



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares
em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática com
metanálise e análise sequencial de ensaios clínicos randomizados**

Dissertação de Mestrado

Natália Guedes Conte

Porto Alegre, novembro de 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

Aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática com metanálise e análise sequencial de ensaios clínicos randomizados

Dissertação de Mestrado

Natália Guedes Conte

Orientadora: Prof^a Dr^a Cristiane Bauermann Leitão

Coorientadora: Profa Dr^a Lana Catani F. Pinto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, novembro de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Guedes Conte , Natália

Aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática com metanálise e análise sequencial de ensaios clínicos randomizados / Natália Guedes Conte . -- 2022.

71 f.

Orientador: Cristiane Bauermann Leitão.

Coorientador: Lana Catani F. Pinto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Aspirina. 2. Diabetes Mellitus. 3. Metanálise. 4. Prevenção Secundária. I. Bauermann Leitão, Cristiane, orient. II. Catani F. Pinto, Lana, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Cristiane Bauermann Leitão, por ser minha inspiração de médica, pesquisadora e endocrinologista. Agradeço por todos os ensinamentos. Sua competência, dedicação e amor pelo que faz, paciência e atenção admirável com todos, foram fundamentais para o meu crescimento nesses anos em que tive o privilégio de ser sua aluna.

À minha coorientadora, Profa Dr^a Lana Catani F. Pinto, por ser uma importante chave no meu processo de aprendizagem em estatística, além de ter me confiado este projeto. Seu entusiasmo e busca constante por conhecimento são uma inspiração para mim.

À minha família; meus pais, irmão e meu namorado, que sempre proporcionaram todas as ferramentas para o meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada pelo apoio incondicional, amor e segurança durante toda a minha vida. Sem vocês, nada disso seria possível.

Às colaboradoras deste projeto, Georgia Tupi Caldas Pulz e Marcela Rodrigues pela dedicação, responsabilidade e grande auxílio na coleta de dados, análises e apresentações. O auxílio de vocês tornou esse projeto viável.

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentado na forma de uma introdução sobre o tema em português, seguido de um artigo do tipo revisão sistemática com metanálise em inglês.

SUMÁRIO

RESUMO DA DISSERTAÇÃO.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
CAPÍTULO 1	13
Resumo.....	14
Abstract.....	15
Introdução.....	16
Estado Protrombótico no Diabetes Mellitus	17
Principais Medicações Antiplaquetárias	22
Recomendações para terapia antiplaquetária	29
Conclusões.....	32
Referências.....	33
CAPÍTULO 2	43
Abstract.....	44
Introduction.....	45
Methods.....	46
Results.....	49
Discussion.....	51
References.....	54
Supplementary Material.....	64
CAPÍTULO 3	69
Considerações Finais e Perspectivas Futuras	70

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus (DM) tipo 2. Historicamente, a terapia antiplaquetária é recomendada para prevenir eventos cardiovasculares no DM, mas a sua indicação é baseada principalmente em estudos antigos com dados oriundos da população em geral. Além disso, as metanálises referentes a este tema disponíveis na literatura até então são conflitantes, no sentido de incluir estudos heterogêneos, com metodologias diferentes. Com o advento de recentes ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares em indivíduos com DM tipo 2, ficou evidente que medicamentos antidiabéticos reduzem a mortalidade cardiovascular. Assim, é relevante discutir o uso de antiplaquetários na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 no cenário atual. Sendo assim, o objetivo do nosso trabalho foi realizar uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com análise sequencial de estudos (TSA, do inglês *trial sequential analysis*) para avaliar o efeito do uso de aspirina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2. Os critérios de inclusão foram estudos com pacientes com DM tipo 2 usando aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares relatando qualquer um dos desfechos de interesse (acidente vascular encefálico não fatal, infarto agudo do miocárdio não fatal, mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas). Estudos com pelo menos 12 meses de acompanhamento foram incluídos. Realizamos metanálise direta com o número de eventos nos grupos intervenção e controle, e o risco relativo de eventos foi calculado. As diferenças médias agrupadas foram calculadas usando um modelo de efeitos aleatórios, seguido por análises de sensibilidade e meta-regressão. A adequação do tamanho amostral foi estimada por TSA. Foram incluídos 7 estudos (2.320 pacientes) a partir de 16.072 referências inicialmente avaliadas. As bases de dados utilizadas para a busca foram: PubMed, EMBASE, Cochrane Library e clinicaltrials.org. Os estudos incluídos incluíram apenas pacientes com DM tipo 2, com idade média de 62 anos, publicados entre 1976 a 2008. O desfecho primário (MACE do inglês *major adverse cardiovascular events*: acidente vascular cerebral não fatal, infarto agudo do miocárdio não fatal e mortalidade cardiovascular) foi relatado em 302 (26,1%) de 1.154 usuários de aspirina e em 307 (28,4%) de 1.081 pacientes controles. O RR agrupado foi de 0,88

(IC 95%: 0,68-1,13; p da heterogeneidade = 0,02; I² = 62%). Para MACE substituindo mortalidade cardiovascular por mortalidade por todas as causas, 402 (33,4%) eventos ocorreram em 1.202 usuários de aspirina e 426 (38,1%) em 1.118 pacientes controles. O RR combinado foi de 0,89 (IC 95%: 0,74-1,08; p da heterogeneidade = 0,05; I² = 50%). A análise TSA demonstrou que o tamanho da amostra agrupada não foi suficiente para conclusões definitivas e seriam necessários 15.940 pacientes para adequação do poder. Sendo assim, nenhum benefício da aspirina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 foi observado na análise agrupada de ensaios clínicos randomizados disponíveis. O TSA mostra que são necessários mais estudos com amostras maiores para definir se há um real benefício desse medicamento.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

ECR - Ensaio clínico randomizado

TSA - Análise sequencial de estudos

AVE - Acidente vascular encefálico

IAM - Infarto agudo do miocárdio

DAC - Doença arterial coronariana

DAP - Doença arterial periférica

TXA2 - Tromboxano A2

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

NO - Óxido nítrico

PGI2 - Prostaciclina

GP - Glicoproteína

ADP - Adenosina difosfato

AMP - Adenosina monofosfato

SCA - Síndrome coronariana aguda

ICP - Intervenção coronariana percutânea

DAPT - Dupla anti-agregação plaquetária

AIT - Ataque isquêmico transitório

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1.

Tabela 1. Resumo das anormalidades plaquetárias no diabetes.....18

Tabela 2. Resumo dos principais antagonistas do receptor P2Y₁₂.....23

CAPÍTULO 2.

