty acids, respectively, in primary prevention of cardiovascular events in diabetics.

**Keywords:** diabetes; aspirin; cardiovascular diseases; primary prevention.

---

### Endereço para correspondência:

Ricardo Hermínio Pereira Machado  
E-mail: ricardomachado15@gmail.com  
Tlm.: 919390885

## INTRODUÇÃO

Segundo os dados da *International Diabetes Federation* (IDF) existiam em 2007 cerca de 246 milhões de pessoas com diabetes prevendo para 2025 cerca de 380 milhões, o que representa um aumento global de 55%.

Em Portugal, as estimativas apontavam em 1995 cerca de 5.1%, em 2006 cerca de 6.5% e em 2025 previa-se cerca de 8.0%. No entanto, não existiam até agora números nacionais fidedignos, baseando-se as estatísticas oficiais em números do Inquérito Nacional de Saúde, realizado em 2006, com um valor de 6.5%, obtido por auto-referenciação.

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) através do Observatório Nacional de Diabetes, a Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP) e o Instituto de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina de Coimbra com o apoio da Direcção Geral da Saúde (DGS) desenvolveram um estudo nacional - PREVADIAB - com o objectivo de conhecer a prevalência da diabetes no nosso país.

A prevalência da diabetes verificada para a população portuguesa (entre os 20 e os 79 anos) foi de 11,7%, incluindo as pessoas com diagnóstico prévio e as pessoas com diabetes não diagnosticada. Tinham diagnóstico prévio de diabetes 6,6% das pessoas e 5,1 % desconheciam que tinham a doença. Existem diferenças significativas entre os homens (14,2%) e as mulheres (9,5%). Relativamente à Pré-Diabetes, anomalia da glicemia em jejum e diminuição da tolerância à glucose, foram verificados valores de 23,2%. Ou seja, mais de um terço da população, sofre de diabetes ou de pré-diabetes.

Este estudo decorreu entre Janeiro de 2008 e Janeiro de 2009 e foi apresentado publicamente no dia 24 de Março de 2009.

A Diabetes é uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida.

A Diabetes é, ainda, responsável por uma elevada frequência de consultas e de recurso aos serviços de urgência, assim como por um significativo número de internamentos hospitalares, muitas vezes prolongados, o que aumenta grandemente os gastos de saúde. Em 2007, nos

Estados Unidos, o custo total estimado com a diabetes foi de 174 mil milhões, 116 dos quais em despesas de saúde e os restantes 58 devido à redução da produtividade nacional.(1)

Tais factos colocam a Diabetes como um problema de Saúde Pública de elevada magnitude, sendo previsível que constitua uma das principais causas de morbilidade e incapacidade total ou parcial durante o século XXI.

Por outro lado, as doenças cardiovasculares (DVC) constituem a principal causa de morbilidade e mortalidade em Portugal. As complicações cardiovasculares são quase inevitáveis em indivíduos com diabetes. De facto, os indivíduos com diabetes apresentam 2 a 4 vezes maior risco de sofrer destas doenças do que os indivíduos sem diabetes.(2)(3)

Consequentemente, estima-se que 80% dos diabéticos morrerão devido a eventos cardiovasculares (CV).(4) Assim sendo, o tratamento dos factores de risco (FR) é essencial na redução dos encargos relacionados com as doenças cardiovasculares nesta população. Uma parte desse tratamento pode ser a utilização de antiagregantes plaquetários, nomeadamente, o ácido acetilsalicílico (AAS).

## MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa dos artigos publicados, nos últimos 25 anos, na base de dados MEDLINE, usando os seguintes termos: “diabetes”, “aspirin”, “cardiovascular disease”, “antiplatelet agents”, “primary prevention”, seleccionando os artigos referenciando estudos clínicos aleatorizados que reflectissem a temática do uso do ácido acetilsalicílico na prevenção primária das doenças cardiovasculares na diabetes. Foram, ainda, consultadas as orientações clínicas publicadas pelas diferentes sociedades científicas sobre o assunto.

## RESULTADOS

### ESTUDOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

O quadro I sintetiza as principais características dos estudos clínicos aleatorizados seleccionados.

