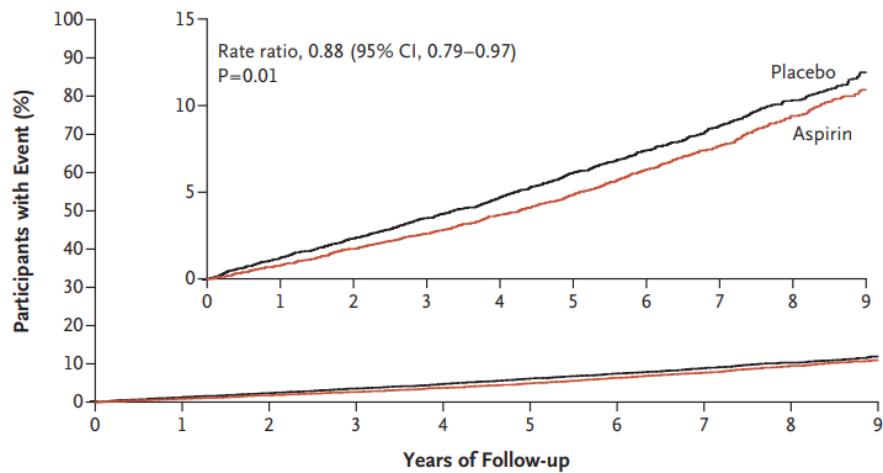


Tópico Avaliado Criticamente (TAC)

<p>Título: Efeitos da aspirina para prevenção primária em pessoas com Diabetes Mellitus. (ASCEND, 2018)</p>																																																															
<p>Cenário Clínico:</p>																																																															
<p>Pergunta Clínica/PICO: P= paciente portador de Diabetes Mellitus I= uso de aspirina C= uso de placebo O= profilaxia primária de eventos cardiovasculares críticos, como IAM e AVC T= sangramentos S= revisão sistemática com metanálise; ensaio clínico randomizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em pacientes portadores de diabetes mellitus, há benefício na profilaxia primária de eventos cardiovasculares críticos com aspirina, comparado com placebo? 																																																															
<p>Estratégia de Busca: <u>Medline/Pubmed</u> “aspirin and primary prevention and diabetes” Resultado Medline: 568 estudos: 72 revisões sistemáticas e 96 ensaios clínicos (data: 22 abril/2017) <u>Biblioteca Cochrane</u> “aspirin and primary prevention and diabetes” Resultado: 204 ensaios clínicos; 0 revisões sistemáticas. (data: 09/09/18)</p>																																																															
<p>Resultado da Pesquisa:</p>																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #f2f2f2;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">Characteristic</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Aspirin Group (N = 7740)</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Placebo Group (N = 7740)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Age</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Mean — yr</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">63.2±9.2</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">63.3±9.2</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Distribution — no. (%)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><60 yr</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2795 (36.1)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2795 (36.1)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">60 to <70 yr</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3123 (40.3)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3124 (40.4)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">≥70 yr</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1822 (23.5)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1821 (23.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Male sex — no. (%)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">White race — no. (%)†</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">7467 (96.5)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">7468 (96.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Body-mass index‡</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Mean</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">30.8±6.2</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">30.6±6.3</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Distribution — no. (%)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><25</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1080 (14.0)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1169 (15.1)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">25 to <30</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2753 (35.6)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2776 (35.9)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">≥30</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3665 (47.4)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3536 (45.7)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Unknown</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">242 (3.1)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">259 (3.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Smoking status — no. (%)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Current smoker</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">639 (8.3)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">640 (8.3)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Former smoker</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3526 (45.6)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3525 (45.5)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Never smoked</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3489 (45.1)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3488 (45.1)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Unknown</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">86 (1.1)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">87 (1.1)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Aspirin Group (N = 7740)	Placebo Group (N = 7740)	Age			Mean — yr	63.2±9.2	63.3±9.2	Distribution — no. (%)			<60 yr	2795 (36.1)	2795 (36.1)	60 to <70 yr	3123 (40.3)	3124 (40.4)	≥70 yr	1822 (23.5)	1821 (23.5)	Male sex — no. (%)			White race — no. (%)†	7467 (96.5)	7468 (96.5)	Body-mass index‡			Mean	30.8±6.2	30.6±6.3	Distribution — no. (%)			<25	1080 (14.0)	1169 (15.1)	25 to <30	2753 (35.6)	2776 (35.9)	≥30	3665 (47.4)	3536 (45.7)	Unknown	242 (3.1)	259 (3.3)	Smoking status — no. (%)			Current smoker	639 (8.3)	640 (8.3)	Former smoker	3526 (45.6)	3525 (45.5)	Never smoked	3489 (45.1)	3488 (45.1)	Unknown	86 (1.1)	87 (1.1)
Characteristic	Aspirin Group (N = 7740)	Placebo Group (N = 7740)																																																													
Age																																																															
Mean — yr	63.2±9.2	63.3±9.2																																																													
Distribution — no. (%)																																																															
<60 yr	2795 (36.1)	2795 (36.1)																																																													
60 to <70 yr	3123 (40.3)	3124 (40.4)																																																													
≥70 yr	1822 (23.5)	1821 (23.5)																																																													
Male sex — no. (%)																																																															
White race — no. (%)†	7467 (96.5)	7468 (96.5)																																																													
Body-mass index‡																																																															
Mean	30.8±6.2	30.6±6.3																																																													
Distribution — no. (%)																																																															
<25	1080 (14.0)	1169 (15.1)																																																													
25 to <30	2753 (35.6)	2776 (35.9)																																																													
≥30	3665 (47.4)	3536 (45.7)																																																													
Unknown	242 (3.1)	259 (3.3)																																																													
Smoking status — no. (%)																																																															
Current smoker	639 (8.3)	640 (8.3)																																																													
Former smoker	3526 (45.6)	3525 (45.5)																																																													
Never smoked	3489 (45.1)	3488 (45.1)																																																													
Unknown	86 (1.1)	87 (1.1)																																																													

