

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Medicina

**ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO.**

VI COMUSC

CATEGORIA: CLÍNICO

Carlo Augusto Cicchetto¹

Carla Rayssa Cristofolo Arruda¹,

Gabriel Estefani Meira¹,

Henrique Afonso Ramos¹

Thiago Andrade de Macêdo²

¹ Discente do Centro Universitário São Camilo.

² Docente do Centro Universitário São Camilo

Primeiro autor: augusto.carlo94@gmail.com; (11)99491-1227

Praça Santo Atanásio 192 - Anália Franco, São Paulo.

São Paulo / 2018

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Medicina

**ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO.**

VI COMUSC

CATEGORIA: CLÍNICO

DESCRITORES: Aspirina; prevenção primária; doença cardiovascular.

ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O uso de aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares ainda permanece controverso, principalmente quando se considera o aumento do risco de sangramento extracraniano, sobretudo gastrointestinal, associados ao seu uso. Em prevenção secundária, entretanto, o benefício da aspirina está bem estabelecido.

OBJETIVO: Revisar o benefício da utilização de aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares em diabéticos.

METODOLOGIA: Revisão de artigos relevantes disponíveis no PubMed, utilizando-se como descritores “aspirin” AND “primary prevention of cardiovascular disease” AND “diabetes”. A escolha dos artigos não foi sistemática e foram escolhidos aqueles com melhor aplicação na prática clínica, principalmente em pacientes com diabetes mellitus (DM).

RESULTADOS: Quando se considera o uso de aspirina na prevenção primária, são argumentos desfavoráveis ao uso: poucos dados estatísticos que demonstrem benefício de proteção cardiovascular em pacientes com DM, além do aumento de risco de sangramento. Pacientes com elevado risco de eventos cardiovasculares utilizam outras medidas preventivas (estatina, anti-hipertensivos, cessação de tabagismo e outras medidas), o que pode tornar menos impactante o benefício de uso diário de aspirina em prevenção primária. Dentre os argumentos favoráveis ao uso: baixas doses de aspirina em pacientes sem DM podem ser associadas a menores riscos de eventos isquêmicos. O estudo Japonês Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes pretendeu avaliar a eficácia da aspirina na prevenção primária e incluiu 2.567 pacientes sem antecedente de evento cardiovascular. Não foi demonstrada redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DM e sangramento gastrointestinal ocorreu com maior frequência no grupo aspirina. Os guidelines atualmente apresentam divergências de recomendação: a) a European Society of Cardiology não recomenda o uso de aspirina em pacientes com DM sem evento cardiovascular prévio; b) a American Diabetes Association (ADA), por sua vez, recomenda uma abordagem baseada no risco de novos eventos cardiovasculares, indicando aspirina quando o risco cardiovascular é maior que 10%; c) a American Heart Association/American College of Cardiology apresentam recomendações semelhantes à ADA.

CONCLUSÃO: Os resultados dos estudos analisados não demonstraram benefício da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM sem doença cardiovascular aterosclerótica.

ASPIRINA NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO.

1. INTRODUÇÃO

Joseph Buchner, um professor de farmácia da Universidade de Munique - Alemanha , em 1828, refinou o salgueiro em cristais e rotulou como “salicina”. Cerca de 70 anos depois, a substância extraída da casca da salgueira foi registrada como “aspirina”. Em 1904, já era encontrada em embalagens no formato de comprimidos. Na atualidade, cerca de 50 milhões de pessoas usam o ácido acetil salicílico (AAS) regularmente para a prevenção de doença cardiovascular (1).

A aspirina bloqueia irreversivelmente a ciclooxigenase (COX). A COX é uma glicoproteína dimérica integral da membrana, encontrada precominantemente no retículo sarcoplasmático, que se apresenta nas isoformas 1, 2 e 3. O AAS bloqueia irreversivelmente a COX através da acetilação do grupo Serina (Serina-529 na COX 1 e Serina-519 na COX 2), impedindo que o ácido aracdônico alcance seu sitio de ativação (1). Esse processo resulta na inibição do Tromboxano A2 (TX-A2) e da Prostaciclina (PGI2). Baixas doses do medicamento são capazes de inativar a COX 1, em contrapartida, a COX 2 exige doses elevadas para sua inativação (2).

Por meio da via do TX-A2, a aspirina inibe a ativação e a agregação plaquetária, componentes fundamentais na formação de trombo. A inativação da COX 1, por longo período, aumenta o risco de sangramento digestivo alto por dois motivos: impede a agregação plaquetária (mediada por TX-A2) e diminui a citoproteção gástrica (mediada por PGI2) (2).

O benefício do AAS na a prevenção secundária de doenças cardiovasculares está bem estabelecido. O estudo ISIS2 (Second International Study of Infart Survival) foi uma importante evidência do benefício d da administração do AAS em pacientes que utilizaram fibrinolítico (estreptoquinase) para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, reduzindo a incidência de reinfarto e acidente cerebrovascular, sem aumento nas taxas de

sangramento cerebral O estudo funcionou como base para a American Heart Association e para o American College of Cardiology recomendarem o uso aspirina para os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Essas observações também levaram o FDA (Food and Drug Administration) a aprovar a utilização da medicação no tratamento e prevenção do IAM (1). Outro importante estudo foi o Antithrombotic Trialists Trial (ATT), desenvolvido em 2009, que confirmou o benefício da aspirina na prevenção secundária de doenças vasculares oclusivas (1).

Em relação à prevenção primária, existem 6 grandes estudos randomizados que analisam a eficácia da medicação. O Physician's Health Study, em 1988, foi o primeiro grande trabalho que avaliou a ação da aspirina para prevenção primária de eventos cardiovasculares (3). Envolveu 22 mil mulheres que fizeram uso de aspirina (325 mg) diariamente e, após 5 anos, mostrou redução de 44% no risco do primeiro infarto nessas pacientes.

Em 2002, Antithrombotic Trialists' Collaboration publicou uma metanálise que englobava 195 trials randomizados. O uso de aspirina reduziu o risco de IAM não fatal, AVC não fatal e mortalidade cardiovascular. O estudo mostrou vantagens do uso da aspirina com menor risco de sangramento extracraniano (4). Nesse mesmo ano, a United States Preventive Services Task Force (USPSTF) recomendou o uso de aspirina em pacientes adultos com risco de doença coronariana (5).

Contudo em 2009, Collins et al. (6), questionaram a maneira como foi realizada a análise do USPSTF, alegando falta de comparação dos riscos e benefícios da administração do AAS. Os autores afirmaram que, em uma análise individual pormenorizada, os participantes apresentaram aumento expressivo do risco de sangramento extracraniano e gastrointestinal. Além disso, não foi significativa a proteção da aspirina em pacientes com baixo ou moderado risco cardiovascular. A redução absoluta de eventos vasculares graves teve resultado modesto e sem efeito sobre a morte vascular ou a mortalidade geral em comparação com os controles na prevenção primária. Sendo assim, os autores concluíram que a maioria dos pacientes dos primeiros estudos apresentavam baixo risco de doença oclusiva, tornando o valor da aspirina incerto. O uso de aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares ainda permanece

controverso, principalmente quando se considera o aumento do risco de sangramento extracraniano e, sobretudo, gastrointestinal.

O diabetes mellitus (DM), uma doença muito prevalente no Brasil, está associada com elevado risco de doenças cardiovasculares. A resistência à insulina, a lipotoxicidade, a disfunção plaquetária relacionadas ao DM contribuem com o aumento do risco cardiovascular, incluindo o desenvolvimento de doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico. Pacientes diabéticos apresentam risco entre 3 e 4 vezes maior de desenvolver doença cardiovascular quando comparados aos indivíduos saudáveis (2).

Diante do impacto das doenças cardiovasculares em nível populacional, com destaque para a população de pacientes diabéticos, essa revisão pretende buscar evidências de benefício do uso da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos nesse grupo.

2. OBJETIVO

Revisar evidências publicadas sobre o benefício de Aspirina na prevenção primária de eventos isquêmicos cardiovasculares, com destaque para a população de pacientes diabéticos.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de artigos relevantes disponíveis no PubMed/MEDLINE, utilizando-se como descritores “aspirin” AND “primary prevention of cardiovascular disease” AND “diabetes”. A escolha dos artigos não foi sistemática e foram escolhidos aqueles com melhor aplicação na prática clínica, principalmente em pacientes com diabetes mellitus.

4. RESULTADOS (REVISÃO DA LITERATURA)

As plaquetas em um paciente com DM estão hiperativas, com aumento de adesão, ativação e agregação quando comparado às plaquetas de pacientes sem DM (7-8-9-10-11). A hiperglicemia exerce um fator osmótico, contribui para o estresse oxidativo e induz a expressão de P-selectina (12), além de outras proteínas de superfície responsáveis pela adesão e ativa a proteína quinase C, um mediador da ativação plaquetária (13-14). Paralelamente, a deficiência de insulina resulta no aumento da concentração de cálcio intracelular, resultando em degranulação e agregação plaquetária (15). A resistência à insulina tem sido associada ao prejuízo de resposta à liberação de óxido nítrico e PGI₂ (16-17). A trombopoiese acelerada, resulta em plaquetas na circulação recém geradas e hiper-reativas com menos tempo de exposição à aspirina (18).

Em pacientes diabéticos, as diretrizes atualmente apresentam divergências em relação à recomendação do uso da aspirina na prevenção primária de DCV. Enquanto a European Society of Cardiology não recomenda o uso da aspirina em pacientes com DM e sem evento cardiovascular prévio, a American Diabetes Association (ADA) recomenda uma abordagem baseada no risco de novos eventos cardiovasculares, sendo a intervenção medicamentosa utilizada quando o risco é maior que 10%. A American Heart Association apresenta recomendações semelhantes à ADA (19).

O Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis (JPDA) foi um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, que incluiu 2539 pacientes conduzido em 163 instituições japonesas (17). Investigou o efeito de baixas doses diárias de aspirina (81 ou 100mg) em pacientes com DM sem doença cardiovascular pré-existente (17). Baixas doses diárias de aspirina não reduziram o risco de eventos cardiovasculares, havendo aumento do risco de sangramento gastrointestinal, em prevenção primária (20).

Em pacientes de alto risco, a utilização de aspirina reduz em um quarto as chances de eventos vasculares mais sérios (21). O primeiro grande estudo: Physician's Health Study, avaliou a administração da aspirina como prevenção primária de doença cardiovascular (22). Um grupo

de 22.071 homens saudáveis com idade entre 40 e 84 anos receberam diariamente aspirina (22). Após 5 anos houve redução em 44% no risco de infarto agudo nesses pacientes (22).

Uma publicação importante e recente (23) avaliou a dose apropriada para prevenção primária de doença cardiovascular (DCV). Baixa dose de aspirina (≤ 100 mg/dia) previne eventos cardiovasculares somente em indivíduos com baixa massa corporal (< 70 kg) (23). Alta dose de aspirina (≥ 300 mg/dia) é benéfico apenas nos pacientes com massa corporal seja superior a 70 kg. Nesse sentido, o peso corporal pode ser útil para a escolha da dose diária adequada de aspirina.

Estima-se que para a prevenção de acidente cerebrovascular (AVE) em mulheres seria necessário tratar 411 mulheres para se prevenir 1 AVE, sendo a complicação mais comum que infarto agudo do miocárdio (24). Podemos explicar as diferenças do efeito da aspirina nesses pacientes por questões biológicas tais como: metabolização do fármaco, diferentes taxas de eventos entre gêneros e diferença de idade (25).

Em prevenção primária, a aspirina pode aumentar o risco de sangramento extracraniano e gastrointestinal em 54% (21), podendo aumentar em 2 a 3 vezes o risco de sangramento por úlcera péptica (26).

Meta-análises em pacientes com diabetes mellitus relataram que a aspirina pode ter benefício questionável em pacientes com diabetes mellitus (27-28-29). Parece haver efeitos diferentes da terapia com aspirina em baixas doses na prevenção eventos cardiovasculares em pacientes com e sem diabetes mellitus, porém o mecanismo não está claro no momento (20). Um importante estudo publicado recentemente, questionou o benefício de aspirina em prevenção primária diante do risco de sangramento associado ao seu uso, sugerindo que seu uso deve ser individualizado, compartilhado com o paciente, sempre considerando riscos e benefícios da sua utilização (30).

5. CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos analisados não demonstraram benefício da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM sem doença cardiovascular aterosclerótica. Estudos randomizados têm questionado o benefício de aspirina em prevenção primária, incluindo pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

- (1) Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation*. 2011;123(7): 768–778
- (2) Capodanno, Davide, Dominick J. Angiolillo. "Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus." *Circulation*. 2016;134(20): 1579–1594.
- (3) Belanger C, Braunwald E, Buring J E. et al, "Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. Jan 1988;318:262- 264
- (4) Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324(7329):71-86
- (5) Berg A. O, Allan J, Frame P S. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002; 136(2): 157.
- (6) Collins R, Peto R, Hennekens C. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009; 373(9678):1849-
- (7) Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(1): 16–23.
- (8) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8): 2430–2435.
- (9) Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8): 1476–1485.

- (10) Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1282–1291.
- (11) Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets.* 2006;17:577–585.
- (12) Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2003;92: 1362–1365
- (13) Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia.* 2001;44:188–195.
- (14) Ishida M, Ishida T, Ono N, et al. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation. *Hypertension.* 1996;28:209–212.
- (15) Betteridge DJ, El Tahir KE, Reckless JP, et al. Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin. *Eur J Clin Invest.* 1982;12:395–398.
- (16) Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21:121–126.
- (17) 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;300:2134-41.
- (18) Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813.
- (19) Collins R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.* 2009;373(9678):1849-1860
- (20) Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2016;135(7): 659–670
- (21) Collaboration AT. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.* 2009;373(9678): 1849–1860.

- (22) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–979.
- (23) Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2018;392(10145): 387–399.
- (24) Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? *Drug Ther Bull*. 2009;47:122–125.
- (25) Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306 –313.
- (26) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348:1413–1416.
- (27) Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One*. 2014;9:e90286.
- (28) De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
- (29) Pignone M, Williams CD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:619-28.
- (30) The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 ago [citado 2018 set. 15]. Disponível em:
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804988#article_citing_articles
[Epub ahead of print]