Quadro I. Características dos ECR sobre a utilização do AAS na PP de DCV em diabéticos

	PHS	ETDRS	PPP	WHS	JPAD	POPADAD
Ano	1989	1992	2003	2005	2008	2008
Follow-up (anos)	5	5	3,6	10	4,37	6,7 (4,5 – 8,6)
Participantes	Homens saudáveis	Homens e mulheres diabéticos	Homens e mulheres com um ou mais FRCV	Mulheres saudáveis	Homens e mulheres diabéticos tipo 2	Homens e mulheres diabéticos tipo 1 e 2
População de diabéticos	441	3711	1031	1037	2539	1276
Homens/mulheres (%)	100/0	?	48,2/51,8	0/100	54,6/45,6	44,1/55,9
Idade (anos)	40-84	18-70	>50	≥45	30-85	≥40
Dose de AAS (mg/dia)	325	650	100	100 (dias alternados)	81 ou 100	100

ECR – estudos clínicos aleatorizados; AAS - ácido acetilsalicílico; PP – prevenção primária; DCV – doenças cardiovasculares; FRCV – fatores de risco cardiovascular; PHS - *Physician's Health Study*; ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; PPP - *Primary Prevention Project*; WHS - *Women's Health Study*; JPAD - *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial*; POPADAD - *Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial*; ? – informação indisponível

#### *Physician's Health Study (PHS)* (5)

No PHS, um estudo clínico aleatorizado, duplamente cego publicado em 1989, foram aleatorizados 22071 homens médicos americanos, aparentemente saudáveis, dos 40 aos 84 anos, para 325 mg de AAS (n=11037) ou placebo (11034), com um *follow-up* de 60,2 meses. Este estudo terminou antes do previsto, ao fim de cinco anos, após a constatação de uma redução estatisticamente significativa de 44% do risco do primeiro enfarto de miocárdio (EM) (RR=0,56; IC 95% 0,45 a 0,7; p<0,0001) e de 18% do risco de qualquer evento CV *major* (RR=0,82; IC 95% 0,70 a 0,96; p=0,01) entre os utilizadores de AAS. Os benefícios, com a utilização AAS, foram significativos para ambos os EM fatal e não fatal. Apesar da taxa de EM ter sido menor no

grupo do AAS, não houve redução significativa nem na mortalidade CV (RR=0,96; IC 95% 0,6 a 1,54; p=0,87) nem da total (RR=0,96; IC 95%, 0,8 a 1,14; p=0,64).

Neste estudo, os pacientes diabéticos tiveram maior benefício com o AAS relativamente aos não diabéticos, com uma redução do EM de 61% (RR=0,39; IC 95% 0,2 a 0,79). De notar que a proporção de pacientes com diabetes era apenas 2% (n=441).

#### *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* (6)

O ETDRS foi um ensaio clínico aleatorizado que decorreu entre 1980 e 1985 e envolveu 3711 indivíduos diabéticos entre os 18 e os 70 anos de idade, dos quais quase 50%

apresentava DCV. Os indivíduos foram distribuídos por 2 grupos, a um deles administraram 650 mg/d de AAS e ao outro um placebo. Houve uma redução não significativa da mortalidade total de 9% (RR=0.91; IC 99% 0.75 a 1.11) e do EM de 17% (RR=0.83; IC 99% 0.66 a 1.04). O AAS não mostrou redução estatisticamente significativa do risco de DCV, EM, AVC e mortalidade.

Neste estudo não se realizaram análises para os subgrupos de diabéticos com e sem DCV prévia.

#### *Primary Prevention Project (PPP) (7)*

O PPP, um ensaio clínico aleatorizado, foi realizado com o objectivo de avaliar o efeito da AAS e vitamina E na prevenção primária das DCV em pacientes diabéticos tipo 2. Entre 1994 e 1998, 1031 indivíduos diabéticos com idade superior a 50 anos, bem como 3753 indivíduos sem diabetes foram incluídos neste estudo. Um total de 519 indivíduos com diabetes recebeu 100 mg/dia de AAS enquanto que 512 não receberam esta terapêutica. Este estudo foi interrompido, prematuramente, após 3,7 anos para não diabéticos e 3,6 anos para diabéticos devido a questões éticas, uma vez que tinha sido demonstrado o benefício da aspirina na prevenção primária de DCV em outros ensaios clínicos.