Table 1. Characteristics of included trials.....60

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1.

Figura 1. Vias de coagulação sanguínea	17
---	----

CAPÍTULO 2.

Figure 1. Citation flow diagram.....	59
Figure 2. Forest Plot for MACE (Cardiovascular-Related Mortality)	60
Figure 3. Trial sequential analysis for MACE (Cardiovascular-Related Mortality).....	61
Figure 4. GRADE recommendations.....	62

CAPÍTULO 1

Antiagregantes plaquetários em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: Revisão da Literatura

RESUMO

As complicações cardiovasculares continuam sendo a principal causa de mortalidade e morbidade em pacientes com diabetes mellitus (DM). Isso está relacionado ao aumento de risco de doença vascular aterosclerótica nesta população, juntamente com um estado pró-trombótico. O risco aumentado de aterotrombose é secundário à hiperreatividade plaquetária associada ao aumento dos níveis e/ou atividade alterada dos fatores de coagulação. Essa revisão abrange os mecanismos patogênicos do estado pró-trombótico no DM, como a produção aumentada de tromboxano e trombina, distúrbios do cálcio intra-plaquetário e os efeitos da hiperglicemia. Além disso, revisamos o papel dos principais agentes antiplaquetários na modulação do ambiente trombótico no DM e na melhora dos desfechos cardiovasculares nesta população de alto risco. Sabe-se que a aspirina continua sendo a pedra angular da terapia antiplaquetária, mas parece ter benefício limitado no DM. Desse modo, revisamos as evidências mais recentes para o uso da aspirina como tratamento a longo prazo para prevenção secundária em pacientes com DM. Também discutimos os efeitos dos vários inibidores de P2Y₁₂, incluindo clopidogrel, prasugrel e ticagrelor, tanto a curto como a longo prazo na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e destacamos as lacunas no conhecimento que representam áreas para pesquisas futuras, visando melhorar os resultados clínicos nessa população de alto risco.

ABSTRACT

Cardiovascular complications remain the leading cause of mortality and morbidity in patients with diabetes (DM). This is related to an increased risk for advanced atherosclerotic vascular disease in this population, along with an enhanced thrombotic status. The increased risk of thrombosis is secondary to platelet hyperreactivity, increased levels and/or altered activity of clotting factors. The current review covers the pathogenic mechanisms of the prothrombotic state in DM, such as increased production of thromboxane and thrombin, disturbances of intraplatelet calcium and effects of hyperglycemia. In addition, we review the role of major antiplatelet agents in modulating the thrombotic environment in DM and improving cardiovascular outcomes in this high-risk population. Aspirin remains the cornerstone of antiplatelet therapy, but appears to have limited benefit in DM. Therefore, we review the most recent evidence for the use of aspirin as a long-term treatment for secondary prevention in patients with DM. We also discuss the short and long-term effects of the various P2Y₁₂ inhibitors, including clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor on secondary prevention of cardiovascular events and highlight gaps in knowledge that represent areas for future research to improve clinical outcomes in this high-risk population.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são um conjunto de patologias que incluem: doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial periférica (DAP). Elas continuam sendo a principal causa de mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus (DM), além de ocasionar morbidade significativa que pode afetar substancialmente a qualidade de vida das pessoas (1). Indivíduos com DM tipo 2 têm um risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (2,3). Está bem descrito na literatura que, além de um maior risco de primeiro evento vascular, a evolução clínica após um episódio isquêmico é pior em pessoas com DM em comparação com aqueles com metabolismo normal da glicose. Este aumento de risco está amplamente relacionado a maior extensão da doença vascular, bem como a existência de mecanismos pró-trombóticos, diretamente desencadeados pela hiperglicemia ou decorrentes do aumento do estresse oxidativo, da disfunção endotelial, da inflamação sistêmica de baixo grau e de um estado de hipercoagulabilidade com reatividade plaquetária aumentada (4). Após síndromes coronarianas agudas, os pacientes são tratados com o mesmo esquema de medicações antiplaquetárias e nas mesmas doses, independentemente da presença de DM (35). A intervenção multifatorial é crucial para limitar a progressão da aterosclerose nesses indivíduos, incluindo otimização da glicemia, melhora do controle da pressão arterial e o tratamento da dislipidemia (6). Existem orientações relativamente claras abordando o gerenciamento desses fatores de risco que são atualizadas regularmente (7,8). No entanto, as mesmas orientações parecem ser mais controversas quando se trata de terapias antiplaquetárias no DM, principalmente devido à escassez geral de estudos de grande escala, específicos para DM nesta área, que por sua vez, tornam problemáticas as recomendações concretas.

Dado o exposto, a presente revisão fornece uma visão geral dos principais mecanismos patogênicos para o aumento do risco de aterotrombose no DM, revisa as terapias antiplaquetárias atuais, os principais estudos relacionados a prevenção secundária de eventos cardiovasculares com uso de antiplaquetários e finalmente aborda as últimas recomendações para terapia antiplaquetária no DM.

ESTADO PROTROMBÓTICO NO DIABETES MELLITUS

Ativação e agregação plaquetária

A ativação e agregação plaquetárias são essenciais tanto para a hemostasia normal quanto para a aterosclerose patológica. As plaquetas circulantes fluem no sangue como discos lisos e são normalmente separadas da matriz de tecido conjuntivo subendotelial por células endoteliais vasculares. O endotélio saudável secreta óxido nítrico e prostaciclina, que ajudam a manter as plaquetas em um estado inativo. Na superfície da célula endotelial, a adenosina difosfato (ADP), um potente ativador plaquetário, é normalmente convertido em adenosina monofosfato (AMP) através da ação do CD39, e o AMP é posteriormente convertido em adenosina através da ação do CD79, promovendo adicionalmente a inatividade plaquetária (29). Se houver ruptura na integridade do endotélio vascular, as plaquetas são expostas ao colágeno subendotelial e ao fator de von Willebrand. Estes ligantes subendoteliais interagem com os receptores de glicoproteína da membrana plaquetária (GpVI e GpIb/IX/V) para promoverem a adesão plaquetária e ativação subsequente. Essas interações induzem alterações conformacionais, permitindo que as plaquetas se espalhem ao longo das fibrilas de colágeno e promovam a liberação de potentes estimulantes da ativação e agregação plaquetária, incluindo tromboxano A₂ (TXA₂) e ADP, na circulação. A ativação das plaquetas é ainda influenciada pelo início da cascata de coagulação, que ocorre quando o fator tecidual exposto se liga ao fator VIIa circulante, levando à produção de trombina, um agonista plaquetário altamente potente, e fibrinogênio (30,31). Na figura 1 são mostrados os fatores de coagulação que podem ser alterados no DM.

