

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Efeito da Aspirina em Baixa Dosagem Sobre a Função Renal de Pacientes
com Diabete Melito Tipo 2 Microalbuminúricos em Uso de Enalapril

Dissertação de Mestrado

Eduardo Guimarães Camargo

Porto Alegre, dezembro de 2005

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Efeito da Aspirina em Baixa Dosagem Sobre a Função Renal de Pacientes
com Diabete Melito Tipo 2 Microalbuminúricos em Uso de Enalapril

Eduardo Guimarães Camargo

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sandra Pinho Silveiro

Co-orientador: Prof. Dr Jorge Luiz Gross

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Endocrinologia

Porto Alegre, dezembro de 2005

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	04
Seção I – Artigo de revisão.....	06
Uso de aspirina em pacientes com diabetes melito: riscos e benefícios em relação às complicações macro e microvasculares.	
Seção II – Artigo original.....	33
Efeito da aspirina em baixa dosagem sobre a função renal de pacientes com diabetes melito tipo 2 microalbuminúricos em uso de enalapril: estudo randomizado, cruzado e controlado com placebo.	
Considerações finais.....	57

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a Dr^a. Sandra Pinho Silveiro, pelo exemplo de obstinação, pelo incentivo constante, bom humor e disponibilidade para que o resultado deste trabalho fosse o melhor possível; por sempre respeitar minhas limitações e mostrar-me o melhor caminho.

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, pelo brilhante exemplo como clínico e pesquisador; por ter acreditado em minha capacidade profissional e ter me apoiado desde o meu primeiro dia como residente neste serviço.

Aos professores Dr^a. Mirela, Dr. Mauro, Dr. Sisson, Dr. Rogério, Dr^a Ana, Dr^a. Regina, Dr^a. Angela e Dr^a. Themis, pela confortável acolhida desde minha chegada a este serviço; pelo exemplo e paciência para transmitir o conhecimento; pela disponibilidade para sempre auxiliar na resolução das minhas dúvidas durante e após a residência.

Aos alunos de iniciação científica Letícia Weinert e Joel Lavinsky, pelo trabalho competente e responsável durante a coleta de dados e atendimento dos pacientes.

Às colegas Aline Prates e Marcia Murussi, por compartilhar dúvidas, pelo bom humor e pelo apoio constante.

Aos meus colegas de residência, Alexandre Paggi, Vanessa Tavaroni, Cristiane Leitão e Ticiane Rodrigues, pela oportunidade de convívio, aprendizado e descontração.

Aos meus amigos Márcio, Daniela, Maria Elisa e Dudu, por sempre acreditarem em mim e pelos repetidos momentos de diversão.

A toda minha família, principalmente meus pais, Cláudio e Eni, meus irmãos e minha avó Augusta, pelo exemplo constante de serenidade e respeito ao próximo; pelo incentivo na busca de meu equilíbrio e sucesso.

Aos pacientes que participaram do estudo, pela paciência, compreensão e cooperação incansável.

Uso de aspirina em pacientes com diabete melito:
riscos e benefícios em relação às complicações macro e microvasculares

Eduardo Guimarães Camargo¹, Jorge Luiz Gross², Letícia Schwerz Weinert³ e Joel Lavinsky³, Sandra Pinho Silveiro⁴

¹ Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Acadêmico de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Descritores: aspirina, nefropatia diabética, microalbuminúria, diabete melito, AAS

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: 51 33325188 E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

RESUMO

O uso de aspirina em baixa dosagem é recomendado como estratégia de prevenção primária e secundária de doença cardiovascular em pacientes com diabetes melito. Entretanto, em decorrência do risco de eventos hemorrágicos cerebrais e digestivos, e da hipótese de que poderia haver um agravamento das complicações microvasculares associadas ao uso da aspirina, tem havido importante subutilização dessa terapia. Atualmente está definido que o uso de aspirina não piora a retinopatia diabética e existem algumas evidências de que também não afeta a função renal em doses usuais (150 mg/dia). Por outro lado, doses maiores do agente antiplaquetário poderão ser necessárias já que evidências recentes sugerem que cerca de 20% dos indivíduos com diabetes melito apresentam a chamada resistência à aspirina. Este fenômeno é caracterizado pela diminuição do efeito da droga quando usada nas doses recomendadas para profilaxia de eventos cardiovasculares. Os mecanismos dessa resistência ainda não estão completamente esclarecidos, estando provavelmente relacionados à atividade plaquetária intrínseca anormal. O emprego de terapêuticas antiplaquetárias alternativas ou a administração de doses maiores de aspirina (150-300 mg/ dia) deverão ser melhor avaliadas em relação à eficácia na prevenção da doença cardiovascular no diabetes melito, assim como no que diz respeito aos possíveis efeitos sobre as complicações microvasculares, especialmente sobre o rim.

ABSTRACT

Low-dose aspirin is strongly recommended both as primary and secondary cardiovascular disease prevention in patients with diabetes mellitus. However, due to the increased risk of gastrointestinal and cerebral bleeding and because of the hypothesis that there could be a worsening of microvascular complications related to aspirin, there has been observed an important underutilization of the drug. It is now known that aspirin is not associated with a deleterious effect on diabetic retinopathy and there are some evidence indicating that it also does not affect renal function with usual doses (150 mg/d). On the other hand, higher doses may prove necessary, since recent data suggest that about 20% of individuals with diabetes present the so called aspirin resistance. This phenomenon is characterized by a diminished effect of the drug when used on recommended cardiovascular prophylaxis doses. The mechanisms of this resistance are not yet fully understood, being probably related to an abnormal intrinsic platelet activity. The employment of alternative antiplatelet strategies or the administration of higher aspirin doses (150-300 mg/d) should be better evaluated regarding effective cardiovascular disease prevention in diabetes as well as taking into account the putative effects on microvascular complications, specially the kidney.

Há uma expectativa de aumento da prevalência de diabetes melito (DM) nos próximos anos em todo o mundo. No Brasil, estima-se que o número de casos de DM passe de 4,6 milhões em 2000 para 11,3 milhões em 2030 (1). Com o aumento do número de casos, haverá um aumento marcado na proporção de complicações micro e macrovasculares associadas à doença.

O DM é considerado um fator de risco equivalente à doença cardiovascular (DCV) (2,3) e sua presença aumenta em duas a quatro vezes a incidência de doença coronariana quando comparado com indivíduos sem DM (4). Além disso, indivíduos com DM estão propensos a um aumento de morbidade e mortalidade decorrentes de complicações como a nefropatia (ND), a neuropatia e a retinopatia diabéticas (RD) (5). Nos Estados Unidos, o DM é a principal causa de insuficiência renal terminal e cegueira em adultos (6). No Brasil, a ND é responsável por cerca de 25% dos casos em hemodiálise, sendo que 40% dos indivíduos morrem no primeiro ano de tratamento, principalmente devido à DCV (7).

A presença de microalbuminúria aumenta de forma independente o risco de DCV em indivíduos com DM (8). Estudos recentes sobre trombose e aterosclerose têm demonstrado que as complicações microvasculares e a mortalidade cardiovascular parecem compartilhar processos patogênicos comuns, envolvendo disfunção endotelial (9,10), inflamação em baixo grau (10,11) e estresse oxidativo (12).

Entre as estratégias de prevenção da DCV em indivíduos com DM, o uso de aspirina tem sido fortemente recomendado (13). Apesar disso, entre indivíduos com DM, até 25% daqueles com DCV e 65% daqueles com outros fatores de risco não recebem a aspirina como estratégia para evitar um evento cardiovascular (14). Rolka et. al descrevem que o risco de hemorragia digestiva, desconhecimento ou dúvida sobre a

real eficácia do uso de aspirina em pacientes com DM têm sido as causas para a prescrição indesejavelmente reduzida da medicação. Da mesma forma, o suposto risco de nefropatia associada ao uso de anti-inflamatórios (15) ou o temor da ocorrência de hemorragia retiniana em pacientes com RD também poderiam ser fatores limitantes à prescrição de aspirina.

O objetivo deste artigo é revisar aspectos do uso de aspirina em indivíduos com DM, analisando os riscos e benefícios em relação às complicações macro e microvasculares associadas à doença.

ASPECTOS HISTÓRICOS DA ASPIRINA

Em 10 de Agosto de 1897, o químico alemão Felix Hoffmann descreveu pela primeira vez a forma estável do ácido acetilsalicílico (AAS) (www.minerva.unito.it/storia/aspirina). Hoffmann pesquisava um analgésico para aliviar os sintomas da artrite de seu pai. Na época, o analgésico disponível era o salicilato de sódio, substância que necessitava de doses terapêuticas elevadas e provocava sintomas dispépticos severos. Baseado nas experiências de outros pesquisadores, Hoffmann desenvolveu o processo de acetilação do ácido salicílico, tornando-o estável e disponível na forma de AAS (16).

O AAS é a forma comercial sintética de um composto que ocorre naturalmente, o salicinato de metila. Essa substância é encontrada em plantas como o salgueiro e a *Spirea ulmaria*. Há séculos sabia-se que a utilização destas plantas aliviava dores e atenuava a febre e os processos inflamatórios. O nome aspirina, marca registrada e consagrada do ácido acetilsalicílico produzido pela Bayer, tem origem da conjugação de “a”, de *acetil*, e “spir”, de *Spirea*, uma fonte natural de salicinato de metila.

Foi somente na década de 70 que o mecanismo de ação da aspirina foi descrito. O farmacologista britânico Sir John Vane descobriu que as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias do AAS resultavam da habilidade da droga em inibir a síntese de prostaglandinas, mediadores químicos envolvidos nos processos inflamatórios. Por esta descoberta, Vane recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1982.

No final da década de 80, estudos clínicos mostraram que o uso de aspirina prevenia, através de sua ação anti-trombótica, a ocorrência de infarto do miocárdio em pacientes com fatores de risco para DCV, entre os quais o DM. Em 1997, a *American Diabetes Association (ADA)* passou a recomendar o uso de aspirina como estratégia de prevenção primária e secundária para DCV em indivíduos com DM.

MECANISMO DE AÇÃO DA ASPIRINA

A enzima ciclooxygenase (Cox) está envolvida na síntese de prostanóides (Figura 1), catalisando a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G_2 (PGG_2) (17,18). Por ação de uma enzima peroxidase, a PGG_2 é convertida em prostaglandina H_2 (PGH_2), que é a precursora direta das várias formas de prostaglandinas e tromboxano.

