

Medicina Baseada em Evidências

DIABETES MELLITUS : USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

Descrição do método de coleta de evidências

Revisão bibliográfica de artigos científicos, recomendações e consensos de especialistas.

Graus de recomendação e força de evidência

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos

Caracterizar o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos; caracterizar o uso do AAS na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos; sistematizar, sob o ponto de vista de aplicação prática, a utilidade do AAS no manuseio do risco cardiovascular do paciente com diabetes mellitus.

Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

Diabetes mellitus é associado com grande aumento da prevalência de doença arterial coronariana. As complicações cardiocirculatórias representam a maior causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes, sendo o risco de mortalidade por doença cardiovascular três vezes maior em homens diabéticos sem outros fatores de risco¹(B).

Plaquetas de homens e mulheres com diabetes são frequentemente hipersensíveis *in vitro* a agentes agregantes plaquetários²(D). Com a lesão endotelial, causada principalmente pelo mau controle glicêmico e dislipidemia, existem alterações na coagulação do diabético como aumento dos fatores VII e VIII, Von Willebrand, fibrinogênio, PAI-1, maior agregação e adesividade plaquetária. O AAS inibe irreversivelmente a via da ciclooxigenase do metabolismo do ácido aracônico, bloqueando a síntese do tromboxane, resultando na inibição da agregação plaquetária. Em altas doses (> 325 mg/dia), o AAS pode apresentar um efeito paradoxal, porque ele também inibe a síntese da prostaciclina nas células endoteliais e plaquetas, que pode favorecer a formação de trombos. Isto é importante

para pacientes diabéticos, porque os níveis de prostaciclina são reduzidos.

Meta-análises, prévias, de estudos randomizados têm mostrado que a terapia antiplaquetária previne sérios eventos vasculares, oclusão arterial e tromboembolismo venoso³(A).

Um paciente diabético que nunca teve eventos cardiovasculares se beneficia com o uso de AAS (prevenção primária)?

Diabetes mellitus está associado com o risco de doença coronariana fatal, que é tão alto quanto o risco de pacientes infartados sem diabetes⁴(B). Ainda não há um estudo sistemático que demonstre se a terapia profilática do AAS reduz o risco de evento coronariano em pacientes com diabetes. No Physicians Health Study, AAS reduziu o risco de IAM em pacientes com diabetes (RR=0,39) durante cinco anos de seguimento e nenhuma interação com o tratamento do diabetes foi notada⁵(A).

No Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, um estudo randomizado envolvendo 3.711 pacientes, com diabetes e retinopatia, o infarto do miocárdio tendeu a ser menos frequente em sujeitos que usaram 650 mg de AAS por dia quando comparados aos que receberam placebo⁶(A). AAS não ofereceu nenhum efeito na progressão da doença ocular⁶(A). Nesse estudo, 48% dos pacientes tinham apresentado algum evento cardiovascular, sendo considerado então um estudo misto de prevenção primária e secundária.

O Primary Prevention Project avaliou o uso de AAS 100 mg ao dia em indivíduos com hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e história familiar de IAM prematuro, demonstrando uma significativa frequência menor de morte e eventos cardiovasculares nos pacientes não diabéticos. No subgrupo dos diabéticos, não houve melhora⁷(A).

O HOT (Hypertension Optimal Treatment) avaliou pacientes de prevenção primária, porém de alto risco para evento cardiovascular. O uso do AAS (75 mg/dia) resultou em redução de eventos cardiovasculares e em infarto do miocárdio em cerca de 15% a 36%, respectivamente⁸(A).

Com base em todos esses estudos, recomenda-se o uso de AAS como estratégia de prevenção primária em pacientes diabéticos classificados como tendo alto risco para evento cardiovascular, ou seja, aqueles que apresentam história familiar de doença arterial coronariana, tabagismo, hipertensão, peso maior que 120% do ideal, albuminúria e/ou colesterol total maior que 200 mg/dl.

Qual é o benefício que o uso do AAS pode trazer para um paciente diabético que já apresentou algum evento cardiovascular (prevenção secundária)?

Duas grandes meta-análises de estudos de prevenção secundária têm concluído que o AAS protege os pacientes com

alto risco de eventos, entre eles diabéticos^{3,9}(A). Uma dessas meta-análises avaliou mais de 287 estudos de prevenção secundária envolvendo 212.000 pacientes com doença vascular aguda ou outras condições que aumentam o risco de oclusão vascular³(A). Embora a incidência de eventos cardiovasculares seja maior em pacientes com diabetes mellitus, o benefício da terapia antiplaquetária em diabéticos e não diabéticos foi comparável: 42 eventos vasculares foram prevenidos para cada 1.000 pacientes diabéticos e 35 eventos para cada 1.000 não diabéticos. Há uma tendência a uma maior proteção com doses entre 75 e 162 mg/dia⁹(A).

Qual é a menor dose eficaz de AAS?

Em estudos de prevenção primária, a dose de AAS usada variou de 75 a 500 mg uma vez ao dia. Não há estudo de prevenção primária que compare várias doses diferentes. Dose baixa de AAS como 100 a 75 mg ao dia tem sido sugerida como mais efetiva que altas doses, pois inibe menos a prostaciclina e causa menos toxicidade gastrointestinal³(A). Estudos totalizando 3.570 pacientes em uso de AAS compararam doses menores que 75mg/dia ou maiores que 75mg/dia; não houve diferença significativa entre os diversos regimes³(A). Contudo, doses menores que 75 mg/dia não são disponíveis comercialmente, sendo pouco utilizadas.

É seguro tomar AAS?

O maior risco da terapia com AAS é a lesão da mucosa gástrica e hemorragia digestiva alta. O AAS aumenta o risco relativo de sangramento gastrointestinal. As apresentações entéricas não parecem diminuir esse risco¹⁰(A). É importante reconhecer que não há um aumento no risco de sangramento retiniano e vítreo em terapia com AAS⁶(A). Devemos lembrar que pacientes com alergia ao AAS, com tendência a sangramentos, em terapia anticoagulante, com sangramento gastrointestinal recente e/ou com doença hepática ativa não são

bons candidatos para o uso do AAS. Além disso, pacientes com menos de 21 anos têm risco maior para síndrome de Reye¹¹(C).

O texto completo da diretriz "Diabetes mellitus: uso de ácido acetilsalicílico (AAS)" está disponível nos sites: www.projetodiretrizes.org.br e www.amb.org.br.

JOSIVAN GOMES DE LIMA, LUCIANA TEIXEIRA DE GÓIS, LÚCIA HELENA COELHO NÓBREGA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

Referências

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-44.
2. Colwell JA, American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1):S72-3.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä 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; 339:229-34.
5. Physician's health study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1825-8.
6. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992; 268:1292-300.
7. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, et al. 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; 26:3264-72.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
9. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet trialists' collaboration. *BMJ* 1994; 308:81-106.
10. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563-71.
11. Thabet F, Durand P, Chevret L, Fabre M, Debray D, Brivet M, et al. Severe Reye syndrome: report of 14 cases managed in a pediatric intensive care unit over 11 years. *Arch Pediatr* 2002; 9:581-6.