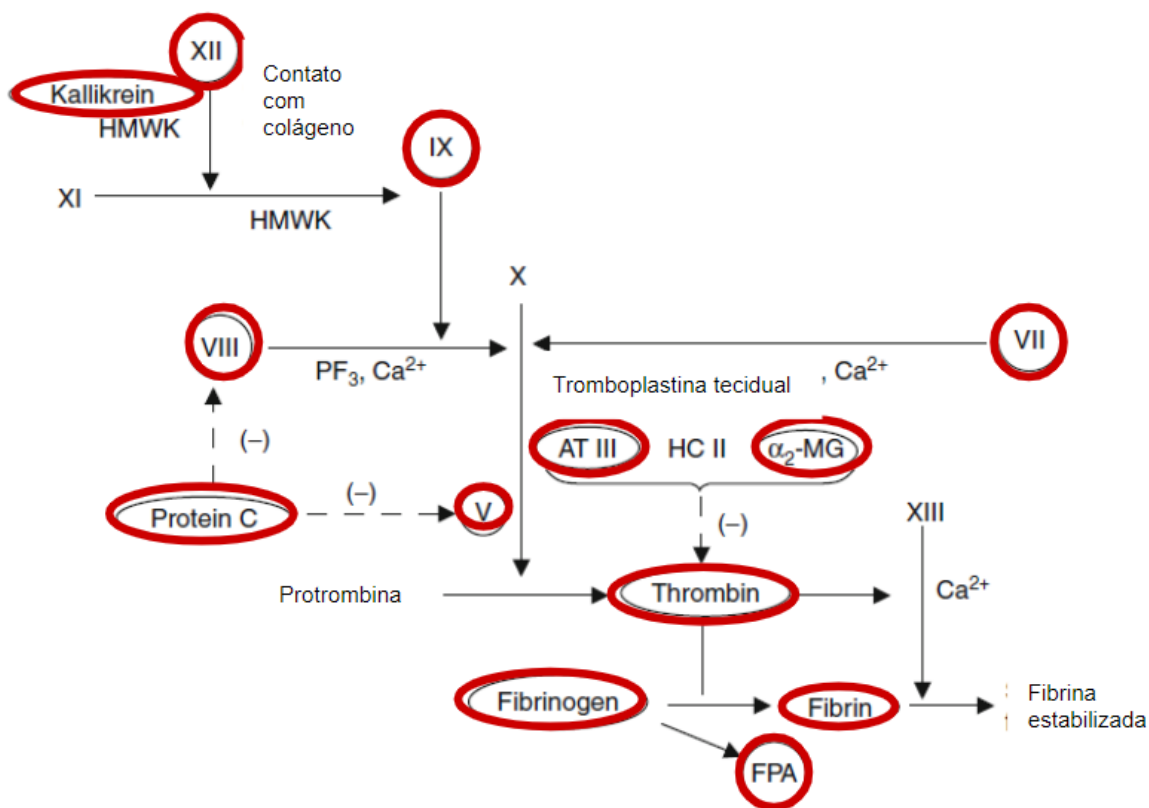


Figura. 1. Vias de coagulação sanguínea. Circulados em vermelho estão os fatores que podem ser alterados no diabetes mellitus. AT III = antitrombina III; FPA = fibrinopeptídeo A; HC II = cofator de heparina II; HMWK = cininogênio de alto peso molecular ; PF3 = fator plaquetário 3; α_2 -MG = α_2 -macroglobulina; ; (-) indica efeito inibitório; (reproduzido de Jokl et al.[76]).

Hiperatividade plaquetária

As anormalidades plaquetárias observadas no DM estão resumidas no Quadro 1. A disfunção plaquetária no DM pode ser encontrada mesmo antes do desenvolvimento de danos visíveis na parede do vaso (9-12). O quadro geral da disfunção plaquetária inclui adesão e agregação alteradas e a hipersensibilidade a agonistas. As plaquetas em pacientes com DM respondem com mais frequência a estímulos subliminares, dissipando-se e consumindo-as mais cedo, contribuindo assim para a trombopoiese acelerada e liberação de plaquetas (13). As plaquetas ativadas no DM também são uma rica fonte de citocinas e quimiocinas (por

exemplo, fator plaquetário-4, interleucina-1 β e CD40L) e, assim, contribuem para a inflamação e aterogênese, além de contribuir para o meio pró-coagulante (12-16).

Quadro 1. Resumo das anormalidades plaquetárias no diabetes mellitus

- Aumento da produção de tromboxano A2 a partir do ácido araquidônico
- Expressão aumentada de moléculas de adesão à superfície das plaquetas como CD31, CD49b, CD62P e CD63, levando a um aumento da ativação plaquetária
- Aumento na geração de trombina dependente de plaquetas
- Expressão de receptores de superfície plaquetária aumentada, como P-selectina, GP Ib e GP IIb/IIIa, possivelmente devido à glicação não enzimática das proteínas receptoras
- Redução da síntese vascular dos antiagregantes prostaciclina e óxido nítrico, mudando o equilíbrio da agregação e vasoconstrição
- Homeostase do cálcio desordenada nas plaquetas
- Diminuição do número e afinidade dos receptores de insulina plaquetária

Adaptado: Natarajan, A. et al. 2008 (27)

Aumento da produção de tromboxano

O tromboxano A2 (TXA2) é um potente ativador plaquetário cuja síntese é suprimida pela aspirina. As anormalidades na sua produção estão entre as primeiras alterações caracterizadas em plaquetas de indivíduos com DM. A produção de tromboxano em pacientes com função renal preservada pode ser medida pela excreção urinária de 11-desidro-TXB2, seu principal metabólito enzimático. A excreção deste metabólito foi significativamente aumentada em pacientes com DM tipo 2 nos principais estudos (17-18). O controle metabólico rigoroso com terapia com insulina resultou em 50% de redução na excreção de 11-desidro-TXB2. O uso da aspirina reduziu a excreção deste metabólito e a descontinuação dela reverteu esse efeito, confirmando assim sua origem plaquetária (18).