Participant-reported hypertension — no. (%)	4766 (61.6)	4767 (61.6)
Aspirin use before screening — no. (%)	2740 (35.4)	2768 (35.8)
Statin use — no. (%)	5854 (75.6)	5799 (74.9)
Type 2 diabetes — no. (%)§	7282 (94.1)	7287 (94.1)
Duration of diabetes		
Median (interquartile range) — yr	7 (3–13)	7 (3–13)
Distribution — no. (%)		
<9 yr	4337 (56.0)	4322 (55.8)
≥9 yr	2976 (38.4)	2989 (38.6)
Unknown	427 (5.5)	429 (5.5)
Systolic blood pressure		
Mean — mm Hg	136.1±15.2	136.2±15.3
Distribution — no. (%)		
<130 mm Hg	1694 (21.9)	1700 (22.0)
≥130 to <140 mm Hg	1550 (20.0)	1541 (19.9)
≥140 mm Hg	2263 (29.2)	2292 (29.6)
Unknown	2233 (28.9)	2207 (28.5)
Vascular risk score — no. (%)¶		
Low	3128 (40.4)	3136 (40.5)
Moderate	3294 (42.6)	3254 (42.0)
High	1318 (17.0)	1350 (17.4)

A First Serious Vascular Event



No. at Risk

Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirin	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428

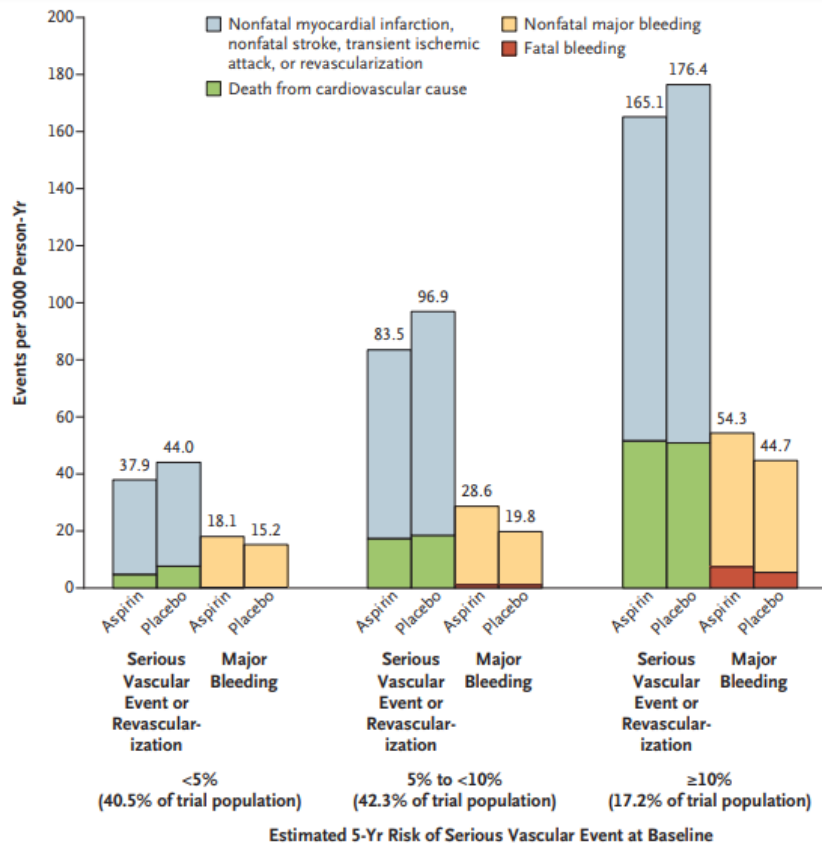
Cumulative benefit per 1000 participants in aspirin group		4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7
---	--	-----	-----	-----	------	------	------	------	-----	------