Neste ponto do PPP, os indivíduos sem diabetes apresentaram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (RR=0,59; IC 95%, 0,37 a 0,94), enquanto nos indivíduos com diabetes tipo 2 foi observada uma redução não significativa de 10% (RR=0,90; IC 95% 0.50 a 1.62).

#### *Women's Health Study (WHS) (8)*

O WHS é um estudo clínico aleatorizado realizado para avaliar os riscos e benefícios de uma baixa dose de AAS e vitamina E, na prevenção primária da doença cardiovascular e do cancro. O ensaio foi concebido para avaliar a menor dose de AAS que teria um efeito cardioprotector, enquanto minimizava os efeitos secundários gastrointestinais através da utilização

de uma baixa dose (100mg), pela sua administração em dias alternados. Foram divididas, aleatoriamente, 39876 mulheres inicialmente saudáveis com idade igual ou superior aos 45 anos por 2 grupos. Um dos grupos recebeu 100 mg de AAS em dias alternados, enquanto o outro, um placebo, sendo monitorizados ao longo de 10 anos para um primeiro evento cardiovascular.

Durante o *follow-up*, 477 eventos CV foram confirmados no grupo do AAS em comparação com 522 no grupo placebo, para uma redução não significativa do risco com aspirina de 9% (RR= 0,91; IC 95%, 0,80 a 1,03; p=0,13). No que diz respeito a cada um dos *end points*, houve uma redução em 17% do risco de AVC no grupo aspirina quando comparado com o grupo placebo (RR=0,83; IC 95%, 0,69 a 0,99; p=0,04) e uma redução de 24% no risco de AVC isquémico (RR= 0,76; IC 95%, 0,63 a 0,93; p=0,009). Quando comparado com o grupo placebo, o grupo da aspirina não teve qualquer efeito significativo sobre o risco de EM fatal ou não fatal (RR=1,02; IC 95%, 0,84 a 1,25; p=0,83), nem na mortalidade cardiovascular (RR=0,95; IC 95% 0,74 a 1,22; p=0,68). Neste estudo, a percentagem de mulheres diabéticas era de, aproximadamente, 2,5% (1037).

Através da análise deste subgrupo de mulheres obtiveram-se resultados semelhantes aos do grupo global, com reduções significativas do AVC em 54% (RR=0.46; IC 95%, 0.25 a 0.85; p=0.01) e do AVC isquémico em 58% (RR=0.42; IC 95%, 0.22 a 0.82; p=0.001). Também neste subgrupo de mulheres diabéticas e à semelhança do grupo global, as diferenças relativamente ao EM (RR=1.48; IC 95%, 0.88 a 2.49; p=0.14) e aos eventos cardiovasculares *major* (RR=0.9; IC 95%, 0.63 a 1.29; p=0.57) não foram significativas.

#### *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial (9)*

O JPAD, um estudo clínico aleatorizado, realizado entre Dezembro de 2002 e Abril de 2008, em 163 instituições em todo o Japão, envolveu 2539 pacientes com diabetes tipo 2 sem história de doença aterosclerótica e que foram seguidos durante uma média de 4,37 anos. Os

doentes foram distribuídos aleatoriamente por 2 grupos, um deles recebeu uma baixa dose (81 ou 100mg/d) de AAS e o outro um placebo. Os *end points* primários referiam-se a eventos ateroscleróticos, incluindo a cardiopatia isquêmica fatal ou não fatal, o acidente vascular cerebral fatal ou não fatal e a doença arterial periférica, enquanto os *end points* secundários incluíam cada *end point* primário, a combinação de *end points* primários e, ainda, a mortalidade, independentemente, da causa.

Neste estudo ocorreram um total de 154 eventos ateroscleróticos, 68 dos quais no grupo com AAS e 86 no grupo placebo (RR=0,80; IC 95%, 0,58-1,10; p=0.16). O *end point* combinado de eventos coronários fatais e eventos cerebrovasculares fatais ocorreram em 1 paciente (AVC) no grupo com AAS e 10 pacientes (5 EM fatais e 5 AVC fatais) no grupo placebo (RR=0,10; IC 95%, 0,01-0,79; p=0.0037). Um total de 34 pacientes no grupo com AAS e 38 pacientes no grupo placebo faleceram (RR= 0,90; IC 95%, 0,57-1,14; p=0.67).

*Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial (10)*

O POPADAD tratou-se de um estudo clínico aleatorizado e duplamente cego. Nele participaram 1276 indivíduos com diabetes e idade superior ou igual a 40 e um índice de pressão tornozelo-braço menor ou igual a 0,99 e sem história prévia de DCV. Foram constituídos 4 grupos, sendo administrado um comprimido de 100 mg de AAS mais uma cápsula antioxidante contendo 200 mg  $\alpha$ -tocoferol, 100 mg de ácido ascórbico, 25 mg de cloridrato de piridoxina, 10 mg de sulfato de zinco, 10 mg nicotinamida, 9,4 mg lecitina e 0,8 mg de selenito de sódio (n = 320), comprimido de AAS mais cápsula de placebo (n = 318), comprimido de placebo mais cápsula de antioxidante (n = 320) ou comprimido de placebo mais cápsula de placebo (n = 318). Os *end points* estabelecidos para este estudo foram a morte por doença coronária ou AVC, EM ou AVC não fatais ou amputação devido a isquemia do membro. Não foi encontrada evidência de qualquer interação entre aspirina e antioxidantes (p=0.88). Em geral, ocorreram 116 dos 638

principais eventos nos grupos com AAS em comparação com 117 de 638 nos grupos sem AAS (RR 0,98; IC 95%, 0,76 a 1,26). Quarenta e três casos de morte por doença coronária ou AVC ocorreram nos grupos com AAS em comparação com 35 nos grupos sem AAS (6,7% vs 5,5%) (RR=1,23; IC 95%, 0,79 a 1,93).

NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

No quadro II estão descritas as recomendações das várias sociedades científicas para o uso de ácido acetilsalicílico na prevenção primária das doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos.

*American Heart Association (AHA) (11)*

A *American Heart Association*, em 1999, faz referência à utilização de 80 a 325 mg/dia de aspirina, se não contra-indicada, na prevenção primária cardiovascular em pacientes diabéticos de alto risco.

*Scottish Intecollegiate Guidelines Network (SIGN) (12)*

Segundo as recomendações da *Scottish Intecollegiate Guidelines Network* (2001), o uso de 75mg/dia de AAS deve ser considerado para todos os pacientes diabéticos com hipertensão controlada e cujo risco cardiovascular seja superior a 20% em 10 anos.

*Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease (13)*

Segundo a *Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease* (2003) existe evidência, em indivíduos assintomáticos de alto risco (por exemplo, diabéticos tipo 1 e 2 com microalbuminúria), de que a baixa dose de AAS pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Quadro II. Recomendações para o uso de AAS na prevenção primária das DCV na diabetes			
Sociedade Científica	Ano	Dose diária	Recomendação
<i>American Heart Association</i>	1999	80-325mg/dia	Pacientes diabéticos de alto risco
<i>Scottish Intecollegiate Guidelines Network</i>	2001	75mg/dia	Pacientes diabéticos com HTA controlada e risco cardiovascular >20% em 10 anos
<i>3rd JTF</i>	2003	Baixa dose	Pacientes assintomáticos com alto risco (ex.:diabéticos tipo 1 e 2 com microalbuminúria)
<i>New Zealand Guideline Group</i>	2003	75-150 mg / dia	Pacientes diabéticos com risco cardiovascular >15%, em 5 anos
<i>British Hypertension Society</i>	2004	75mg/dia	Pacientes diabéticos hipertensos com idade ≥ 50 anos, se TA <150/90 mmHg.
<i>Joint British Societies</i>	2005	75mg/dia	Diabéticos tipo 2 com > 50 anos de idade Diabéticos jovens com um dos seguintes critérios: (1) doença há mais de 10 anos; (2) a fazer tratamento para a hipertensão; (3) ou atingimento de órgãos-alvo (retinopatia ou nefropatia), e TA<150/90 mm Hg.
<i>American Heart Association/American Diabetes Association</i>	2007	75-162mg/dia	Pacientes diabéticos com >40 anos ou factores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria)
<i>ESC/EASD</i>	2007		Não existe recomendação
<i>National Institute for Clinical Excellence</i>	2008	75mg/dia	Pacientes diabéticos tipo 2 com ≥ 50 anos e TA<145/90 mmHg ou <50 anos com outros factores de risco cardiovascular (síndrome metabólico, história familiar de DCV, tabagismo, HTA, DCV prévia, microalbuminúria).
<i>Diabetes Australia</i>	2008	75-325 mg/dia	Todos os diabéticos
<i>Canadian Diabetes Association</i>	2008	baixa dose	Todos os diabéticos com elevado risco cardiovascular
<i>American Diabetes Association</i>	2009	75-162mg/dia	Pacientes diabéticos com >40 anos ou que apresentam factores de risco adicionais (história familiar de DCV, HTA, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria).