Aumento da expressão de moléculas de adesão e receptores

Uma variedade de moléculas de adesão são pré-armazenadas em grânulos intraplaquetários e expressos na superfície plaquetária durante sua ativação. Plaquetas de pacientes com DM tipo 2, em comparação com controles, mostraram um aumento da expressão das moléculas de adesão CD31, CD36, CD49b, CD62P e CD63 quando avaliado por citometria de fluxo. A melhora do controle glicêmico em um período de três meses levou a um declínio em sua expressão (19). Plaquetas em pacientes com DM têm expressão de superfície aumentada de GP Ib e GP IIb/IIIa (20). GP Ib age como mediador da ligação do fator de von Willebrand (vWf) – um passo importante na trombogênese dependente de plaquetas. O aumento da expressão de GP IIb/IIIa nas superfícies plaquetárias leva a uma maior ligação do fibrinogênio e, subsequentemente, à reticulação plaquetária e trombogênese. Devem ser observados que os níveis de fibrinogênio por si só podem ser aumentados em associação com o DM tipo 2 (10).

Efeitos da hiperglicemia

A hiperglicemia aguda *in vivo* resulta na ativação plaquetária em pacientes com DM tipo 2. Além disso, uma ligação entre picos hiperglicêmicos e incidência de eventos isquêmicos foi demonstrada em um estudo (21). A hiperglicemia também causa glicação não enzimática de proteínas da membrana plaquetária, resultando em alterações na estrutura e conformação proteica, bem como alterações da dinâmica lipídica da membrana (22-23). Isso, por sua vez, pode levar a um aumento na expressão de certos receptores plaquetários cruciais, por exemplo, P-selectina e GP IIb/IIIa, alterando assim a atividade plaquetária. A glicação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) circulantes pode tornar as plaquetas hipersensíveis. O LDL glicado causa um aumento na concentração intracelular de cálcio e produção de óxido nítrico (NO) nas plaquetas. Em paralelo, outras anormalidades lipídicas características do DM tipo 2, como níveis elevados de triglicérides, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), também podem afetar a função plaquetária ao interferir com a fluidez da membrana e sistemas intracelulares (24). Sabe-se que a hipoglicemia mostrou ser pró-trombótica (28) e, portanto, o tratamento excessivo

de níveis elevados de glicose e precipitação de hipoglicemia podem aumentar o potencial de trombose.

Interações plaquetas-células endoteliais

Em vasos saudáveis, a prostaciclina (PGI₂) e o NO combinam-se para prevenir a aderência das plaquetas ao endotélio e sua agregação. Esses antiagregantes são liberados continuamente pelo endotélio saudável, e sua síntese é aumentada durante a agregação plaquetária em resposta a agentes como trombina e bradicinina (20). Acredita-se que isso limite o crescimento do tampão plaquetário. A redução da síntese vascular dos antiagregantes PGI₂ e NO pelo endotélio ocorre em indivíduos com DM, alterando o equilíbrio para agregação e vasoconstrição (20,24). Além disso, as plaquetas de indivíduos com DM são menos sensíveis aos efeitos da PGI₂ e NO (24).

Papel do cálcio e magnésio

As plaquetas em indivíduos com DM tipo 2 apresentam desordenada homeostase do cálcio (25). Isso pode contribuir significativamente para a hiperatividade, uma vez que o cálcio intraplaquetário regula uma variedade de atividades, incluindo alteração da forma das plaquetas, secreção, agregação e formação de tromboxano (11). A deficiência de magnésio, que pode ocorrer no DM por perdas renais (aumento da excreção e redução da reabsorção associadas à hiperglicemia) (82) e por carência nutricional, também tem sido associada a hiperagregabilidade e adesividade plaquetária (26).

Papel da insulina

Plaquetas normais são alvos da ação da insulina, pois possuem um receptor de insulina funcional capaz de ligação e autofosforilação. Acredita-se que a insulina reduz as respostas plaquetárias aos agonistas de adenosina difosfato (ADP), colágeno, trombina, araquidonato e fator ativador de plaquetas. Plaquetas com número de receptores de insulina e afinidade diminuídos ocorrem em indivíduos

com DM tipo 2, o que sugere que a sensibilidade reduzida à insulina pode ser responsável pela hiperatividade plaquetária nessa condição (20).

PRINCIPAIS MEDICAÇÕES ANTIPLAQUETÁRIAS

Aspirina

A aspirina foi o primeiro agente antiplaquetário utilizado na prática clínica e segue sendo o mais prescrito até a atualidade. Tem sido claramente uma das conquistas farmacológicas mais importantes do século XX. Historiadores da medicina traçaram sua fabricação em 1897, mas a fascinante história da aspirina na verdade data de mais de 3.500 anos, quando a casca de salgueiro foi usada como analgésico e antipirético por sumérios e egípcios, e depois por grandes médicos da Grécia e Roma antigas. A história moderna dos precursores da aspirina, os salicilatos, começou em 1763 com o reverendo Stone - que descreveu pela primeira vez seus efeitos antipiréticos - e continuou no século 19 com muitos pesquisadores envolvidos em sua extração e síntese química. O químico da Bayer, Felix Hoffmann, sintetizou a aspirina em 1897 e, 70 anos depois, o farmacologista John Vane elucidou seu mecanismo de ação na inibição da produção de prostaglandinas (77). A aspirina atua bloqueando a ciclooxigenase-1, evitando assim a conversão do ácido araquidônico em tromboxano A₂, um potente ativador de plaquetas, como descrito nas sessões iniciais dessa revisão. No entanto, a aspirina também pode bloquear a ciclooxigenase-2, particularmente em doses mais altas, o que resulta na redução da produção de prostaciclina, um inibidor da ativação plaquetária (32). As plaquetas são enucleadas e, portanto, incapazes de ressintetizar ciclooxigenase, tornando a ação da aspirina irreversível. No entanto, a aspirina tem uma meia-vida curta e em casos de aumento do turnover plaquetário, como no DM (33), as plaquetas podem escapar dos efeitos inibitórios da aspirina, sendo aventada a necessidade de prescrição de doses com maior frequência (34).

A utilidade clínica da aspirina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares tem sido amplamente explorada. A revisão sistemática com metanálise de ensaios randomizados dos *Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATT) de terapia antiplaquetária em pacientes de alto risco incluiu 287 estudos com 212.000 indivíduos (35). A revisão avaliou a eficácia da terapia antiplaquetária na

redução de eventos cardiovasculares maiores [infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal ou morte cardiovascular), entre pacientes com IAM recente ou prévio, AVE ou características clínicas que aumentavam o risco de eventos vasculares (incluindo o DM). A aspirina foi o antiplaquetário mais amplamente estudado, nas doses de 75 a 100 mg, sendo demonstrando ser pelo menos tão eficazes quanto doses mais altas, já as doses inferiores a 75 mg mostraram benefício incerto. As doses de 75 a 150 mg foram identificadas como sendo de eficácia ideal, com a menor incidência de sangramento. Doses mais altas (500 a 1.500 mg por dia) causaram uma maior incidência de efeitos colaterais sem nenhum benefício adicional. No geral, houve uma redução significativa de eventos cardiovasculares entre os indivíduos tratados com a terapia antiplaquetária (13,2% vs 10,7%; com redução de 22% no OR, $P < 0,0001$), com maior magnitude de efeito entre os indivíduos com IAM recente. A redução absoluta do risco para eventos cardiovasculares maiores foi de 36 por 1.000 indivíduos tratados por 2 anos. Entre indivíduos com outras condições, incluindo DAC, alto risco embólico e DAP, e características clínicas de alto risco, incluindo pacientes em hemodiálise, doença carotídea e DM, houve uma redução significativa na taxa de eventos vasculares com terapia antiplaquetária em comparação com o grupo controle (10,2% vs 8,1%; $P < 0,0001$).

Entre 9 ensaios clínicos com 4.961 indivíduos com DM, com e sem doença cardíaca preexistente, a terapia antiplaquetária foi associada a uma redução de 7% nas chances de eventos vasculares maiores, embora esse achado não tenha atingido significância estatística na análise do subgrupo de pacientes com DM. No geral, os achados do estudo suportam fortemente o uso da aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares entre pacientes com história prévia de DCV, e entre aqueles com outras condições clínicas de alto risco, com a ressalva da associação não ter sido estatisticamente significativa para benefício entre pacientes com DM (36). Estudos recentes sugeriram a possibilidade de não responsividade à aspirina em pacientes com DM devido a biodisponibilidade reduzida do princípio ativo (37). Além disso, um outro estudo envolvendo uma coorte de quase 2.500 pacientes com síndrome coronariana encontrou, por meio de análises multivariáveis, que a aspirina não foi associada a um benefício significativo de mortalidade em pacientes com DM (38).

Pessoas que necessitam de tratamento a longo prazo com um único agente antiplaquetário e que são intolerantes à aspirina podem ser tratados com clopidogrel, conforme dados do estudo CAPRIE que será explanado na sequência (45).

Antagonistas do receptor P2Y12

Os efeitos estimulados pelo ADP sobre as plaquetas são mediados principalmente pela ativação do receptor P2Y12 acoplado à proteína G, levando à agregação plaquetária persistente, enquanto o P2Y1 é responsável por uma reação inicial fraca e transitória na fase de agregação plaquetária (39). Existem duas classes principais de inibidores da P2Y12: as tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel) e agentes não tienopiridínicos (ticagrelor). As tienopiridinas requerem conversão para um metabólito ativo que atua irreversivelmente. A ticlopidina não é mais comercializada em muitos países devido às preocupações de segurança principalmente devido aos distúrbios hematológicos com risco de vida, porém no Brasil ainda está disponível (78). E o ticagrelor é uma ciclopentiltriazolopirimidina de ação direta que não requer metabolismo e se liga reversivelmente ao receptor P2Y12 (40). Um resumo destes fármacos é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos principais antagonistas do receptor P2Y12

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	Tienopiridinas	Tienopiridinas	Não-tienopiridinas
Mecanismo	Irreversível, Competitivo	Irreversível, Competitivo	Reversível, Não competitivo
Duração da ação	5-7 dias	7-10 dias	3-5 dias
Administração/ Frequência	Oral, 1 vez/dia	Oral, 1 vez/dia	Oral, 2 vezes/dia

Adaptado: Majithia, A.; Bhatt, D. (2018) (36)

1. Clopidogrel

O clopidogrel é o derivado tienopiridínico mais amplamente utilizado. Ele inibe a agregação plaquetária por mecanismo diferente da aspirina e pode, em teoria, amplificar seus efeitos se usado em associação (41-43). Um estudo demonstrou que o tratamento com clopidogrel em associação aspirina em comparação com aspirina isolada por um mês, proporcionou uma inibição significativamente maior da atividade plaquetária em pacientes com DM (44). Em relação ao seu uso em situação de síndrome coronariana aguda (SCA), um grande estudo em pacientes com IAM sem supradesnívelamento do segmento ST evidenciou que a terapia combinada com aspirina e clopidogrel provou ser mais benéfica do que o tratamento apenas com aspirina. Eventos cardiovasculares isquêmicos ou morte cardiovascular ocorreram em 16,5% dos pacientes tratados com terapia combinada em comparação a 18,8% dos pacientes tratados apenas com aspirina durante um período de 3 a 12 meses (risco relativo 0,86; IC 95% 0,79 a 0,94; $p < 0,001$) (47).

Estudos adicionais avaliaram a eficácia do clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares após IAM especificamente entre indivíduos com DM. Um grande estudo observacional dinamarquês avaliou 58.851 indivíduos com IAM, 7.247 dos quais com DM, e encontrou que 25% dos indivíduos com DM versus 15% sem DM experimentaram o desfecho composto de IAM recorrente ou mortalidade por todas as causas em 1 ano. Entre os indivíduos com DM, o clopidogrel proporcionou redução menos efetiva na mortalidade por todas as causas (HR 0,89, IC 95% 0,79–1,00 vs HR 0,75, IC 95% 0,70–0,80, $P = 0,001$) e mortalidade cardiovascular (HR 0,93, IC 95% 0,81–1,06 vs HR 0,77, IC 95% 0,72–0,83, $P = 0,01$). O estudo destaca particularmente o risco elevado de IAM recorrente e mortalidade cardiovascular em pacientes com DM após IAM. Pelo menos uma parte desse elevado risco é provavelmente devido ao aumento da reatividade plaquetária no DM (49).

Especificamente em cenário de AVE isquêmico agudo, dois estudos foram importantes para as recomendações atuais de uso de clopidogrel associado a aspirina. O primeiro deles, o estudo CHANCE avaliou 5170 indivíduos, sendo 21% com DM, que apresentaram AVE isquêmico ou AIT com menos de 24h para receberem clopidogrel associado a aspirina ou clopidogrel isolado por 90 dias. Os desfechos de morte cardiovascular, novo AVE, ou IAM foi menor no grupo que recebeu a combinação (8,4% vs. 11,9% HR 0,69 , IC 95% 0,58–0,82) (80).