O passo seguinte ocorre nos diferentes tecidos e, dependendo do tipo de célula envolvida, a PGH_2 pode originar PGE_2 , PGD_2 , PGI_2 (ou prostaciclina) e tromboxano (TXA_2) (19). As prostaglandinas PGD_2 e PGE_2 induzem a vasodilatação e estimulam os nociceptores. A prostaciclina é produzida pelas células endoteliais e sua função é inibir a agregação plaquetária e causar vasodilatação arterial. A prostaciclina e o tromboxano têm ações opostas e têm um importante efeito na regulação do tônus vascular e da agregação plaquetária. O TXA_2 é predominantemente produzido pelas plaquetas e tem importante efeito vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária (18).

A $\text{PGF}_2\alpha$, sintetizada a partir da PGE_2 , aumenta a vasoconstrição, a broncoconstrição e a contração da musculatura lisa.

As formas conhecidas da Cox são a Cox-1 e a Cox-2 e suas diferentes funções na síntese de prostanóides têm sido descritas (19). Tem sido sugerido que a Cox-1 está envolvida com a síntese fisiológica de prostaglandinas e tromboxano, enquanto que a Cox-2 é responsável pela produção de prostanóides em sítios de doença ou inflamação. Das duas iso-enzimas, a Cox-1 é expressa na maioria dos tecidos. Nas plaquetas, o tromboxano é sintetizado via Cox-1 e liberado em resposta a uma variedade de estímulos (trombina, colágeno, componentes da placa aterosclerótica, adenosina-difosfato), induzindo a agregação plaquetária irreversível. A Cox-2 apresenta homologia de cerca de 60% dos seus aminoácidos com a Cox-1 e é expressa apenas após a ativação celular em resposta a fatores de crescimento e mediadores da inflamação.

A aspirina atua principalmente na Cox-1 e seu efeito é decorrente da acetilação do grupo hidroxila do resíduo de serina na posição 529 da cadeia polipeptídica da Cox, causando uma inibição irreversível desta enzima (20). O resultado é a diminuição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G_2 e, conseqüentemente, redução da síntese de prostaglandinas e tromboxano.

O efeito anti-trombótico da aspirina decorre da inibição da Cox -1 em vários tecidos (21). Nas plaquetas, este efeito resulta em redução do nível de TXA_2 , um potente fator de agregação plaquetária. Este efeito é obtido com doses tão baixas quanto 30 mg/dia aspirina, causando inibição quase que completa da síntese de TXA_2 (21). Isso ocorre antes mesmo que a droga atinja a circulação sistêmica, provavelmente pelo efeito de acetilação da Cox-1 plaquetária na circulação portal. Como a inibição da Cox-1 é

irreversível, o efeito da aspirina permanece por 8 a 10 dias, que é o tempo de meia-vida plaquetária. Após a interrupção do tratamento com a aspirina, a atividade da Cox recupera-se lentamente, conforme o aparecimento de novas plaquetas na circulação sanguínea. Isto explica o paradoxo de como uma medicação com meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos pode ter um efeito anti-trombótico prolongado mesmo quando administrada somente uma vez ao dia. Da mesma forma, como a inibição da Cox é permanente, a administração de repetidas doses de aspirina tem um efeito cumulativo e após 7 a 10 dias de uso observa-se uma supressão completa da síntese de tromboxano plaquetário.

Além do efeito anti-trombótico e anti-inflamatório, estudos experimentais têm demonstrado que a aspirina pode ter propriedades anti-oxidantes, reduzindo a produção de superóxido pelas células endoteliais induzida pela angiotensina II e causando relaxamento vascular e diminuição da pressão arterial (22). Da mesma forma, em modelos experimentais o uso de aspirina reduziu a excreção urinária de albumina e a hipertrofia ventricular induzidas pela angiotensina II, através da inibição do fator pró-inflamatório NF-kB (23).

ASPIRINA E DOENÇA MACROVASCULAR

O uso de aspirina de liberação entérica, na dose de 75-162 mg ao dia, é recomendado pela ADA como estratégia de prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos com DM (13).

Prevenção primária de DCV

A estratégia de prevenção primária visa a evitar o surgimento de um primeiro evento coronariano e/ou cerebrovascular. Não existem estudos de prevenção primária

exclusivamente em pacientes com DM e as recomendações atuais são baseadas nos principais ensaios sobre aspirina e prevenção cardiovascular (Tabela 1).

O relato inicial do uso de aspirina na prevenção primária de DCV foi feito pelo *U. S. Physicians' Health Study (USPHS)* em 1989 (24). Neste estudo randomizado, envolvendo 22071 homens, o uso de aspirina (325 mg/dia) reduziu em 44% o risco do primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparado com o placebo. No *USPHS*, havia 533 indivíduos com DM e entre estes houve uma redução de 60% no risco do primeiro IAM quando comparado com o placebo. Este benefício, entretanto, não foi evidenciado no *British Doctors' Trial* (25), um estudo com baixo poder estatístico que comparou o uso de aspirina (500 mg/dia) com controle aberto em 5139 homens aparentemente saudáveis.

Estudos subseqüentes confirmaram o benefício do uso da aspirina em prevenir o primeiro IAM em pacientes com risco cardiovascular aumentado. O *Thrombosis Prevention Trial* (26) comparou o efeito da aspirina (75 mg/dia) com placebo em 5085 homens com pelo menos dois fatores de risco para DCV e observou uma redução significativa de 32% no risco do primeiro IAM entre aqueles que utilizavam aspirina. No estudo *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* (27), que incluiu 18 790 pacientes hipertensos (9907 homens e 8883 mulheres), dos quais cerca de 10% tinham DM, o uso de aspirina (75 mg/dia) reduziu em 36% o risco do primeiro IAM e em 15% o risco de qualquer evento vascular importante. Neste estudo, a análise do subgrupo de mulheres não mostrou uma redução significativa do primeiro IAM.

O estudo *Primary Prevention Project (PPP)* (28) avaliou o uso de aspirina (100 mg/dia) em 4495 indivíduos (1912 homens e 2583 mulheres) com pelo menos um fator de risco para DCV, entre os quais 1031 indivíduos tinham DM. Foi observada uma

significativa redução de 23% no risco de eventos cardiovasculares combinados e redução de 44% de morte de origem cardiovascular entre aqueles que usavam a aspirina, com a análise combinada para homens e mulheres. No entanto, a análise dos indivíduos com DM mostrou uma redução significativa de risco de eventos cardiovasculares (10%), mas menor quando comparada com aquela em não-diabéticos (29), sugerindo que doses mais baixas de aspirina poderiam ser menos efetivas na prevenção primária nestes indivíduos. Como este estudo apresentava baixo poder estatístico, apenas novas análises poderão definir essa questão.

Uma metanálise (30) envolvendo os resultados dos cinco estudos de prevenção primária concluiu que o uso de aspirina reduz significativamente o risco do primeiro IAM em 32% e de eventos vasculares combinados em 15%. Em relação à prevenção de acidente vascular isquêmico e morte cardiovascular, não houve uma diminuição significativa devido ao reduzido número de casos relatados. Adicionalmente, a análise dos resultados no grupo de mulheres, a partir dos dados dos estudos *HOT* e *PPP*, sugere que o uso de aspirina também possa ser benéfico para prevenção do primeiro IAM neste grupo.

Em contraste, o *Women's Health Study* (31) recentemente comparou o uso de aspirina (100 mg) e placebo em 39 876 mulheres cuja maioria tinha menos de 5% de risco de doença coronariana em 10 anos e menos de 3% tinham DM, em um período de 10 anos. Este estudo não demonstrou uma redução significativa no risco de um primeiro IAM com o uso de aspirina, apesar de evidenciar uma redução significativa no risco de acidente vascular cerebral (AVC). O efeito benéfico cardiovascular da aspirina foi maior no subgrupo de mulheres com mais de 65 anos (10% da população do estudo), mas com um aumento na incidência de hemorragia digestiva nesse grupo. De fato, uma

metanálise recente mostrou que o uso de aspirina exerce benefício cardiovascular diferente em ambos os sexos, reduzindo significativamente o risco de IAM em homens (32%) e de AVC isquêmico em mulheres (24%) (32). Esta metanálise também demonstrou que o uso de aspirina nas doses recomendadas está associado com um aumento significativo do risco de sangramento cerebral e, principalmente, digestivo (32), reforçando a necessidade de avaliar risco e benefício para prescrição do agente anti-plaquetário.

Conforme a recomendação da *ADA*, o uso de aspirina para prevenção primária de DCV em homens e mulheres com DM é indicado na presença de pelo menos 1 fator de risco para DCV – idade acima de 40 anos, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial, história familiar de cardiopatia isquêmica, micro ou macroalbuminúria (13) - ou de acordo com a *US Task Force* (33) quando a avaliação do risco de um primeiro evento coronariano em 10 anos é maior ou igual a 10% (Figura 2). Entretanto, estudos especificamente em pacientes com DM são necessários para estabelecer os benefícios e riscos do uso de aspirina neste grupo.

Prevenção secundária

O uso de aspirina é recomendado como estratégia de prevenção secundária em indivíduos com DM que apresentam história de IAM, angina, revascularização arterial, acidente vascular cerebral isquêmico transitório ou permanente ou doença vascular periférica (13).

A metanálise mais recente conduzida pelo grupo *Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC)* analisou 287 estudos de prevenção secundária com aspirina em 212000 pacientes com alto risco para um novo evento cardiovascular (34). A dose de

aspirina nos estudos foi de 75 a 325 mg/dia, sendo que as doses mais baixas (75-150 mg/dia) foram tão efetivas quanto as doses mais elevadas. Nesta metanálise, uma redução significativa de 23% no risco de novos eventos vasculares foi observada com o uso de aspirina. Nos cerca de 4900 indivíduos com DM a terapia com aspirina foi associada com uma redução significativa, mas de apenas 7% nos eventos vasculares.

Portanto, o uso de aspirina como estratégia de prevenção secundária de DCV é recomendado em indivíduos que apresentem um evento cardiovascular, incluindo aqueles com DM. Neste grupo, o uso de aspirina em doses baixas parece não ser tão eficaz quanto naqueles sem DM e o uso de doses maiores ou outro agente antitrombótico, como o clopidogrel, tem sido sugerido (35).