AAS – ácido acetilsalicílico; DCV – doenças cardiovasculares; HTA – hipertensão arterial; *3rd JTF* - *Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease*; *ESC/EASD* - *European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*.

*New Zealand Guideline Group (14)*

O *New Zealand Guideline Group* (2003) recomenda, na prevenção primária das doenças cardiovasculares, uma baixa dose de AAS (75-150 mg / dia) para os indivíduos diabéticos com um risco cardiovascular, a 5 anos, superior a 15%.

*British Hypertension Society (BHS) (15)*

A *British Hypertension Society* recomendou, em 2004, a terapêutica com AAS (75mg/dia) nos diabéticos hipertensos com idade igual ou superior a 50 anos e tensão arterial inferior a 150/90 mmHg.

*Joint British Societies (16)*

Do *Joint British Societies* fazem parte a *British Cardiac Society*, a *British Hypertension Society*, a *Diabetes UK*, a *HEART UK*, a *Primary Care Cardiovascular Society* e a *The Stroke Association*. Esta organização publicou, em 2005, orientações para a prevenção das doenças cardiovasculares na prática clínica que recomendam a utilização de 75mg de AAS em todos os diabéticos tipo 2 diabetes acima dos 50 anos de idade e, selectivamente, em pessoas mais jovens com um dos seguintes critérios: [1] doença há mais de 10 anos; [2] a fazer tratamento para a hipertensão; ou [3] atingimento de órgãos-alvo (retinopatia ou nefropatia), se tensão arterial inferior a 150/90 mm Hg, preferencialmente abaixo dos 130/80 mm Hg.

*American Heart Association (AHA)/ American Diabetes Association (ADA) (17)*

Estas duas associações publicaram, em 2007, orientações conjuntas relativamente à prevenção primária das doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes mellitus. No que diz respeito à terapêutica com AAS recomendam a sua utilização em baixas doses (75-162mg/dia) para indivíduos com risco cardiovascular aumentado, onde se incluem os indivíduos com

idade superior a 40 anos ou factores de risco adicionais (história familiar de doenças cardiovasculares, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria).

*European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) (18)*

Segundo as orientações da *European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*, publicadas em 2007, o ácido acetilsalicílico tem as mesmas indicações e podem ser usado nas mesmas dosagens em indivíduos com ou sem diabetes, numa estratégia de prevenção secundária. Por outro lado, não há referência ao uso de ácido acetilsalicílico na prevenção primária em doentes diabéticos.

*National Institute for Clinical Excellence (NICE) (19)*

O *National Institute for Clinical Excellence* recomendou, em 2008, uma dose de 75mg/dia de AAS em pacientes diabéticos tipo 2 com idade igual ou superior a 50 anos e pressão arterial inferior a 145/90 mmHg e em pacientes com idade inferior a 50 anos que tenham outros factores de risco cardiovascular (síndrome metabólico, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo, hipertensão, doença cardiovascular prévia, microalbuminúria).

*Diabetes Australia (20)*

A *Diabetes Australia* (2008) recomenda uma baixa dose (75-325 mg/dia) de AAS como estratégia de prevenção cardiovascular em todos os diabéticos.

*Canadian Diabetes Association (21)*

Segundo a *Canadian Diabetes Association* (2008), uma baixa dose de AAS é recomendada a todos os diabéticos com elevado risco cardiovascular.