Posteriormente, o estudo POINT avaliou 4881 pacientes, sendo 27,5% com DM, com o mesmo perfil de pacientes do estudo anterior, só que agora comparando terapia dupla com clopidogrel e aspirina versus aspirina isolada, obtendo resultados favoráveis ao grupo da combinação nos mesmos desfechos do estudo anterior (5,0% vs. 6,5% HR 0,75, IC 95% 0,59–0,95) (81). Tendo como base esses dois estudos, na fase aguda do AVE a terapia combinada parece ser melhor do que aspirina ou clopidogrel usados isoladamente.

Embora a terapia combinada seja vantajosa em cenários agudos de síndromes coronarianas e AVE isquêmico, seu benefício na doença vascular estável continua sendo estudado. O estudo CHARISMA avaliou se a combinação de aspirina e clopidogrel versus aspirina isoladamente reduziria os eventos aterotrombóticos em indivíduos com alto risco de aterotrombose e não encontrou benefício da terapia dupla no desfecho primário. O estudo incluiu 15.603 indivíduos com doença aterosclerótica clinicamente estável ou presença de múltiplos fatores de risco (incluindo DM) para o desenvolvimento de doenças vasculares. O desfecho composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE não foi significativamente diferente entre os dois braços do estudo, embora o desfecho secundário de hospitalização por angina instável, ataque isquêmico transitório ou procedimento de revascularização (coronariano, cerebral ou periférico) tenha sido significativamente reduzido com clopidogrel adicionado a aspirina. Um total de 42% da população geral do estudo tinha DM (48).

A eficácia do clopidogrel foi superior à da aspirina, com perfil de segurança comparável, no estudo CAPRIE de pacientes estáveis com acometimento prévio de AVE isquêmico, IAM ou DAP. Um total de 19.185 indivíduos foram randomizados para tratamento com clopidogrel (75 mg por dia) ou aspirina (325 mg por dia) e o tratamento com clopidogrel resultou em maior redução no desfecho composto de IAM, AVE isquêmico ou morte vascular (5,32% vs 5,83% de risco anual, com redução do risco relativo [RR] 8,7%, P= 0,043) (45). Uma análise de subgrupo subsequente em 3.866 pacientes com DM desse mesmo estudo demonstrou efeito benéfico maior com o clopidogrel neste grupo. A taxa de eventos por ano foi de 15,6% nos 1.914 indivíduos randomizados para clopidogrel e 17,7% no grupo com 1.952 pacientes que receberam aspirina, com risco absoluto de redução de 2,1% (p=0,042) (46). Apesar destes achados, os últimos guidelines das principais sociedades mundiais, incluindo American Diabetes Association, recomendam o uso

do clopidogrel em pacientes com DM apenas no contexto de SCA associado ao uso da aspirina ou nos pacientes intolerantes à aspirina (7).

2.Prasugrel

O prasugrel é um antagonista competitivo e irreversível do receptor tienopiridínico ADP (P2Y₁₂), aprovado para tratamento de pacientes com SCA submetidos a intervenção coronariana percutânea (ICP). Comparando com clopidogrel, o prasugrel é metabolizado de forma mais eficiente e fornece potente atividade antiplaquetária (50). Um estudo avaliou os resultados terapêuticos da inibição plaquetária com prasugrel após trombólise no IAM (TRITON-TIMI 38) comparando a eficácia do prasugrel com o clopidogrel entre 13.608 indivíduos com angina instável ou IAM que estavam sendo submetidos a intervenção coronariana percutânea planejada. Prasugrel reduziu o desfecho composto de morte cardiovascular, IAM ou AVE (9,9% vs 12,1%; HR 0,81, IC 95% 0,73-0,90, P <0,001), impulsionado principalmente pela redução do IAM. No entanto, este benefício ocorreu às custas de sangramento aumentado, incluindo sangramento maior e sangramento com risco de vida (1,4% vs 0,9%; P 0,01). Ainda, o benefício clínico do prasugrel foi mais aparente entre os indivíduos com IAM com supradesnívelamento do segmento ST e os indivíduos com DM (51,52). O subestudo do TRITON-TIMI 38 em indivíduos com DM, confirmou o benefício do prasugrel para o desfecho composto (12,2% vs 17,0%; HR 0,70, P= 0,001). Entre os indivíduos tratados com prasugrel, o IAM foi reduzido em 40% entre os indivíduos com DM (8,2% vs 13,2%; HR 0,60, P = 0,001). Notavelmente, embora a hemorragia maior tenha aumentada entre os pacientes tratados com prasugrel na população sem DM (2,4% vs 1,6%; HR 1,43, P= 0,02), as taxas de sangramento foram semelhantes entre os indivíduos com DM para clopidogrel e prasugrel (2,6% vs 2,5%; HR 1,06, P =0,81). No geral, o benefício clínico com prasugrel, tanto para eventos isquêmicos quanto para ausência de maior risco de sangramento, foi maior entre os indivíduos com DM (14,6% vs 19,2%; HR 0,74, P =0,001) do que para indivíduos sem DM (11,5% vs 12,3%; HR 0,92, P= 0,16). Em resumo, esses estudos sugerem que pacientes com DM tendem a ter uma maior redução de eventos isquêmicos com prasugrel em comparação com clopidogrel, sugerindo que a terapia antiplaquetária mais intensiva

fornecida com prasugrel pode ser particularmente benéfica nesta população de pacientes.

3. Ticagrelor

O ticagrelor é um antagonista não competitivo, reversível do receptor tienopiridínico ADP (P2Y₁₂) de ação rápida e direta. Foi avaliado em comparação com o clopidogrel para o tratamento de pacientes com SCA no estudo de inibição plaquetária e desfechos (PLATO). Um total de 18.624 indivíduos com SCA foram aleatoriamente designados para receber ticagrelor ou clopidogrel, ambos em associação com aspirina. Durante o período de acompanhamento de 12 meses, houve uma redução significativa no desfecho composto de mortalidade cardiovascular, IAM ou AVE com ticagrelor (9,8% vs 11,7%; HR 0,84, IC 95% 0,77–0,92, P<0,001). Notavelmente, houve redução significativa da mortalidade cardiovascular, bem como da mortalidade por todas as causas com o ticagrelor. No entanto, o sangramento maior foi aumentado e houve uma tendência de aumento de sangramento intracraniano com ticagrelor (53). Em um subestudo do PLATO examinando 4.662 indivíduos com DM preexistente, a redução no desfecho primário composto, mortalidade por todas as causas e trombose de stent com ticagrelor foi consistente em indivíduos com DM. Além disso, não houve heterogeneidade entre os indivíduos com ou sem uso de insulina (54). Já o estudo PEGASUS-TIMI 54 proporcionou uma oportunidade adicional de estudar a eficácia da terapia antiplaquetária dupla a longo prazo com aspirina e ticagrelor em pacientes com história de IAM. Um total de 21.162 indivíduos com história de IAM (com pelo menos um fator de risco adicional, incluindo DM com necessidade de tratamento medicamentoso) 1 a 3 anos antes da inclusão, foram randomizados para receber ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia, ou placebo. Todos os grupos receberam aspirina em baixa dose. Depois de 3 anos, o desfecho composto primário de morte cardiovascular, IAM ou AVE foi significativamente reduzido com ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia em comparação com placebo [7,8% vs. 9,0% em placebo, HR 0,84 (0,74–0,95); P = 0,004]. Dados semelhantes foram documentados no subgrupo com DM (n= 6.806, 32% da população do estudo) com maior redução do risco absoluto no braço de 60 mg de ticagrelor duas vezes ao dia em comparação com placebo (11,6% vs. 10,0% no subgrupo DM e