B First Serious Vascular Event, According to Year of Follow-up

Year of First Event	Aspirin (N=7740) no. of participants with event (%)	Placebo (N=7740) no. of participants with event (%)	Rate Ratio (95% CI)	P Value
<3	201 (2.6)	269 (3.5)	0.74 (0.62–0.89)	
3 to <5	169 (2.3)	198 (2.7)	0.85 (0.69–1.04)	
≥5 to <7	180 (2.5)	171 (2.4)	1.04 (0.84–1.28)	
7	108 (2.7)	105 (2.7)	1.02 (0.78–1.33)	
All	658 (8.5)	743 (9.6)	0.88 (0.79–0.97)	0.01

0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6
← Aspirin Better Placebo Better →

Type of Event	Aspirin (N=7740) no. of participants with event (%)	Placebo (N=7740) no. of participants with event (%)	Rate Ratio (95% CI)	P Value
Vascular Outcomes				
Nonfatal myocardial infarction	191 (2.5)	195 (2.5)	0.98 (0.80–1.19)	
Nonfatal presumed ischemic stroke	202 (2.6)	229 (3.0)	0.88 (0.73–1.06)	
Vascular death excluding intracranial hemorrhage	197 (2.5)	217 (2.8)	0.91 (0.75–1.10)	
Any serious vascular event excluding TIA	542 (7.0)	587 (7.6)	0.92 (0.82–1.03)	
TIA	168 (2.2)	197 (2.5)	0.85 (0.69–1.04)	
Any serious vascular event including TIA	658 (8.5)	743 (9.6)	0.88 (0.79–0.97)	0.01
Any arterial revascularization	340 (4.4)	384 (5.0)	0.88 (0.76–1.02)	
Any serious vascular event or revascularization	833 (10.8)	936 (12.1)	0.88 (0.80–0.97)	
Major Bleeding				
Intracranial hemorrhage	55 (0.7)	45 (0.6)	1.22 (0.82–1.81)	
Sight-threatening bleeding in eye	57 (0.7)	64 (0.8)	0.89 (0.62–1.27)	
Serious gastrointestinal bleeding	137 (1.8)	101 (1.3)	1.36 (1.05–1.75)	
Other major bleeding	74 (1.0)	43 (0.6)	1.70 (1.18–2.44)	
Any major bleeding	314 (4.1)	245 (3.2)	1.29 (1.09–1.52)	0.003



No. of Events per 5000 Person-Yr in Aspirin Group			
Serious vascular events avoided	5.7±3.7	11.2±5.4	4.9±12.9
Serious vascular events or revascularizations avoided	6.1±4.2	13.4±6.3	11.3±14.3
Major bleeding caused	2.8±2.6	8.9±3.2	9.6±7.5

Sumário da Evidência:

A randomização da população foi adequada, revelando grupos semelhantes, inclusive com análise de cointervenções; com um seguimento longo o suficiente para revelar resultados com magnitude importante, com acompanhamento através de questionários enviados semestralmente aos participantes do estudo. As perdas foram semelhantes entre os grupos, com análise por intenção de tratar. Do ponto de vista do conflito de interesse, deve-se chamar atenção para o patrocínio pela Bayer, empresa

alemã produtora da aspirina.

Os desfechos propostos em protocolo avaliavam apenas IAM e AVCi, porém no decorrer do estudo foi incluído para análise o AIT, um desfecho não-crítico e de importância distinta dos demais, para garantir na análise por desfecho combinado um resultado preciso e de maior magnitude. Na análise, excluindo o AIT, observa-se uma magnitude de 0,92 no estudo, porém impreciso, com intervalo de confiança se estendendo de 0,82 a 1,03. Já sob avaliação do risco de sangramentos, descritos como importante aqueles que levam risco à vida, com necessidade de transfusão e hospitalização, observa-se um risco aumentado de 29%, com intervalo de confiança variando entre 1,09 e 1,52.

Aplicabilidade:

O AAS é uma droga de fácil acesso, disponível nas unidades básicas de saúde gratuitamente, tornando viável a intervenção; deve-se, entretanto, individualizar as escolhas de cada paciente, ponderando sempre o risco de sangramentos diante da profilaxia primária.

Conclusão Clínica:

A evidência clínica que suporta a profilaxia primária com AAS em pacientes diabéticos é de baixa qualidade, por utilizar na análise de desfecho combinado um evento não proposto no protocolo, não-crítico e de menor importância para o paciente, para tornar o resultado preciso; além de elevar consideravelmente o risco de sangramentos maiores.

Referências:

Bowman L, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus (ASCEND). N Engl J Med.2018 Aug 26.

Avaliador:

Yally Pessoa Nascimento

Data: 11/09/2018

Validade: __/__/__