*American Diabetes Association (ADA) (22)*

As orientações da *American Diabetes Association*, de 2009, preconizam a utilização de ácido acetilsalicílico (75-162 mg/d) como estratégia de prevenção primária em doentes diabéticos tipo 1 ou 2, com risco cardiovascular aumentado, incluindo aqueles que tem idade superior a 40 anos ou que apresentam factores de risco adicionais (história familiar de doenças cardiovasculares, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria).

## DISCUSSÃO

Ao longo dos últimos 25 anos, as publicações relativas ao papel do AAS na prevenção primária das doenças cardiovasculares foram escassas. Quando se restringe o tema ao estudo da população de diabéticos, a literatura é ainda mais insuficiente. Foram identificados 6 estudos clínicos aleatorizados sobre o tema, dos quais, apenas quatro foram dirigidos exclusivamente à população de pacientes diabéticos.

Dois dos estudos clínicos aleatorizados, o PHS (5) e o WHS (8), analisaram os efeitos de uma baixa dose de AAS na prevenção primária de doenças cardiovasculares, em homens e mulheres, respectivamente. Os resultados destes estudos, para a população de diabéticos, foram determinados através da análise deste subgrupo na população da amostra total. O PHS (5) revelou, após 5 anos de *follow-up*, uma redução significativa de 61% (RR=0,39; IC 95%, 0,2 a 0,79) do risco de EM entre os diabéticos utilizadores de AAS. O WHS (8) mostrou, após 10 anos, reduções significativas do AVC em 54% (RR=0.46; IC 95%, 0.25 a 0.85; p=0.01) e do AVC isquémico em 58% (RR=0.42; IC 95%, 0.22 a 0.82; p=0.01) das pacientes diabéticas tratadas com AAS. Por outro lado, as diferenças relativamente ao EM (RR=1.48; IC 95%, 0.88 a 2.49; p=0.14) e aos eventos CV major (RR=0.9; IC 95%, 0.63 a 1.29; p=0.57) não foram significativas entre os grupos de diabéticas.

No entanto, os resultados decorrentes destes estudos devem ser analisados com cautela,

uma vez que a população de pacientes diabéticos, era de 2% e 2,5%, respectivamente.

O ETDRS (6), estudo publicado em 1992, não demonstrou uma redução significativa do risco de DCV, EM, AVC e mortalidade nos pacientes diabéticos, pelo uso do AAS. A falta de adesão à terapêutica, ao longo do estudo, foi apresentada, pelos autores, como possível justificação para os dados obtidos. É de salientar que neste estudo quase 50% dos diabéticos apresentava DCV, pelo que as conclusões não devem ser consideradas, apenas, para a prevenção primária.

Na década seguinte são publicados os resultados do *Primary Prevention Project* (7). Estes resultados sugerem um menor efeito do AAS na prevenção primária das DCV em diabéticos tipo 2, quando comparados com indivíduos não diabéticos com factores de risco cardiovascular.

Recentemente foram publicados 2 estudos, o JPAD (9) e o POPADAD (10), que apresentam resultados semelhantes.

O primeiro mostrou não haver uma redução significativa dos eventos cardiovasculares em doentes diabéticos tipo 2 a fazer baixas doses de AAS. No entanto, foi encontrada uma redução significativa dos EM e AVC fatais para o grupo do AAS.

Os resultados do segundo direccionam-se no mesmo sentido, não trazendo evidência que apoie a utilização do AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares e mortalidade em diabéticos, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Curiosamente, a grande maioria das orientações clínicas publicadas, em todo o mundo, pelas sociedades científicas, concordam com a estratégia de utilização do AAS na prevenção primária das doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos. Salienta-se, no entanto, a posição da ESC/EASD que, apenas, faz referência a esta estratégia na prevenção secundária.

A falta de evidência convincente que suporte as recomendações das sociedades científicas talvez explique a subutilização da terapêutica com AAS na prevenção primária das DCV em pacientes diabéticos. (23) (24)



## CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica realizada mostrou que os estudos mais recentes não demonstram vantagens relativamente à utilização do ácido acetilsalicílico na prevenção primária das doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos, ao contrário do que é preconizado pelas orientações clínicas publicadas pela maioria das sociedades científicas. O JPAD (9) e o POPADAD (10) confirmam isso mesmo, pois não se demonstraram reduções significativas na ocorrência de eventos cardiovasculares entre os grupos do AAS e placebo. Estes estudos acrescentaram importantes dados relativamente a este assunto, no entanto, a evidência científica disponível nesta área é ainda limitada, sendo necessária a realização de estudos clínicos aleatorizados maiores e com maior tempo de seguimento.