7,8% vs. 6,7% no subgrupo não DM). As taxas de sangramento maior foram maiores com ticagrelor do que o placebo na coorte geral (55). No geral, esses estudos sugerem que os pacientes com DM apresentam um maior benefício absoluto com uso de ticagrelor para tratamento de SCA e principalmente, em pacientes com história de IAM, para prevenção a longo prazo de eventos isquêmicos.

Inibidores do receptor de glicoproteína plaquetária IIb/IIIa

Os inibidores da glicoproteína plaquetária (GP) IIb/IIIa são administrados por via intravenosa, têm um rápido início de ação e meia-vida curta. Eles são usados principalmente como agentes adjuvantes em pacientes com SCA e naqueles submetidos a intervenções coronarianas percutâneas. Diferentes agentes com estruturas moleculares e características farmacológicas variadas estão em uso, os mais utilizados são: abciximab, tirofiban, eptifibatida. Como o receptor GP IIb/IIIa liga-se ao fibrinogênio, e este é o principal mecanismo por trás da agregação plaquetária, esses agentes podem impedir a formação de trombo dependente de plaquetas, independentemente da via metabólica responsável por iniciá-la. Pacientes com DM parecem acumular maior benefício com o uso desses agentes. Uma análise combinada de três ensaios mostrou que entre os 1.262 pacientes com DM, o uso desses agentes foi associado com redução da mortalidade de 4,5% para 2,5% ($p=0,031$) e nos 5.072 pacientes sem DM, de 2,6% para 1,9% ($p=0,099$) (56). Em uma metanálise posterior de seis estudos, que incluiu um total de 6.458 pacientes com DM e SCA, a terapia com inibidores da GP IIb/IIIa foi associada a uma redução significativa da mortalidade em 30 dias, de 6,2% para 4,6% (OR 0,74; IC 95% 0,59 a 0,92; $p=0,007$). Por outro lado, nos 23.072 pacientes sem DM da mesma análise, nenhum benefício de sobrevida foi encontrado (3,0% versus 3,0%) (57%). O risco de sangramento é, no entanto, aumentado com o uso destes agentes.

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

Prevenção secundária após eventos coronarianos agudos e eventos cerebrovasculares agudos

As diretrizes europeias de SCA recomendam dupla anti-agregação plaquetária (DAPT) compreendendo aspirina e prasugrel ou ticagrelor, que se aplica a indivíduos com DM (8,62,63,64), bem como, recomendam a administração precoce de aspirina na SCA, que parece oferecer benefícios semelhantes em indivíduos com e sem DM. Já a diretriz brasileira recomenda tanto o uso de clopidogrel como de ticagrelor neste mesmo cenário associado a aspirina, já que não dispomos do ticagrelor na rede pública de saúde (79). A DAPT é administrada geralmente por 12 meses, seguido de monoterapia, geralmente com aspirina (58). Essa terapia dupla pode ser considerada a longo prazo, de preferência com aspirina e dose menor de ticagrelor, geralmente limitada a 3 anos (59-60). Evidências recentes também sugerem que tal combinação é benéfica em pessoas sem histórico de IAM, mas com doença arterial coronariana grave o suficiente para requerer revascularização (61).

Especificamente, em indivíduos com DM, a combinação de prasugrel ou ticagrelor com aspirina é preferível ao clopidogrel, que mostra eficácia reduzida (51-53). Análise post hoc da população com DM no estudo TRITON-TIMI 38 mostrou benefício acentuado do prasugrel sobre o clopidogrel (69), enquanto, no PLATO, o benefício absoluto do ticagrelor sobre clopidogrel foi maior em pacientes com DM e doença renal crônica (DRC) (70). Uma dificuldade com os inibidores orais de P2Y12 mais potentes é a limitação de evidência na população idosa que está em maior risco de sangramento. Dois estudos menores em pacientes com SCA com idade superior a 70 anos, dos quais um terço tinha DM, indicou que a troca de prasugrel ou ticagrelor para clopidogrel pode ser segura (71).

Com base em estudos farmacodinâmicos em DM (65-66) o benefício clínico da administração de aspirina duas vezes ao dia está sendo avaliado no estudo ANDAMAN (clinicaltrials.gov NCT02520921) em pacientes com DM e SCA. Doses mais altas de aspirina (300- 325 mg vs. 75-100 mg) não conseguiram reduzir o MACE 30 dias pós-SCA no estudo CURRENT-OASIS 7 (23% tinham DM) (67). Além disso, estudos em andamento têm como objetivo identificar novas formulações de aspirina em baixas doses com perfis de segurança e eficácia potencialmente aprimorados (68).

Devido à escassez de estudos específicos para DM, a terapia antitrombótica em indivíduos que sofreram um AVE é semelhante, independentemente do status

de DM. No AVE isquêmico grave agudo, a reperfusão é recomendada tanto através de trombólise ou trombectomia endovascular, seguida de monoterapia antiplaquetária, geralmente com aspirina, administrada 24 horas após (73-74). A monoterapia com ticagrelor não mostrou superioridade sobre a aspirina e, portanto, só é recomendada se a aspirina for contraindicada (74). Naqueles com eventos menores, [National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score \leq 3], ataque isquêmico transitório de alto risco (ABCD2 score $>$ 4), a terapia antiplaquetária pode ser iniciada imediatamente, desde que o AVE hemorrágico seja excluído. DAPT (aspirina e clopidogrel) é recomendado dados os resultados dos ensaios CHANCE e POINT (21% e 28% da população do estudo tinham diabetes, respectivamente), começando dentro de 24 horas do evento por 21 dias, seguidos após de monoterapia com clopidogrel (74).