ASPIRINA E DOENÇA MICROVASCULAR

Aspirina e nefropatia diabética

A possibilidade do desenvolvimento de nefrite intersticial e o efeito inibitório sobre a produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais decorrentes do uso de aspirina poderiam ter um efeito deletério sobre a função renal (15). Por outro lado, a ND tem sido associada com inflamação em baixo-grau e níveis elevados de proteína C reativa (10,11) em indivíduos com DM e o uso de aspirina poderia ter um efeito benéfico sobre a função renal devido à sua ação anti-inflamatória. Da mesma forma, a hipótese de que a hiperglicemia poderia causar lesão microvascular através de mecanismos envolvendo estresse oxidativo (12) e a evidência experimental de que a aspirina poderia ter propriedades anti-oxidativas (22) poderiam contribuir para um possível efeito benéfico do medicamento na ND. Adicionalmente, as propriedades anti-

plaquetárias da aspirina poderiam ter um efeito favorável sobre a excreção urinária de albumina (EUA) (36,37).

Donadio et al. avaliaram o efeito da aspirina em doses elevadas (325 mg 3 vezes ao dia) associada ao dipiridamol em 28 pacientes com DM tipo 1 e EUA >1,0 g/dia por um período de 4 anos e observaram uma redução significativa da albuminúria em 25% dos pacientes (36). Estes achados vieram a sugerir que o tratamento com dipiridamol e aspirina poderia estabilizar a função renal por reduzir a hipersensibilidade plaquetária e a produção de tromboxano pelas plaquetas e/ ou tecido renal.

Khajehdehi et al. também avaliaram o uso de aspirina (1000 mg/dia) associada ou não ao dipiridamol em pacientes com DM tipo 2 e EUA \geq 500 mg/dia, comparado com placebo, e observaram uma redução significativa de 15%, 14% e 37% na EUA nos grupos usando aspirina, dipiridamol ou a associação de ambos, respectivamente (38). Entretanto, o uso de aspirina nas doses recomendadas para prevenção da DCV não tem mostrado interferência na função renal de indivíduos com DM. Assim, o uso de aspirina (150 mg/dia) por 4 semanas em 16 pacientes com DM tipo 1 (39) e 31 pacientes com DM tipo 2 (40) com EUA >30 mg/24 horas não resultou em modificação da função renal (EUA e taxa de filtração glomerular) destes pacientes.

Em relação a interações entre drogas, análises a partir de ensaios clínicos de tratamento de doença coronariana ou insuficiência cardíaca sugerem que o uso associado de aspirina poderia atenuar os benefícios cardiovasculares dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (ou vice versa) (41,42). Uma metanálise recente, incluindo seis estudos e 22 060 pacientes, analisou o benefício cardiovascular do uso de IECA na presença e na ausência de aspirina (43). Foi observado, de forma

significativa, um efeito menor da terapia com IECA na prevenção de IAM na presença de aspirina quando comparado com a ausência do agente anti-plaquetário. Por outro lado, houve uma tendência, embora não significativa, na redução das admissões hospitalares por insuficiência cardíaca no grupo usando a associação. Não houve uma diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade total, incidência de acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca.

A interação entre aspirina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) também tem sido avaliada (44) e a hipótese é de que os receptores AT 2 da angiotensina, estimulados durante o bloqueio dos receptores AT 1, estariam envolvidos na produção de bradicinina. A análise de um subgrupo de pacientes do estudo *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* mostrou uma maior redução de eventos cardiovasculares no grupo utilizando losartano associado à aspirina quando comparado com aqueles que não usaram o agente anti-plaquetário, sugerindo, portanto, uma interação benéfica entre as medicações (45).

Em conclusão, o uso de aspirina em doses baixas está indicado em pacientes com DM e ND como estratégia de prevenção primária de DCV e, até o presente momento, não foram observados efeitos deletérios sobre a função renal. Por outro lado, o efeito anti-proteinúrico da aspirina deve ser melhor estudado, assim como sua interação com os IECA e BRA.

Aspirina e retinopatia diabética

O efeito da aspirina sobre a RD foi definido pelo clássico *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* (45). Este foi um estudo prospectivo que avaliou o

efeito da aspirina (650 mg/dia) em cerca de 3700 pacientes com DM, cuja hipótese inicial era que a medicação poderia retardar a progressão da RD, já que havia relatos de que as alterações plaquetárias e o aumento da síntese de tromboxano em pacientes com DM poderiam resultar em estreitamento dos capilares da retina. Os resultados do estudo não mostraram um efeito da aspirina em retardar a progressão da RD, mas também não houve um aumento no risco de hemorragia vítrea relacionado à medicação quando comparado com o placebo. A presença de RD, assim como de ND, está associada a um aumento da mortalidade cardiovascular, que é proporcionalmente maior conforme a gravidade da retinopatia no DM tipo 2 e a perda visual no DM tipo 1 (46).

Em conclusão, o uso de aspirina é fortemente recomendado, sem risco de hemorragia vítrea ou progressão da doença retiniana em pacientes com RD.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

DM e resistência à aspirina

A resistência à aspirina é definida como uma incompleta inibição da síntese plaquetária de tromboxano pelo ácido acetilsalicílico, apesar do uso de doses terapêuticas recomendadas (47). Assim como em pacientes com cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral (48,49), evidências recentes têm sugerido que em pacientes com DM o uso de aspirina em doses baixas tem um benefício cardiovascular menor quando comparado a indivíduos sem DM (29,34). Cerca de 20% dos pacientes com DM tem resistência à aspirina (50). Fatores como hipertensão arterial (pressão sistólica >145 mmHg) (51), hipercolesterolemia (52) e uso de anti-inflamatórios (20) têm sido associados à diminuição da ação da aspirina. Entretanto, a atividade plaquetária

intrínseca anormal parece contribuir diretamente no fenômeno de resistência à aspirina em pacientes com DM (53, 54).

As plaquetas de indivíduos com DM apresentam maior agregabilidade e adesividade, decorrentes, entre outros, do aumento do metabolismo do ácido araquidônico, aumento da síntese de tromboxano, diminuição da produção de prostaciclina e aumento da expressão de moléculas de adesão na membrana celular (53) e, somando-se a isso, esses pacientes parecem ter um maior *turnover* plaquetário (53).

O controle glicêmico inadequado poderia contribuir para diminuição de sensibilidade das plaquetas à aspirina devido à competição entre a reação de acetilação induzida pela aspirina e a reação de glicação de proteínas resultante da hiperglicemia crônica (54). Neste aspecto, também tem sido sugerido que a aspirina poderia interferir em alguns métodos de dosagem da hemoglobina glicada através da reação de acetilação, resultando em elevação dos seus níveis (56,57).

Portanto, embora a aspirina também tenha um efeito inibitório irreversível sobre a Cox-1 plaquetária de indivíduos com DM, tem sido sugerido que doses diárias acima de 150 mg/dia parecem ser necessárias para prevenção de eventos cardiovasculares. Estudos adicionais devem ser realizados para testar essa hipótese e avaliar a eficácia de doses mais elevadas do agente anti-plaquetário.

COMENTÁRIOS FINAIS

O DM é um fator de risco equivalente à doença cardiovascular (DCV) e sua presença aumenta de forma significativa a incidência de doença coronariana. A presença de complicações microvasculares, principalmente no caso do aumento da excreção urinária de albumina, correlaciona-se fortemente com a presença de aterosclerose e,

conseqüentemente, DCV. Portanto, o uso regular de aspirina como estratégia de prevenção primária e secundária de DCV tem sido recomendado nesses pacientes, sendo que, adicionalmente, não aumenta o risco de hemorragia retiniana nem interfere na função renal destes pacientes. Por outro lado, embora o benefício renal com redução da albuminúria venha sendo descrito, permanece ainda a necessidade de comprovação.

A análise detalhada dos estudos sugere que a aspirina em doses baixas é eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco, embora não haja estudos especificamente em pacientes com DM. A vantagem do uso de aspirina na dose de 100 mg/dia para prevenção do primeiro IAM não foi comprovada em mulheres com menos de 65 anos. Da mesma forma, as evidências sugerem que o uso de aspirina parece ser menos eficaz em indivíduos com DM, com uma redução de eventos cardiovasculares de apenas 7% nesse grupo, comparada com 23% naqueles sem a doença. A redução da eficácia pode ser explicada, em parte, pelos efeitos estruturais da hiperglicemia nas plaquetas e pelo aumento da incidência de hipertensão arterial e dislipidemia em pacientes com DM, fatores relacionados com o fenômeno de resistência à aspirina. Além disso, o aumento do *turnover* plaquetário poderia exigir doses mais elevadas de aspirina para manutenção do efeito anti-trombótico.

Em conclusão, o uso de aspirina é fortemente recomendado para prevenção de DCV em pacientes com DM, apesar de não haver estudos especificamente neste grupo e da possibilidade de ocorrência de resistência, cujos mecanismos deverão ser melhor elucidados. Este entendimento permitirá a adoção de medidas mais eficazes ou ajuste de doses para proteção cardiovascular em pacientes com DM. Se a necessidade de usar doses mais elevadas de aspirina for confirmada, a eficácia na prevenção de DCV de tais doses e seu efeito sobre a função renal deverão ser melhor avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047-1053.
2. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. Arden CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Church TS, Blair SN. *Circulation* 2005; 112: 1481-1488.
3. Eidelman RS, Lamas GA, Hennekens CH. The new National Cholesterol Education Program guidelines: clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2033-2038.
4. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors: special report: the 1997 American Heart Association's Lewis Atterbury Conner Lecture. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
5. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisbôa HRK, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50 (3): 263-267.
6. US Renal Data System, *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005.

7. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6 year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 226- 271.
8. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-1100.
9. Fioretto P, Stehouwer CDA, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hinsbergh VWM, Crepaldi G, Nosadini R. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998; 41: 233-236.
10. Stehouwer CDA, Gall MA, Twisk JWR, Knudsen E, Emeis JJ and Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1157-1165.
11. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP and Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in non diabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58: 1703-1710.
12. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a causal antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-1596.
13. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: S4- S36.
14. Rolka DB, Fagot-Campagna A, Narayan KMV. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001; 24 (2): 197-201.
15. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165-172.

16. Roberts II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman LS, Gilman AS, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2002. p. 687-688.
17. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, FitzGerald GA. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 1991; 15: 2304-2312.
18. FitzGerald GA. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A₂ as an amplifying signal for the other agonists. *Am J Cardiol* 1991; 68: 11B-15B.
19. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790-804.
20. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
21. Patrono C, Rodríguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-2383.
22. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 2002; 105: 387-392.
23. Muller DN, Heyssmeyer V, Dechend R, Hampich F, Park JK et al. Aspirin inhibits NF- κ B and protects from angiotensin II-induced organ damage. *FASEB J* 2001; 15: 1822-1824.

24. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
25. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
26. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
27. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
28. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
29. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, on behalf of the PPP Collaborative Group. 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: 3264-3272.
30. Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-2010.

31. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1366-1368.
32. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. 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.
33. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-160.
34. 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.
35. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-628.
36. Donadio JV, Ilstrup DM, Holley KE, Romero JC. Platelet-inhibitor treatment of diabetic nephropathy: a 10-year prospective study. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 3-15.
37. Hopper AH, Tindall H, Davies A. Administration of aspirin-dipyridamole reduces proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 140-143.
38. Khajehdehi P, Roozbeh J and Mostafavi H. A comparative randomized and placebo-controlled short-term trial of aspirin and dypiridamole for overt type-2 diabetic nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 145-148.

39. Hansen HP, Gaede PH, Jensen BR, Parving HH. Lack of impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2000; 23: 1742-1745.
40. Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 539-542.
41. Pitt B, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD): subgroup results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 215A.
42. Peterson JG, Topol E, Sapp SK, Young JB, Lincoff AM, Lauer MS. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109: 371-377.
43. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-1043.
44. Fossum E, Moan A, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, et al. For The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 770-775.
45. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991; 98: 757-765.

46. Cusick M, Meleth AD, Agrón E, Fisher MR, Reed GF, et al, for the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes. ETDRS report number 27. *Diabetes Care* 2005; 28: 617-625.
47. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)- its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-113.
48. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korczyn A. Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 1994; 25: 275-277.
49. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
50. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
51. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-17.
52. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003; 326: 82-83.
53. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2181-2188.
54. Watala C, Pluta J, Golanski J, M, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, Drzewoski J. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-

mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 2005; 83: 148-158.

55. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effects of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 1983; 29(3): 466-469.

56. Koskinen LK, Korpela MM, Lahtela JT, Laippala PJ, Pikkarainen PH, Koivula TA: Effects of acetaldehyde and acetylsalicylic acid on HbA1c chromatography in the FPLC method with Mono S cation exchanger. *Clin Chim Acta* 275 (1): 53-61, 1998.

Tabela 1 – Estudos que avaliaram o efeito de diferentes doses de aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares.

Estudo	Ano	Dose	Efeito
<i>Physicians' Health Study</i>	1988	325 mg/dias alternados.	↓ IAM
<i>British Doctors' Trial</i>	1988	500 mg/dia	inexistente
<i>Thrombosis Prevention Trial</i>	1998	75 mg/dia	↓ IAM
<i>Hypertension Optimal Treatment</i>	1998	75 mg/dia	↓ IAM
<i>Primary Prevention Project</i>	2001	100 mg/dia	↓ IAM
<i>Women's Health Study</i>	2005	100 mg/dia	↓ AVCi

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico.

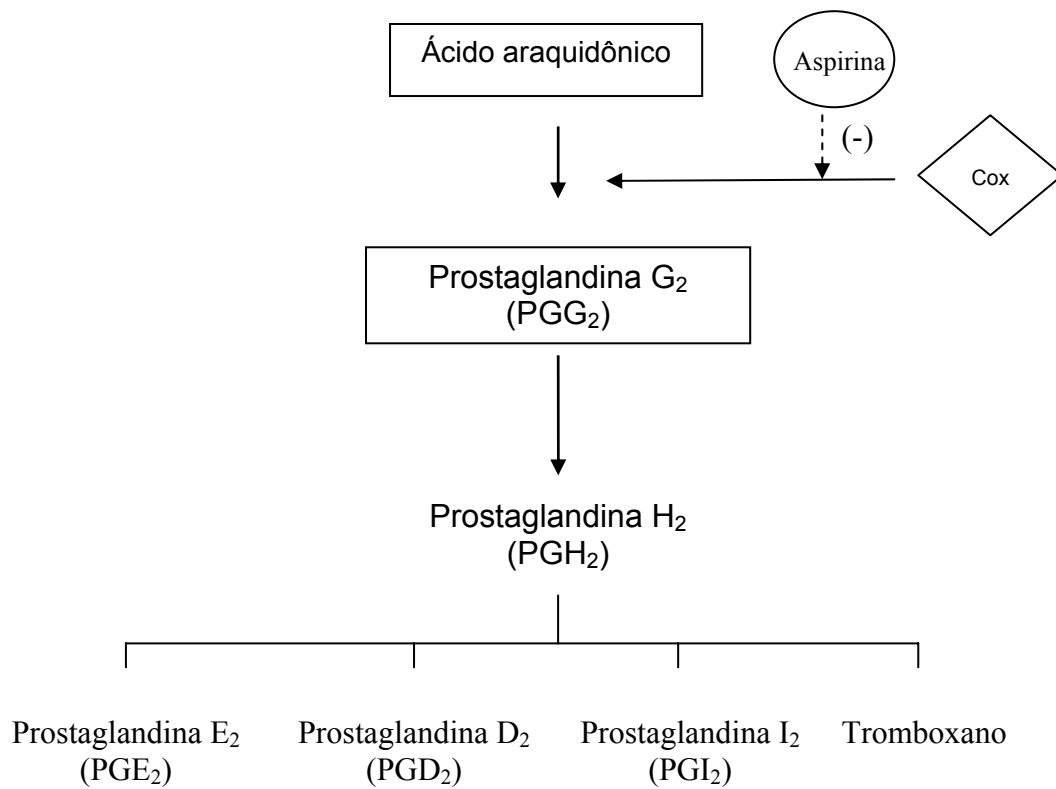


Figura 1 - Síntese de prostaglandinas e tromboxano pela via da ciclooxygenase (Cox);
 (-) inibição

Idade (anos)	Pontuação		Risco (%) de DAC em 10 anos																																										
	Homens	Mulheres																																											
30 - 34	-1	-9	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Homens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><1</td><td>2%</td></tr> <tr><td>0</td><td>3%</td></tr> <tr><td>1</td><td>3%</td></tr> <tr><td>2</td><td>4%</td></tr> <tr><td>3</td><td>5%</td></tr> <tr><td>4</td><td>7%</td></tr> <tr><td>5</td><td>8%</td></tr> <tr><td>6</td><td>10%</td></tr> <tr><td>7</td><td>13%</td></tr> <tr><td>8</td><td>16%</td></tr> <tr><td>9</td><td>20%</td></tr> <tr><td>10</td><td>25%</td></tr> <tr><td>11</td><td>31%</td></tr> <tr><td>12</td><td>37%</td></tr> <tr><td>13</td><td>45%</td></tr> <tr><td>≥14</td><td>≥53%</td></tr> </tbody> </table>	Homens		<1	2%	0	3%	1	3%	2	4%	3	5%	4	7%	5	8%	6	10%	7	13%	8	16%	9	20%	10	25%	11	31%	12	37%	13	45%	≥14	≥53%								
Homens																																													
<1	2%																																												
0	3%																																												
1	3%																																												
2	4%																																												
3	5%																																												
4	7%																																												
5	8%																																												
6	10%																																												
7	13%																																												
8	16%																																												
9	20%																																												
10	25%																																												
11	31%																																												
12	37%																																												
13	45%																																												
≥14	≥53%																																												
35 - 39	0	-4																																											
40 - 44	1	0																																											
45 - 49	2	3																																											
50 - 54	3	6																																											
55 - 59	4	7																																											
60 - 64	5	8																																											
65 - 69	6	8																																											
70 - 74	7	8																																											
Coolesterol total (mg/dl)			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Mulheres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>≤-2</td><td>1%</td></tr> <tr><td>-1</td><td>2%</td></tr> <tr><td>0</td><td>2%</td></tr> <tr><td>1</td><td>2%</td></tr> <tr><td>2</td><td>3%</td></tr> <tr><td>3</td><td>3%</td></tr> <tr><td>4</td><td>4%</td></tr> <tr><td>5</td><td>4%</td></tr> <tr><td>6</td><td>5%</td></tr> <tr><td>7</td><td>6%</td></tr> <tr><td>8</td><td>7%</td></tr> <tr><td>9</td><td>8%</td></tr> <tr><td>10</td><td>10%</td></tr> <tr><td>11</td><td>11%</td></tr> <tr><td>12</td><td>13%</td></tr> <tr><td>13</td><td>15%</td></tr> <tr><td>14</td><td>18%</td></tr> <tr><td>15</td><td>20%</td></tr> <tr><td>16</td><td>24%</td></tr> <tr><td>≥17</td><td>≥27%</td></tr> </tbody> </table>	Mulheres		≤-2	1%	-1	2%	0	2%	1	2%	2	3%	3	3%	4	4%	5	4%	6	5%	7	6%	8	7%	9	8%	10	10%	11	11%	12	13%	13	15%	14	18%	15	20%	16	24%	≥17	≥27%
Mulheres																																													
≤-2	1%																																												
-1	2%																																												
0	2%																																												
1	2%																																												
2	3%																																												
3	3%																																												
4	4%																																												
5	4%																																												
6	5%																																												
7	6%																																												
8	7%																																												
9	8%																																												
10	10%																																												
11	11%																																												
12	13%																																												
13	15%																																												
14	18%																																												
15	20%																																												
16	24%																																												
≥17	≥27%																																												
<160	-3	-2																																											
160 - 199	0	0																																											
200 - 239	1	1																																											
240 - 279	2	1																																											
≥280	3	3																																											
HDL-C (mg/dl)																																													
<35	2	5																																											
35 - 44	1	2																																											
45 - 49	0	1																																											
50 - 59	0	0																																											
>60	-1	-3																																											
Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (*) (mmHg)																																											
<120	0	<80	-3																																										
120 - 129	0	80 - 84	0																																										
130 - 139	1	85 - 89	0																																										
140 - 159	2	90 - 99	2																																										
≥160	3	≥100	3																																										
Diabete			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Soma de Pontos</th> </tr> </thead> </table>	Soma de Pontos																																									
Soma de Pontos																																													
Sim	2	4																																											
Não	0	0																																											
Fumo																																													
Sim	2	2																																											
Não	0	0																																											

(*) Quando os valores de pressão discordarem, usar o mais alto.

Figura 2 – Escore de risco de doença arterial coronariana (DAC) – escore de Framingham.

Efeito da Aspirina em Baixa Dosagem Sobre a Função Renal de Pacientes
com Diabete Melito Tipo 2 Microalbuminúricos em Uso de Enalapril:
estudo randomizado, cruzado e controlado com placebo

Eduardo Guimarães Camargo

Letícia Schwerz Weinert

Joel Lavinsky

Jorge Luiz Gross

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Descritores: aspirina, nefropatia diabética, microalbuminúria, diabete melito

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: 51 33325188 E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: O uso de aspirina está indicado em pacientes com diabetes melito (DM) e aumento da excreção urinária de albumina (EUA) para prevenção primária e secundária da doença cardiovascular. No entanto, está descrito que como anti-inflamatório, a aspirina pode ter um efeito deletério sobre a função renal. Além disso, a sua possível interação desfavorável com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido investigada.

OBJETIVO: Avaliar o efeito do uso de aspirina sobre a EUA e a taxa de filtração glomerular (TFG) de pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos em uso de enalapril.

DELINEAMENTO E MÉTODOS: Neste estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo, 18 pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos (EUA entre 30 e 300 mg/24 horas) receberam aspirina (300 mg/dia) seguida ou precedida por placebo idêntico por um período de 8 semanas, intercalado por um período de *washout* de 6 semanas. Os pacientes apresentavam idade de 56 ± 9 anos, duração do DM de $16 \pm 7,5$ anos, 11 (61%) eram do sexo feminino e todos estavam em uso de enalapril 10 mg duas vezes ao dia.

RESULTADOS: Não houve diferença significativa entre os pacientes no basal do placebo ou aspirina em relação à TFG (113 ± 35 vs. 112 ± 34 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$; $P=0,91$) e EUA [$58,6$ (6,8-216) vs. 64 (8,2-268) mg/24 horas; $P=0,66$], respectivamente. Ao final de 8 semanas de tratamento, não foi observada diferença significativa nos períodos de uso de placebo ou aspirina, respectivamente, em relação à TFG (108 ± 34 vs. 111 ± 47 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$; $P=0,90$) e EUA [$57,7$ (8,9-420,0) vs. 63 (8,2-272,0) mg/24 horas; $P=0,45$]. Não foram detectadas diferenças entre a pressão arterial ($133 \pm 16/79 \pm 7$ vs. $134 \pm 11/77 \pm 7$ mmHg; $P=0,41$), glicemia capilar (127 ± 46 vs. 131 ± 39 mg/dl; $P=0,67$) e

teste A1_c (8,0±1,7 vs. 8,6±1,7%), respectivamente, após placebo e aspirina. Não foram evidenciados efeitos do período (P=0,41) ou *carry-over* (P=0,49).

CONCLUSÃO: O uso de aspirina na dose de 300 mg/dia não interfere na EUA e TFG de pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos em uso de enalapril.

ABSTRACT

BACKGROUND: Aspirin is indicated for patients with diabetes mellitus (DM) and elevated urinary albumin excretion (UAE) to promote primary and secondary cardiovascular disease prevention. However, as antiinflammatory, aspirin can have a deleterious effect over renal function. Furthermore, the putative unfavourable interaction with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors has been investigated.

PURPOSE: To analyze the effect of aspirin on UAE and glomerular filtration rate (GFR) of microalbuminuric type 2 DM patients treated with the ACE inhibitor enalapril.

SUBJECTS AND METHODS: In this randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study, 18 microalbuminuric type 2 DM patients received aspirin (300 mg/d) or identical placebo for 8 weeks, after a 6-week washout period. The patients were aged 56 ± 9 years, with a diabetes duration of 16 ± 7.5 years; 11 (61%) were female, and were all under use of enalapril 10 mg bid.

RESULTS: There were no significant statistical differences at baseline between placebo or aspirin groups, respectively, regarding GFR (113 ± 35 vs. 112 ± 34 ml/min/1.73m²; $P=0.91$) and UAE [58.6 (6.8-216) vs. 64 (8.2-268) mg/24 h; $P=0.66$]. After 8 weeks of treatment there were no significant differences in the period using placebo or aspirin, respectively, regarding GFR (108 ± 34 vs. 111 ± 47 ml/min/1.73 m²; $P=0.90$) and UAE [57.7 (8.9-420.0) vs. 63 (8.2-272.0) mg/24 h; $P=0.45$]. There were no significant differences between blood pressure ($133\pm 16/79\pm 7$ vs. $134\pm 11/77\pm 7$ mmHg; $P=0.41$), capillary glycemia (127 ± 46 vs. 131 ± 39 mg/dl; $P=0.67$) and A1_c test (8.0 ± 1.7 vs.

8.6±1.7%), respectively after placebo and aspirin. There were no period (P=0.41) or carry-over effects (P=0.49).

CONCLUSION: Low doses of aspirin (300 mg/d) do not interfere with UAE and GFR levels of microalbuminuric type 2 DM under use of ACE inhibitor enalapril.

O diabetes melito (DM) é considerado um fator de risco equivalente à doença cardiovascular (DCV) (1,2) e sua presença aumenta em duas a quatro vezes a incidência de doença coronariana quando comparado com indivíduos sem DM (3). A presença de microalbuminúria aumenta de forma independente o risco de DCV em indivíduos com DM (4) e o uso de aspirina, na dose de 75-162 mg ao dia, é recomendado pela *American Diabetes Association (ADA)*, com nível A de evidência, como estratégia de prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares nestes indivíduos (5)

Apesar disso, até 25% dos indivíduos com DM e DCV e a maioria daqueles com outros fatores de risco não recebem a aspirina como estratégia para evitar um evento cardiovascular (6), sendo o suposto risco de nefropatia associada ao uso de anti-inflamatórios um fator limitante à prescrição da medicação. A possibilidade do desenvolvimento de nefrite intersticial e o efeito inibitório sobre a produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais decorrentes do uso de aspirina poderiam ter um efeito deletério sobre a função renal (7,8). Embora doses de até 150 mg/dia não interfiram na taxa de filtração glomerular (TFG) ou excreção urinária de albumina (EUA) (9,10), doses maiores de aspirina poderão ser necessárias nesses pacientes devido ao chamado fenômeno de resistência (11, 12, 13) e a repercussão dessas doses sobre o rim ainda não foi diretamente avaliada. Outro questionamento é que o uso concomitante de aspirina e de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), drogas frequentemente usadas simultaneamente por pacientes com DM (14), tem sido relacionado à redução do benefício cardiovascular (15) e poderia também diminuir o efeito anti-proteinúrico dos IECA.

Portanto, o objetivo deste estudo foi o de avaliar o efeito do uso de aspirina na dose de 300 mg/dia sobre a EUA e a TFG de pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos em uso de IECA.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados pacientes com DM tipo 2, conforme os critérios diagnósticos recomendados pela ADA, que apresentavam microalbuminúria, definida pela presença de EUA de 30 a 300 mg em pelo menos duas de três coletas de urina em 24 horas (16). Na fase de seleção e *run-in*, foram excluídos os pacientes com pressão arterial sistólica acima de 180 mmHg, apesar do tratamento, glicemia de jejum acima de 200 mg/dl, diagnóstico endoscópico de úlcera péptica ou história de hemorragia digestiva alta, história de doença macrovascular (angina, infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica ou acidente vascular cerebral isquêmico), plaquetopenia, uso regular de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), uso de terapia anticoagulante, alergia à aspirina ou falta de aderência ao protocolo do estudo. Todos os participantes eram provenientes do ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e assinaram o consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do hospital.

Os pacientes selecionados foram submetidos a um ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo-cego, comparando o uso de aspirina na dose de 300 mg, uma vez ao dia, com placebo, por um período de 8 semanas para avaliar o efeito sobre a função renal, analisada através da medida da TFG e da EUA.

Após a fase inicial de seleção, os pacientes foram acompanhados por um período de 8 semanas antes da randomização (fase de *run-in*). No início desta fase foi prescrito maleato de enalapril 10 mg duas vezes ao dia para todos os pacientes e, em consultas a

cada duas semanas, foi realizado o controle da pressão arterial e da glicemia. Durante o período de *run-in*, os anti-hipertensivos que vinham sendo usados foram mantidos e, exceto pelo acréscimo do IECA, outros anti-hipertensivos não foram adicionados para controle da pressão arterial. A randomização foi feita por um centro auxiliar utilizando uma tabela de números aleatórios e os pacientes foram alocados em blocos e estratificados conforme o nível da EUA (<150 ou ≥ 150 mg/ 24 horas) ao final do período de *run-in*, na ausência de critérios de exclusão e conforme as orientações do CONSORT (www.consort-statement.org). De acordo com o desenho cruzado e duplo-cego, cada paciente recebeu apresentações idênticas de aspirina ou placebo (denominados medicamento A e B) de forma seqüencial por um período de 8 semanas, intercaladas por período de *washout* de 6 semanas. Os pacientes foram orientados a ingerir a medicação ao acordar e, antes do início e ao final de cada período de tratamento, foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial. A aderência ao tratamento foi avaliada através da contagem de cápsulas ao final de cada período de tratamento.

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica consistiu de anamnese e exame físico completos, com a aplicação do questionário ROSE para avaliar a presença de angina, infarto do miocárdio e claudicação (17). A medida da pressão arterial sistêmica foi feita com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, por duas vezes, após 5 minutos de repouso, no braço direito, com leituras mais próximas da marcação de 2 mmHg da escala, sendo registrada a pressão diastólica como a fase V dos sons de Korotkoff.

A avaliação laboratorial foi realizada após 12 horas de jejum, no início e ao final de cada período de tratamento do estudo cruzado. A EUA foi medida em coleta de urina

de 24 horas, estéril, pelo método de imunoturbidimetria (Microalb; Ames-Bayer, Tarrytown, NY, USA; CV inter e intra- ensaio de 6,9% e 3,8%, respectivamente), com 3 exames por paciente em cada momento de avaliação, dos quais foi obtida uma média aritmética. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi medida através da técnica de injeção única do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (CV 12%) (18). A avaliação bioquímica incluiu a dosagem da glicemia, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, hematócrito, plaquetas, uréia e creatinina urinárias. O teste A_{1c} foi realizado pelo método de cromatografia líquida de alta performance (Merck-Hitachi L-9100 Glycated Hemoglobin Analyzer, Tokyo, Japan; CV inter e intra- ensaio de 2,4% e 0,5%, respectivamente), cujos valores de referência são de 4,1 a 6,0%. A glicemia foi medida pelo método enzimático da glicose oxidase UV e a glicemia capilar foi medida e registrada diariamente (glicosímetro Abbott), em pelo menos dois horários sugeridos (antes e 2 horas após as refeições) a partir do início do período de *run-in*. Uréia, colesterol total e triglicerídeos foram medidos por métodos enzimáticos. A creatinina foi medida pela reação de Jaffé.

Análise estatística

A EUA, por não apresentar uma distribuição simétrica, foi expressa como mediana e valores mínimo e máximo e foi transformada em logaritmo. Os demais resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão ou intervalo de confiança de 95%. Foram empregados o teste t para amostras independentes para avaliar o efeito do período, efeito do tratamento e efeito *carry-over* (19). Para variáveis de distribuição não-simétrica, foram empregados o teste de Mann-Whitney para 2 amostras pareadas e o teste t de Wilcoxon para 2 amostras independentes. Foi observado um coeficiente de variação da albumina urinária de 30%, sendo calculado que para observar uma elevação da EUA superior a essa variação eram necessários 17 pacientes ($\log \text{EUA}: 4,09 \pm 0,87$;

$\alpha= 0,05$ e $\beta= 0,20$). Para análise foi utilizado o programa Statistical Package for Social Science (SPSS 10.0- Professional StatisticsTM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Foram avaliados 78 pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos, dos quais 21 preenchem os critérios do estudo (Figura 1). Os pacientes excluídos apresentavam doença macrovascular (n=18), úlcera péptica ou relato de intolerância à aspirina (n=7), uso regular de AINES ou anticoagulante oral (n=12), já participavam de outro ensaio clínico (n=11) ou por outros motivos (n=9). No período de *run-in*, foram excluídos 2 pacientes (um por falta de aderência ao protocolo do estudo e outro por glicemia persistente acima de 300 mg/dl) e, após a randomização, 1 paciente foi excluído (diagnóstico de carcinoma de mama no período de *washout*). Portanto, 18 indivíduos foram randomizados e concluíram todas as fases do estudo. Quatorze dos 18 pacientes não estavam em uso do IECA por pelo menos 6 semanas antes de iniciar a fase de *run-in* e quatro usavam a terapia em dose diferente da estipulada pelo estudo (captopril 50-75 mg/dia, enalapril 5-40 mg/dia). No início da fase de *run-in* foi prescrito maleato de enalapril 10 mg duas vezes ao dia para todos os pacientes, que foi mantido durante todo o seguimento. Não foram observados eventos adversos relacionados à terapia com IECA.

A Tabela 1 mostra as características clínicas dos 18 pacientes incluídos no estudo. Em relação ao tratamento do DM, dieta (n=1), metformina (n=4), metformina associada à sulfoniluréia (n=10) e insulina (n=3) eram utilizados. Para tratamento da hipertensão arterial, diuréticos (n=7), beta-bloqueadores (n=3), bloqueadores dos canais de cálcio (n=2) e hidralazina (n=1) eram os medicamentos utilizados, isolados ou de forma combinada. Nenhum dos pacientes do estudo usava hipolipemiantes.

No início do período de *run-in*, a mediana da EUA era 103,0 mg/24 horas (35,0-271,0 mg/24 horas), a média do teste A1_c 8,1±1,4% e a média da pressão arterial era 145±17/82±10 mmHg. Ao final deste período, a EUA e pressão arterial sistólica reduziram significativamente para 63,0 mg/24 horas (6,8-216,0 mg/24 horas) (P=0,003) e 135±13 mmHg (P=0,001), respectivamente. A pressão arterial diastólica reduziu para 80±10 mmHg (P=0,18) e não houve modificação do teste A1_c (8,1±1,2%; P=0,68). Dos 18 pacientes, três atingiram valores de normoalbuminúria após 8 semanas de *run-in* e o percentual médio de redução da EUA neste período foi 30%.

Não foram observados efeito do período (P=0,41) ou efeito *carry-over* (P=0,49). A aderência aos tratamentos foi de 98%. Dispepsia transitória foi relatada por um paciente durante o uso de aspirina e não foram relatados efeitos adversos com o uso do placebo.

A Tabela 2 apresenta o controle metabólico e avaliação da função renal no período pré-randomização para placebo e aspirina. Não foram encontradas diferenças significativas em relação à glicemia, teste A1_c, perfil lipídico, TFG e EUA no início dos tratamentos.

Ao final de 8 semanas de tratamento, não foi observada diferença significativa na pressão arterial (133±16/79±7 vs. 134±11/77±7 mmHg; P=0,41), glicemia capilar média (127±46 vs. 131±39 mg/dl; P=0,67) e teste A1_c (8,0±1,7 vs. 8,6±1,7%; P=0,10) nos períodos de uso de placebo e aspirina, respectivamente. Da mesma forma não houve diferença após o uso de placebo e aspirina em relação aos níveis de colesterol total (208±69 vs. 223±81 mg/dl; P=0,55), triglicerídeos [112 (58-849) vs. 123 (59-850) mg/dl; P=0,21) e uréia urinária (28±14 vs. 27±12 g/24 horas; P=0,82), respectivamente. Os valores individuais de TFG em cada período estão representados na Figura 2. Não

foram evidenciadas diferenças significativas após o uso de placebo em comparação com aspirina (108 ± 34 vs. 111 ± 47 ml/min/1,73 m², respectivamente; $P=0,90$). A Figura 3 mostra os valores de EUA após cada período de tratamento, não tendo sido evidenciada diferença estatisticamente significativa. A média do percentual de variação da EUA (em logaritmo) observado após 8 semanas de tratamento com aspirina foi de 7% (-20 a 57%) e após placebo foi de 3% (-41 a 61%). Dois pacientes no grupo aspirina e um paciente no grupo placebo tiveram aumento da EUA superior a 30% (Figura 4), sem diferença estatística.

DISCUSSÃO

O presente estudo não evidenciou modificação nos níveis de EUA e TFG após 8 semanas de uso de aspirina, na dose de 300 mg/dia, em pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos em uso de enalapril.

Como o DM (1,2) e a presença de microalbuminúria (4) são fatores de risco definidos para DCV, o uso de aspirina é recomendado nestes pacientes como medida de prevenção de desfechos cardiovasculares (20) e o IECA pelo benefício observado sobre o rim (5). Evidências recentes, entretanto, têm sugerido que o uso de aspirina nas doses recomendadas tem eficácia reduzida na prevenção de DCV em alguns grupos de pacientes (21), entre os quais aqueles com DM (13,20), e que doses mais elevadas da medicação deveriam ser empregadas. Apesar de sua presença ser controversa (22), o fenômeno de resistência à aspirina, definido como uma incompleta inibição da atividade plaquetária pela droga quando usada nas doses clinicamente recomendadas (11), tem sido relatado em cerca de 20% dos pacientes com DM (23) e relacionado à atividade plaquetária intrínseca anormal (12). Nestes indivíduos, o controle glicêmico inadequado resulta em diminuição da sensibilidade plaquetária à aspirina e a glicação protéica não-

enzimática decorrente da hiperglicemia competiria com a acetilação induzida pela aspirina (12). Por outro lado, independente da atividade plaquetária, outros fatores com frequência presentes em indivíduos com DM e envolvidos na resistência à aspirina, tais como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e uso de AINES (11), parecem colaborar para redução da eficácia do agente anti-plaquetário nestes indivíduos. Portanto, parece que doses mais elevadas de aspirina se fazem necessárias nesses pacientes, o que poderia trazer um risco potencial de dano renal (7,8). Embora exista a hipótese de um possível efeito deletério, o uso de salicilatos em baixa dosagem (150 mg/dia) não trouxe repercussão negativa sobre a função renal de pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 com EUA elevada, não modificando níveis de EUA ou TFG (9,10), de forma semelhante ao nosso estudo. Por outro lado, as propriedades antiplaquetárias da aspirina poderiam ter um efeito favorável sobre a EUA em pacientes com nefropatia diabética (ND) (24,25). O uso de doses elevadas de aspirina (~1g/dia) em indivíduos com proteinúria resultou em redução significativa da EUA (24,25,26), sugerindo que o tratamento com o agente antiplaquetário poderia estabilizar a função renal. O uso de doses de aspirina acima de 500 mg/dia, entretanto, não é recomendado devido à maior ocorrência de efeitos colaterais, principalmente hemorragia digestiva e cerebral, e por não haver evidências de que seja superior ao uso de doses baixas de aspirina na prevenção de DCV (20).

Outra controvérsia em relação à aspirina, dessa vez em relação ao uso simultâneo com IECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), seria a de que a associação com essas drogas, frequentemente necessária em indivíduos com DM, poderia resultar em diminuição da eficácia desses agentes. Embora haja evidências sugerindo que associação de aspirina à terapia com BRA seja favorável, resultando em

redução adicional de desfechos cardiovasculares (27), análises de ensaios clínicos de tratamento de doença coronariana ou insuficiência cardíaca sugerem que o uso associado de aspirina poderia atenuar os benefícios cardiovasculares dos IECA (15,28). Uma revisão sistemática (29) observou, que, de forma significativa, ocorreu um menor efeito da terapia com IECA na prevenção de infarto agudo do miocárdio na presença de aspirina quando comparado com a sua ausência. De forma análoga, isto poderia ocorrer em pacientes com albuminúria elevada, interferindo no comprovado efeito anti-proteinúrico do IECA. O mecanismo sugerido é de que a aspirina poderia interferir no efeito hemodinâmico do IECA mediado por cininas e prostaglandinas vasodilatadoras (30,31). Sabidamente, o uso de anti-inflamatórios reduz os níveis de prostaglandinas a nível renal (7), contrapondo-se ao efeito de vasodilatação induzido pelos IECA e causando elevação da pressão arterial (32). Em nosso estudo, no entanto, não observamos perda do efeito anti-albuminúrico da droga quando usamos aspirina em pacientes já em uso de enalapril para tratamento da microalbuminúria, quando comparado com placebo. Este resultado coincide com os achados do estudo de Hansen et al., onde a maioria dos pacientes com DM 1 microalbuminúricos em uso de IECAs não modificou a EUA quando foi associada baixa dose de aspirina (9). O aumento de 7% da EUA no grupo utilizando AAS foi considerado clinicamente não significativo, já que o coeficiente de variação da EUA foi de cerca de 30%.

O fato de não encontrar-se uma diferença nos parâmetros de função renal suscita o questionamento em relação ao poder do estudo para definir que de fato a diferença não existe e que não trata-se da influência do erro beta. Nesse sentido, calculou-se que o poder do estudo para detectar uma diferença na EUA de 30% em relação ao placebo é

de 80% (média±desvio-padrão do logaritmo da EUA: 4,18±0,88 no grupo aspirina e 3,98±0,96 no grupo placebo; $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$).

Como previamente observado por Rolka et al., apesar do risco cardiovascular elevado, é preocupante o índice de subutilização da aspirina em indivíduos com DM (6). O fato do profissional de saúde recomendar o uso da medicação de forma enfática influencia favoravelmente este quadro (33), sendo necessário que esses profissionais estejam informados sobre o perfil de segurança e a eficácia do agente antiplaquetário.

Portanto, concluímos que o uso de aspirina e IECA deve ser incentivado como estratégia de prevenção de DCV em pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria, sem o temor de um possível efeito desfavorável sobre o rim. O uso de dose mais elevada de aspirina, de 300 mg/dia, mostrou-se seguro e não interferiu no efeito anti-proteinúrico do IECA.

Agradecimentos:

À Vânia N. Hirakata, pelo auxílio na análise estatística. Este estudo foi financiado com recursos do Projeto de Núcleos de Excelência do Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Referências bibliográficas

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel or ATP III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Program (NCEP III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

2. Eidelman RS, Lamas GA, Hennekens CH. The new National Cholesterol Education Program guidelines: clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2033-2038.
3. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors: special report: the 1997 American Heart Association's Lewis Atterbury Conner Lecture. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
4. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-1100.
5. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: S4- S36.
6. Rolka DB, Fagot-Campagna A, Narayan KMV. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001; 24: 197-201.
7. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165-172.
8. Foreed CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1801-1808.
9. Hansen HP, Gaede PH, Jensen BR, Parving HH. Lack of impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2000; 23: 1742-1745.

10. Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 539-542.
11. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142: 370-380.
12. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)- its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-113.
13. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, on behalf of the PPP Collaborative Group. 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: 3264-3272.
14. Gertein HC, Yusuf S, Mann JFE, Hoogwerf B, Zinman B, Held C et al: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
15. Pitt B, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD): subgroup results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 215A.
16. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S79-S83.
17. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in fields surveys. *Bull Wld Hlth Org* 1962; 27: 645-658.

18. Gross JL, Azevedo MJ, Friedman R, Silveiro SP, Pecis M. Medida da filtração glomerular pela técnica de 51Cr-EDTA. In: Cruz J et al. *Atualidades em Nefrologia 2*. Primeira edição. São Paulo, Editora Sarvier, 1992: p. 21-26.
19. Altman DG. Crossover trials. In: Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London, UK, Chapman and Hall, 1997: p. 441-476.
20. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
21. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1366-1368.
22. Patrono C, Rodríguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-2383.
23. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
24. Hopper AH, Tindall H, Davies A. Administration of aspirin-dipyridamole reduces proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 140-143.
25. Khajehdehi P, Roozbeh J and Mostafavi H. A comparative randomized and placebo-controlled short-term trial of aspirin and dipyridamole for overt type-2 diabetic nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 145-148.
26. Donadio JV, Ilstrup DM, Holley KE, Romero JC. Platelet-inhibitor treatment of diabetic nephropathy: a 10-year prospective study. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 3-15.

27. Fossum E, Moan A, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, et al. For The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 770-775.
28. Peterson JG, Topol E, Sapp SK, Young JB, Lincoff AM, Lauer MS. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109: 371-377.
29. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-1043.
30. Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, Fisman EZ, Nosrati I, Motro M. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertension* 2000; 13: 776-782.
31. Ahmed A. Interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors: should they be used together in older adults with heart failure? *J Am Geriatrics Soc* 2002; 50: 1293-1296.
32. Francois H and Coffman TM. Prostanoids and blood pressure: which way is up? *J Clin Invest* 2004; 114: 757-759.
33. Rodondi N, Vittinghoff E, Cornuz J, Butler J, Ding J, Satterfield S, Newman AB, Harris TB, Hulley SB, Bauer DC. Aspirin use for the primary prevention of coronary heart disease in older adults. *Am J Med* 2005; 118 (11): 1288e1-1288e9.

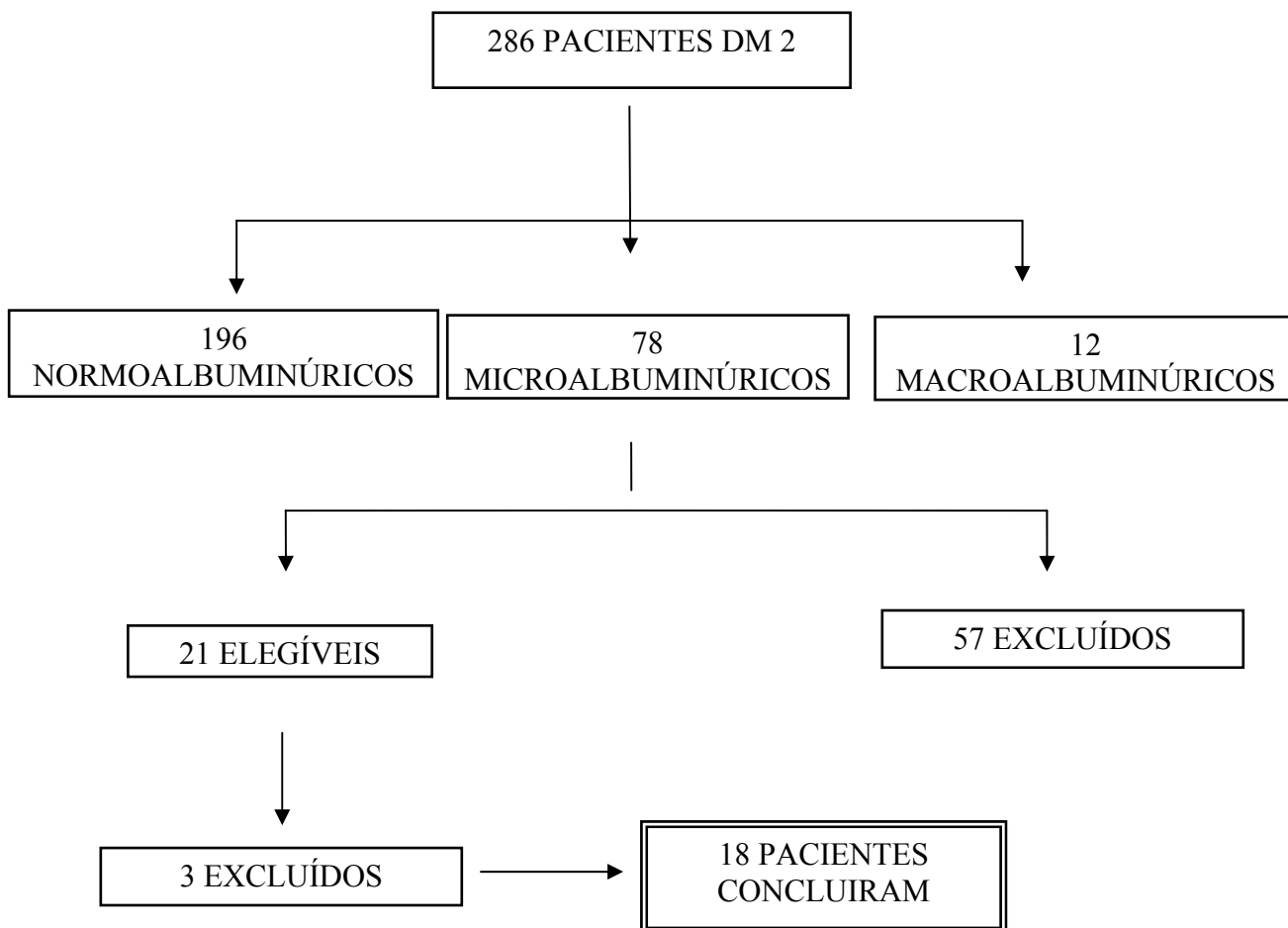


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes.

Tabela 1 – Características clínicas dos 18 pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos incluídos.

Característica	(n=18)
Idade (anos)	56±9
Sexo (M/F)	7/11
Raça (B/Não-B)	12/6
Tempo de DM (anos)	16±7,5
Tabagismo (%)	3 (16)
Hipertensão arterial (%)	12 (65)
Retinopatia (%)	7 (38)
IMC (kg/m ²)	29±4
Peso (kg)	78±8
Cintura (cm)	82±10

Valores expressos como média±DP ou número de casos (percentual)

M: masculino; F: feminino; B: brancos; Não-B: não-brancos; IMC: índice de massa corporal

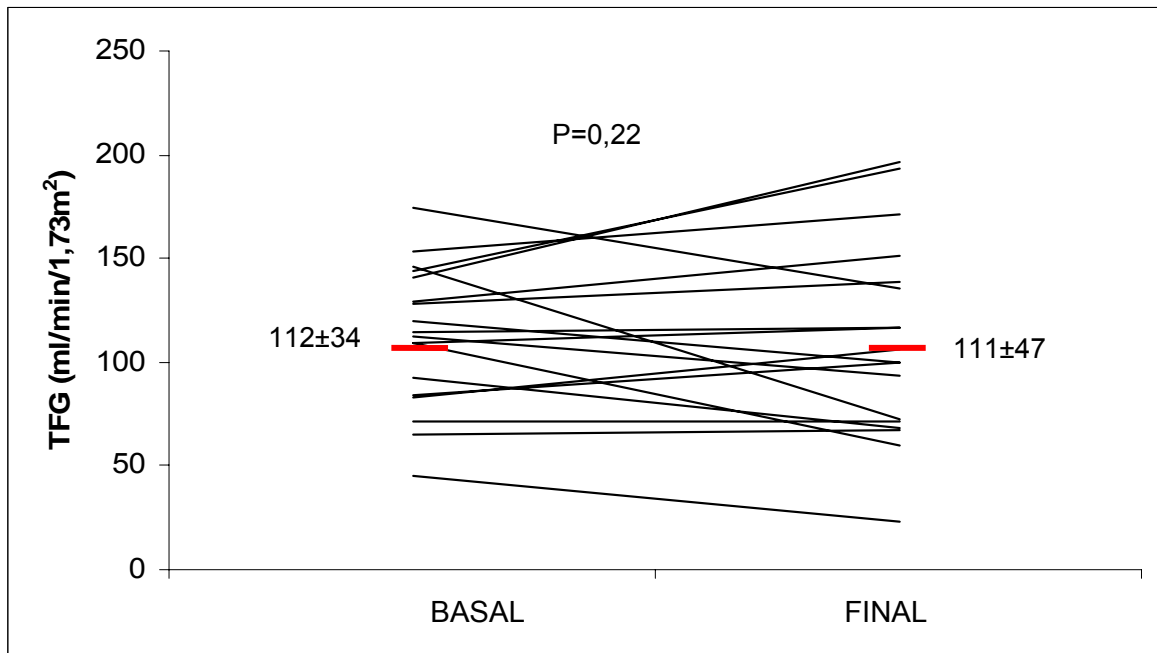
Tabela 2 – Comparação entre os 18 pacientes DM 2 microalbuminúricos no início dos tratamentos.

	PLACEBO	ASPIRINA	P
Glicemia (mg/dl)	128±49	129±36	0,95
Teste A1c (%)	8,1±1,4	8,1±1,0	0,93
Colesterol (mg/dl)	219±74	209±71	0,70
Triglicerídeos (mg/dl)	142 (62-966)	146 (58-894)	0,89
Creatinina (mg/dl)	1,0±0,2	0,9±0,1	0,51
Uréia urinária (g/ 24h)	28±10	31±18	0,52
TFG (ml/min/1,73m ²)	113±35	112±34	0,91
EUA (mg/ 24h)	58,6 (6,8-216)	64,0 (8,2-268)	0,66

Valores expressos como média±DP, mediana (variação)

TFG: taxa de filtração glomerular, EUA: excreção urinária de albumina

A



B

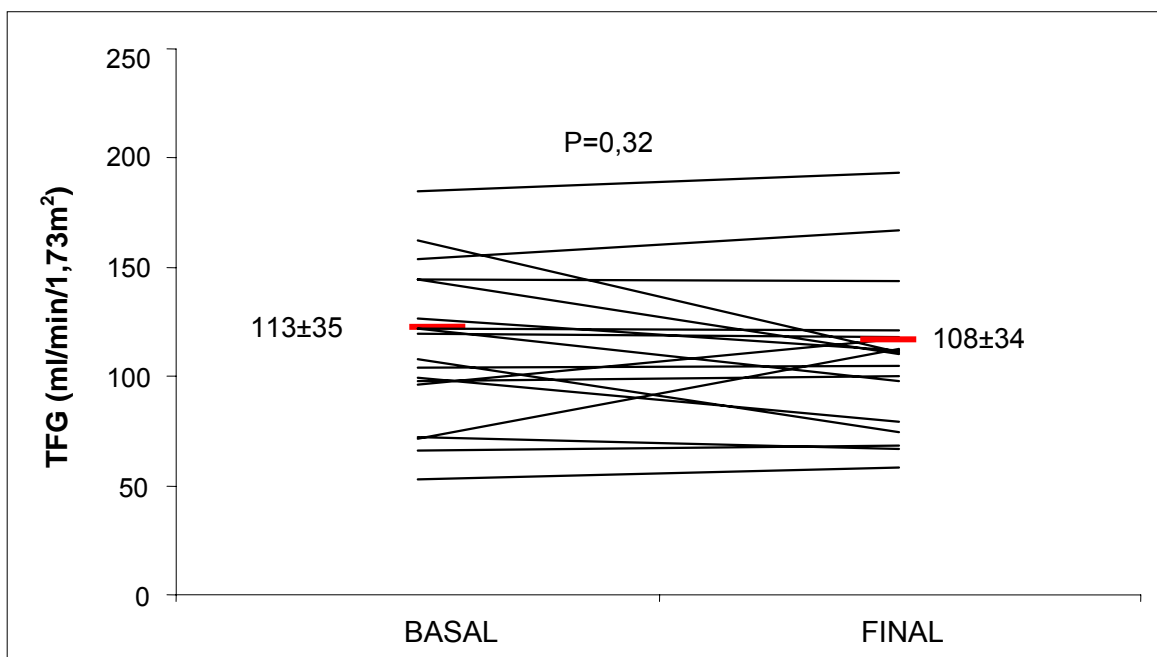


Figura 2 – Efeito do uso de aspirina (2A) e placebo (2B) por 8 semanas sobre a TFG dos 18 pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos.

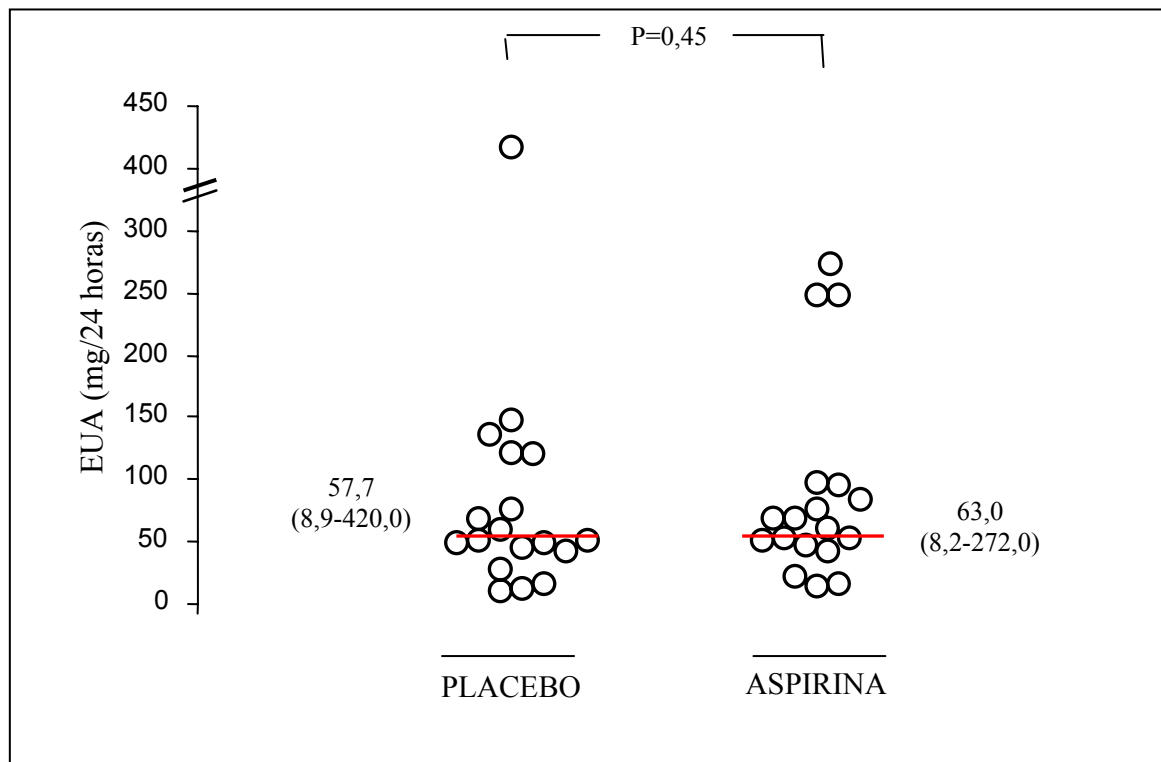


Figura 3 – Comparação do efeito do uso de aspirina e placebo sobre a EUA após 8 semanas de tratamento (n=18).

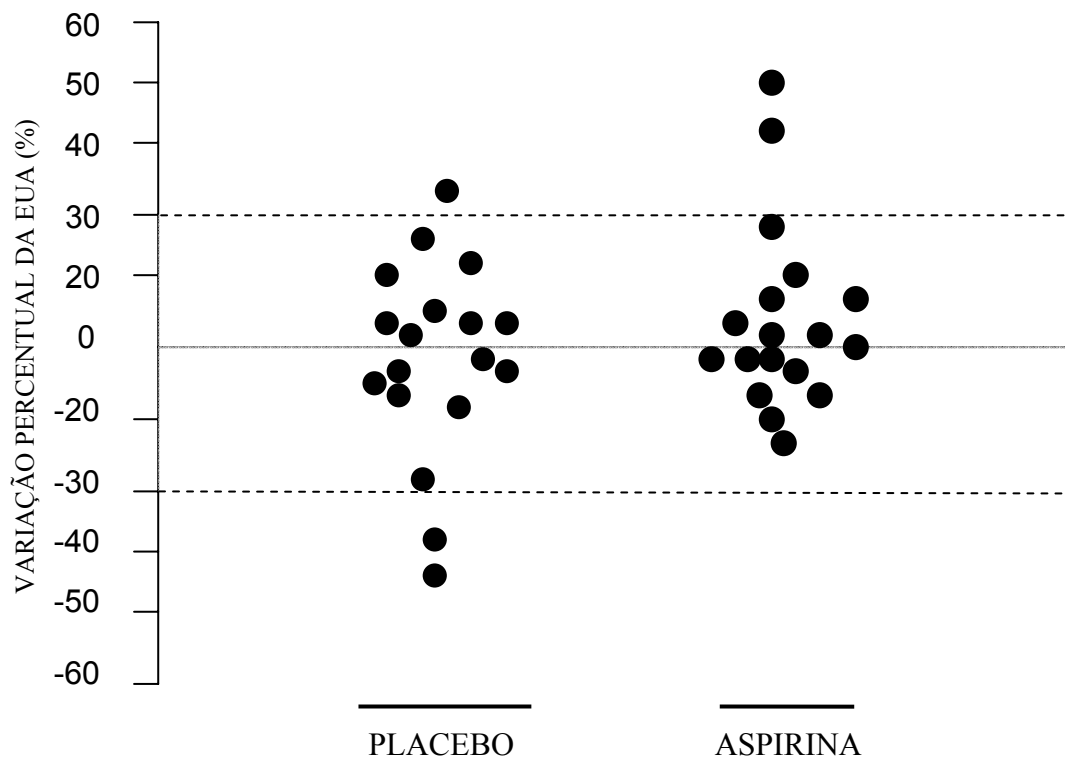


Figura 4 – Variação percentual da excreção urinária da albumina (EUA), em logaritmo, ao final de 8 semanas de tratamento com placebo ou aspirina.

Considerações Finais

A alta prevalência de DCV e a conseqüente elevada morbi-mortalidade em pacientes com DM justifica o uso de aspirina em baixa dosagem como estratégia preventiva. Apesar das evidências favoráveis e da forte recomendação da ADA incentivando a prescrição do agente antiplaquetário, um grande número de pacientes não recebe a aspirina com o intuito de evitar o surgimento de um evento cardiovascular. O risco de ocorrência de eventos adversos, principalmente hemorrágicos, e o temor de piora da retinopatia e nefropatia diabéticas são fatores limitantes para a prescrição do salicilato. Ao contrário da comprovação da ausência de efeito deletério sobre a retinopatia diabética, descrita pelo estudo *ETDRS*, a influência do uso da aspirina sobre a função renal de pacientes com diabetes não foi completamente elucidada e vem sendo estudada, particularmente naqueles com aumento da excreção urinária de albumina.

A análise dos dados apresentados nessa dissertação contribuem para demonstrar que o uso de aspirina em baixa dosagem não afeta a excreção urinária de albumina ou a taxa de filtração glomerular em pacientes com diabetes melito tipo 2 microalbuminúricos em uso de enalapril. Da mesma forma, a possível interferência da aspirina sobre o efeito anti-albuminúrico do inibidor da angiotensina enalapril não foi evidenciada em nosso estudo. Portanto, demonstramos que doses mais elevadas do agente antiplaquetário em pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos, não promovem efeito deletério sobre a função renal ou interação desfavorável com o IECA.