O *Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D)* (25) e o *Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)* (26) são estudos clínicos, em curso, que poderão contribuir com informações adicionais nos próximos anos.

O objectivo do ACCEPT-D é avaliar a utilização de 100 mg /dia de AAS na prevenção de eventos cardiovasculares em diabéticos tratados com sinvastatina (dose inicial de 20 mg /dia) e sem doença cardiovascular prévia. Neste estudo são seleccionados indivíduos diabéticos (tipo 1 e 2) de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 50 anos e em tratamento com estatinas ou candidatos para iniciar o tratamento (LDL-colesterol  $\geq 100$  mg/dL persistente após 3 meses de dieta). Os participantes são distribuídos aleatoriamente para receber aspirina e sinvastatina ou sinvastatina isoladamente. Os end points serão a mortalidade cardiovascular, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e internamento para causas cardiovasculares (síndrome coronário aguda, acidente isquémico transitório e doença vascular periférica). Um total de 5170 indivíduos será avaliado durante 5 anos.

O ASCEND pretende determinar se 100mg/dia de AAS e /ou um suplemento de 1g/dia de cápsulas contendo 90% de ácidos gordos omega-3 (0.4g EPA, 0.3g DHA) apresentam

benefícios na prevenção primária de eventos cardiovasculares em indivíduos diabéticos. Pelo menos, 10000 indivíduos diabéticos e sem evidência clínica de doença cardiovascular serão distribuídos aleatoriamente para receber, diariamente, 100mg de AAs ou placebo e 1g de ácidos gordos ómega-3 ou placebo durante 5 anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association: Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 596-615.
2. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040–1042.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
4. Barrett-Connor E, Pyörälä K. Long-term complications: diabetes, coronary heart disease, stroke and lower extremity arterial disease. In: Ékoé J-M, Zimmet P, Williams R, editors. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001: 301–319.
5. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321 (3): 129-135.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: ETDRS report 14. *JAMA* 1992; 268:1292-1300.
7. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention

- Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3264–3272.
8. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-1304.
  9. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 (18): 2134-214.
  10. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R. 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; 337:1840.
  11. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
  12. Management of Diabetes: a national clinical guideline. Scottish Intecollegiate Guidelines Network (SIGN Publication No. 55) 2001. Disponível em <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf> [accedido em 14/03/2009].
  13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003 Sep; 24 (17): 1601-1610.
  14. New Zealand Guidelines Group. Evidence-based best practice guideline Management of Type 2 Diabetes; 2003. p. 1–143.
  15. Bryan Williams, Neil R Poulter, Morris J Brown, Mark Davis, Gordon T, McInnes, John F Potter. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; Vol. 328: 634-640.
  16. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005 Vol.9; Suppl. V.
  17. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus - A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114-126.
  18. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: the task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1):88-136.
  19. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, and Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *European Heart Journal* 2007; 28: 1925–1927.
  20. Diabetes Australia. Management in General Practice Guidelines for Type 2 Diabetes. 2008.
  21. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian journal of diabetes*. 2008; vol.32:suppl.1.
  22. American diabetes association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2009; Vol. 32, Suppl.1.
  23. Cull CA, Neil HAW and Holman RR. Changing aspirin use in patients with Type 2 diabetes in The UKPDS. *Diabetes UK. Diabetic medicine* 2004; 21: 1368-1371.
  24. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Javier Rejas-Gutiérrez J, Fernández-de-Bobadilla J, Frías-Garrido X and Ruiz-Riera R. Use of aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in an ambulatory care setting in Spain. *BMC Family Practice* 2007; 8:60.
  25. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A; ACCEPT-D Study Group: Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 28:21.

26. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes [article online]. Disponível em <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/> [acedido em 06/05/2009].

### **Agradecimentos**

Dra. Helena Cardoso, Assistente Graduada de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto.