

# ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E DIABETES MELLITUS

SANDRA PAIVA

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO/SUMMARY

Faz-se uma breve revisão, da fisiopatologia da doença cardiovascular na diabetes mellitus e da utilização de antiagregantes plaquetares como terapêutica farmacológica de prevenção desta situação. Dos fármacos actualmente conhecidos, o ácido acetilsalicílico é o fármaco de referência por ser o mais utilizado em ensaios clínicos. Conclui-se apresentando as recomendações da American Diabetes Association (ADA) na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular na diabetes.

*Palavras-chave: Ácido acetilsalicílico, diabetes mellitus, cardiovascular*

## ACETYLSALICYLIC ACID THERAPY IN DIABETES

The physiopathologic mechanisms underlying cardiovascular disease in diabetic patients are briefly reviewed. The use of inhibitors of platelet aggregation is discussed as being potentially valuable in the pharmacological prevention of this condition. Acetylsalicylic acid turns out to be the reference within the repertoire of currently available drugs since it has been extensively tested in clinical trials. We conclude by discussing the recommendations of the American Diabetes Association (ADA) concerning the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus.

*Key words: Acetylsalicylic acid, diabetes mellitus, cardiovascular prevention*

## INTRODUÇÃO

Embora o ácido acetilsalicílico seja conhecido como entidade química há cerca de cem anos, o uso medicinal das plantas que o contêm remonta à antiguidade. Desde há milénios que são conhecidas as propriedades analgésicas do salgueiro (em latim: *salix*), sabendo-se hoje que as suas folhas e casca são ricas em ácido salicílico. No entanto, só no final do século XIX, com o advento da era industrial, um químico do laboratório Bayer, Felix Hoffman sintetizou o composto na sua forma estável, o ácido acetilsalicílico. Este foi registado com o nome comercial de aspirina®. Para além

das suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, que lhe valeram o lugar no *Guinness Book* como o analgésico mais vendido em todo o mundo, foi descrita a sua acção antiagregante plaquetar na década de oitenta<sup>1,2</sup>. É exactamente esta propriedade que a torna indicada na prevenção das complicações macrovasculares da população em risco, nomeadamente nas pessoas com diabetes mellitus.

## FISIOPATOLOGIA

A prevalência da doença cardiovascular em pessoas

com diabetes é superior à da população em geral<sup>3-7</sup> em cerca de duas a quatro vezes nos homens e três a seis vezes nas mulheres<sup>8</sup>. Dos vários mecanismos fisiopatológicos propostos considera-se que o aumento da aterosclerose e da trombose vascular são os contribuintes major para esta situação<sup>5-7,9</sup>. Na diabetes tipo 2 vários autores defendem que este "estado protrombótico" é estabelecido antes do aparecimento da hiperglicemia<sup>7,10,11</sup>. O sedentarismo, a insulino-resistência, a obesidade visceral e a dislipidemia, tão comuns nestes doentes condicionariam este estado antes da elevação da glicemia<sup>7,11</sup>. Posteriormente, a hiperglicemia crónica seria um factor de risco adicional<sup>7</sup>.

### 1-Activação plaquetar

Para além da formação da placa de ateroma, que não determina qualquer sintomatologia aguda, é necessária a activação plaquetar, com conseqüente formação de trombo ou êmbolo para que surjam as manifestações de doença tromboembólica<sup>3,4</sup>. Assim, as plaquetas ao contactarem com uma fissura na placa de ateroma, iniciam uma cascata de activação, mudando de forma, expondo locais de ligação (adesão) e libertando substâncias vasoactivas, que promovem a agregação e estabilização do trombo<sup>4,12</sup>. Das várias substâncias libertadas destaca-se o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), potente amplificador desta cascata, ao induzir a agregação plaquetar e vasoconstricção<sup>4,12</sup>.

### 2-Função plaquetar nos diabéticos

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram alterações da função plaquetar nos diabéticos<sup>5,7,9,10,12</sup>. Os primeiros mostraram um aumento da agregação plaquetar, devido tanto à hiperactividade intrínseca (aumento da expressão de receptores), bem como à hipersensibilidade a indutores<sup>10,12</sup>. Estes trabalhos, apesar de polémicos visto terem sido realizados num sistema fechado na ausência dos sistemas fisiológicos de modulação, foram confirmados por estudos *in vivo*<sup>9,12</sup>. Nestes foi possível demonstrar um aumento dos metabolitos urinários do TXA<sub>2</sub> (este último impossível de dosear dado ter uma semivida de trinta segundos) nos doentes diabéticos<sup>5-7, 9,10,12</sup>.

As alterações acima referidas tornam particularmente indicado o uso de antiagregantes plaquetares na diátese trombótica do doente diabético<sup>12</sup>. Dos antiagregantes existentes, o ácido acetilsalicílico é o fármaco de referência dado ser aquele em que melhor se conhecem as propriedades farmacodinâmicas<sup>9</sup>. Actua inibindo a síntese de TXA<sub>2</sub> mediante a acetilação da enzima ciclo-oxigenase G/H sintetase<sup>4,6,7,13</sup>. Este efeito é imediato (logo após a sua absorção) e perdura durante o tempo de semi-vida das plaquetas, uma vez que estas, por serem anucleadas,

carecem de maquinaria enzimática para a síntese de novo desta proteína<sup>4,7,13</sup>.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E MACROANGIOPATIA

### 1-Prevenção primária

A prevenção primária da macroangiopatia diabética é ainda um assunto rodeado de controvérsia, não no que diz respeito às medidas de carácter geral (controlo glicémico, etc.) mas em relação à prevenção farmacológica específica. Com efeito, apesar de ter sido sugerido o uso de antiagregantes plaquetares com base no argumento que a diabetes é um estado protrombótico<sup>5,10</sup>, existem ainda poucos estudos disponíveis sobre o assunto. Um dos estudos que abordou recentemente o problema da prevenção primária na população diabética foi o "United States Physicians' Health Study", realizado em 22071 indivíduos, dos quais 533 eram diabéticos. Este ensaio, duplamente cego, efectuado com as doses de 325 mg de aspirina® em dias alternados *versus* placebo, revelou que o efeito protector de enfartes do miocárdio nos diabéticos era significativo e ligeiramente superior ao verificado na população em geral<sup>7,9</sup>. O efeito benéfico observado neste estudo não é no entanto suficiente para justificar o uso generalizado de ácido acetilsalicílico na prevenção primária da macroangiopatia nos diabéticos, uma vez que os autores não avaliaram a sua influência em relação ao número de acidentes vasculares cerebrais e à mortalidade global neste sub-grupo.

### 2-Prevenção secundária

A prevenção secundária da macroangiopatia com ácido acetilsalicílico é hoje consensual<sup>4,6,9</sup>, apesar de alguns ensaios clínicos não ter sido possível demonstrar um efeito benéfico<sup>5,14</sup>. Este facto é atribuído à pequena amostragem dos referidos ensaios, que é passível de produzir resultados não significativos (erro estatístico tipo II). Estudos de meta-análise vieram resolver este problema ao combinar múltiplos ensaios de pequenas amostras populacionais. O "Antiplatelet Trialists' Collaboration" (APT) usou esta estratégia para analisar 47000 indivíduos (10% dos quais diabéticos) em 145 ensaios<sup>6,7,9,10,15,16</sup>. Foi assim possível demonstrar um efeito preventivo eficaz do ácido acetilsalicílico na população diabética (benefício relativo de 17% *versus* 22% na população não diabética; não atingindo esta diferença significado estatístico)<sup>5-7,14</sup>.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E MICROANGIOPATIA

### Retinopatia diabética

Actualmente postulam-se três mecanismos fisiopatológicos distintos para as lesões da retina pela

hiperglicemia crónica: produção excessiva de poliois pela via da aldose-reductase, aumento da glicação proteica e agregação plaquetar anormal com aumento da produção de TXA<sub>2</sub><sup>9</sup>. Dois ensaios clínicos com amostragem reduzida ("DAMAD"-aspirina® ou aspirina® com dipiridamol- e "TIMAD"-ticlopidina) revelaram um efeito protector na evolução da retinopatia diabética<sup>6,7,10</sup>, sugerindo um papel importante das anomalias plaquetares. Um estudo em maior escala, o "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) que estudou o efeito de aspirina *versus* placebo em 3711 indivíduos, não encontrou porém alterações significativas, pelo que a questão permanece em aberto<sup>7,9</sup>. No entanto, se por um lado não foram demonstrados efeitos benéficos, neste estudo ficou provado que o uso de antiagregantes não induz um risco aumentado de hemorragia do vítreo e da retina, pelo que a retinopatia grave não constitui uma contra-indicação para a sua utilização<sup>6,7,9,10</sup>.

#### DOSES RECOMENDADAS E EFEITOS SECUNDÁRIOS

Com o estudo de meta análise "APT Collaboration", ficou demonstrado que doses baixas de aspirina (75-325 mg) são tão eficazes como doses mais elevadas<sup>4,6,7,9</sup>. Os efeitos secundários mais frequentes são gastrointestinais (perigo de perfuração e hemorragia, que são dependentes da dose e mínimos quando utilizadas preparações com revestimento entérico) e o risco de hemorragias, desde pequenos episódios como epistaxis a acidentes vasculares cerebrais<sup>4,6,7,9</sup>. No entanto diversos estudos prospectivos mostraram que o aumento de AVC hemorrágico em doentes tratados com aspirina não atingiu diferença estatisticamente significativa em relação à população controle<sup>4,6,7,10</sup>.

#### NOVOS FÁRMACOS

Actualmente estão em estudo vários fármacos com acção inibitória da cascata de agregação plaquetar, como por exemplo inibidores específicos da síntese de tromboxano e anticorpos monoclonais anti-receptor plaquetar<sup>6,7,9,15</sup> que decerto constituirão no futuro outras opções terapêuticas na diátese trombótica do diabético<sup>7,9</sup>.

#### CONCLUSÕES

Apesar de alguma controvérsia ainda existente, nomeadamente em relação à prevenção primária<sup>9</sup>, o ácido acetilsalicílico tem um valor inquestionável na prevenção secundária da patologia cardio-vascular do diabético, o que é bem patente nas recomendações da ADA de 1998<sup>6</sup> (Quadro I). Estas, que não incluem diabéticos com menos de trinta anos, porque não foram estudados, recomendam

#### Quadro I - Recomendações da ADA

##### Prevenção secundária

Homens e mulheres diabéticos com doença vascular dos grandes vasos, com antecedentes de:

- Enfarte agudo do miocárdio
- "Bypass" vascular
- Acidente vascular cerebral
- Doença vascular periférica
- Claudicação e/ou angina

##### Prevenção primária

Para além de tratar os factores de risco identificados, considerar terapêutica com ácido acetilsalicílico em doentes diabéticos de alto risco, ou seja:

- História familiar de doença coronária
- Fumadores
- Hipertensos
- Obesos (IMC>28 nas mulheres e >27,3 nos homens)
- Albuminúria (micro ou macro)
- Perfil lipídico:
  - Colesterol total >200 mg/dl
  - Colesterol LDL>130 mg/dl
  - Colesterol HDL<40 mg/dl
  - Triglicérides> 250 mg/dl

o uso de formulações com protecção entérica nas doses de 81-325 mg diários<sup>6</sup>. Constituem situações de contra-indicação alergia à aspirina, terapêutica anticoagulante, história de hemorragia gastro-intestinal e doença hepática activa<sup>6,7</sup>. Em conclusão, a abordagem terapêutica do doente diabético implica o conhecimento de múltiplos mecanismos fisiopatológicos que actuam em paralelo. Só a consideração destes factores permite otimizar o sucesso do tratamento e minimizar o aparecimento das complicações tardias da diabetes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. VAGUEIRO M: Ácido acetilsalicílico, fármaco centenário. Revista Faculdade Medicina Lisboa 2 (6):separata, 1996
2. ZUNDORF U: 100 years of Aspirin, the future has just begun; Ed Bayer 1997
3. CAPRON L, Fiessinger J: The large and medium caliber artery wall disease. In Vascular complications of diabetes: Assan R, Freychet P, Slama G et al; Paris, Editions Pradel 1994;21-27
4. PATRONO C: Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330(18):1287-94
5. CIMMINIELLO C, MILANI M: Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: is aspirin effective in preventing vascular events? Diabetologia 1996;39:1402-4

6. American Diabetes Association: Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 21: supplement 1998;1:45-6
7. COLWELL J: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1767-71
8. ESCHWÉGE E, SIMON D, BALKAU B: The growing burden of diabetes in the world population. *IDF Bulletin*, 1997;42:14-9
9. PATRONO C, DAVI G: Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes/Metab Rev* 1993;9(3):177-88
10. PASSA P: Faut-il prescrire de l'aspirine à tous les diabétiques? *Diab Metab*, 1997;23:554-6
11. HAFNERR S, STERN M, HAZUDA H et al: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA*, 1990;263:2893-8
12. LECRUBIER C, SAMAMA M: Diabetes and hemostasis. In *Vascular complications of diabetes*: Assan R, Freychet P, Slama G et al; Paris, Editions Pradel 1994;9-20
13. ABRAAMS J, ADAMS J, ADAMASON J et al: Acetylsalicylic acid. In *Drug Information*: Litvak K; Bethesda, American Society Pharmacist Health System 1998;1504-92
14. YUDKIN J: Assessing the evidence on aspirin in diabetes mellitus. Gemini or Libra; lumping or splitting; surrogate or hard; low or high; interventionist or nihilist. *Diabetologia* 1996;39:1407-8
15. CERIELLO A, MOTZ E: Prevention of vascular events in diabetes mellitus: wich "antithrombotic" therapy? *Diabetologia* 1996;39:1405-6
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106