Terapia a longo prazo para prevenção secundária

Apesar do grande número de estudos até o momento, a terapia antiplaquetária em DM continua a ser uma área de debate acalorado. Neste momento, há uma relativa falta de consistência em relação ao uso de aspirina para prevenção secundária a longo prazo em pacientes com DM.

A terapia padrão de DAPT por 1 ano pós-SCA seguido de monoterapia antiplaquetária, geralmente com aspirina, continua sendo a preconizada, no entanto, os pacientes com DM têm aumento do risco a longo prazo de eventos aterotrombóticos recorrentes e devem ser cuidadosamente considerados para terapia antitrombótica de longo prazo mais intensiva (72). O efeito da aspirina na prevenção secundária em pacientes com AVE/AIT está bem estabelecido, assim como os efeitos da combinação de clopidogrel e aspirina/dipiridamol (35). Os benefícios da aspirina (75–150 mg por dia) parecem ser mais pronunciados nas primeiras 6–12 semanas após o evento, enquanto a combinação com dipiridamol pode oferecer melhor proteção a longo prazo (75). Clopidogrel é tão bom quanto a combinação aspirina/dipiridamol, e é o preferido para prevenção secundária, particularmente devido às frequentes cefaleias com a combinação aspirina/dipiridamol (não disponível no Brasil), levando à descontinuação. A DAPT para uso a longo prazo é desencorajada, pois estudos mostraram sangramento excessivo sem benefício vascular (48).

A *American Diabetes Association* em sua última publicação em 2022, segue mantendo a recomendação de uso de aspirina para prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM pelos achados da revisão sistemática dos *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. (7)

CONCLUSÕES

Enquanto um grande número de estudos investigou as melhores estratégias antitrombóticas em pacientes com doença vascular, ainda há uma clara falta de ECRs específicos para DM, particularmente para prevenção secundária em pacientes com doença coronariana crônica e estável. O risco vascular heterogêneo em pacientes com DM, que pode variar no mesmo indivíduo de acordo com a duração do DM e o desenvolvimento de complicações, aumenta a complexidade e impede que as diretrizes façam recomendações mais específicas. Temos, como exemplo, a doença renal avançada do DM, que pode alterar o risco de trombose e sangramento. Apesar da melhor compreensão dos processos fisiopatológicos subjacentes à ativação plaquetária e avanços terapêuticos, a morbidade e mortalidade por aterotrombose no DM tipo 2 permanecem inaceitavelmente altos. Isso pode se tornar ainda pior com o aumento global projetado da obesidade associada ao DM tipo 2. É visível que a principal dificuldade continua sendo a falta de biomarcadores que prevejam com precisão o risco trombótico/sangramento e a resposta à terapia.

Conforme os dados apresentados anteriormente, a aspirina continua sendo o agente preferido para prevenção cardiovascular secundária a longo prazo, mas com limitações na população com DM, enquanto o clopidogrel pode ser usado naqueles intolerantes à aspirina. A *American Diabetes Association*, recomendam o uso do clopidogrel em pacientes com DM apenas no contexto de SCA associado ao uso da aspirina.

As terapias antiplaquetárias combinadas parecem oferecer proteção vascular adicional, mas às custas de maior risco de sangramento. Por fim, estudos específicos de DM são justificados em vez de análises de subgrupos, muitas vezes post hoc, e análises de estudos de doenças cardiovasculares desenhados para a população mais ampla, com o intuito de melhorar a abordagem clínica desse grupo de pacientes, melhorando a sobrevida, sem aumentar riscos de complicações.

Tendo em vista as dúvidas e incertezas apresentadas na revisão da literatura, identificamos uma lacuna do conhecimento que justifica a realização do projeto da presente dissertação. Os estudos originais e as metanálises até o momento desenvolvidas não mostram claramente se o uso de aspirina reduz eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DM tipo 2 e doença aterosclerótica coronariana estável. O benefício numérico, mas estatisticamente não significativo da metanálise dos *Trialists* realizada há 20 anos (35) e a inclusão de estudos randomizados e observacionais na metanálise de Simpson et al. (5) motivaram a realização da revisão sistemática com metanálise dessa dissertação de mestrado. Além da inclusão de estudos mais recentes e somente de ensaios clínicos randomizados, adicionamos a realização de técnica estatística que calcula o número de eventos ou pacientes que deveriam ter sido incluídos nos estudos primários a fim de que conclusões definitivas possam ser estabelecidas. Assim, o objetivo da presente dissertação é avaliar se existe benefício do uso de aspirina na prevenção secundária de pacientes com DM tipo 2 e se o tamanho amostral agregado dos estudos incluídos na metanálise tem poder estatístico para definir o assunto ou se serão necessários mais estudos primários.

REFERÊNCIAS

1. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26: 142–148.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434- 44.
4. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J* 2007; 28: 540–545

5. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2011;26(11):1336-44.
6. Norgaard CH, Mosslemi M, Lee CJ, Torp-Pedersen C, Wong ND. The importance and role of multiple risk factor control in type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 35.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S144–S175
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
9. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-9.
10. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26:2181-8.
11. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287: 2570-81.
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
13. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44-54
14. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-90.
15. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation* 2002;106:399-402.
16. Weyrich AS, Lindemann S, Zimmerman GA. The evolving role of platelets in inflammation. *J Thromb Haemost* 2003;1:1897-905.
17. Davi G, Gresele P, Violi F et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent

- platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997;96:69- 75
18. Davi G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322: 1769-74.
 19. Eibl N, Krugluger W, Streit G, Schratlbauer K, Hopmeier P, Schernthaner G. Improved metabolic control decreases platelet activation markers in patients with type-2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004;34:205-09.
 20. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85
 21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354:617-21
 22. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:437-51.
 23. Winocour PD, Watala C, Kinlough-Rathbone RL. Reduced membrane fluidity and increased glycation of membrane proteins of platelets from diabetic subjects are not associated with increased platelet adherence to glycated collagen. *J Lab Clin Med* 1992;120: 921-8.
 24. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;2:1282-91.
 25. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1480-H1489.
 26. Gawaz M, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1994;72:912-18
 27. Natarajan, A. et al. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:138–44 doi:10.3132/dvdr.2008.023
 28. Chow E, Iqbal A, Walkinshaw E, Phoenix F, Macdonald IA, Storey RF et al. Prolonged prothrombotic effects of antecedent hypoglycemia in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 2625–2633.

29. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition—navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2078–81.
30. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet physiology. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(3):191–204.
31. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007;109(12): 5087–95.
32. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373–2383
33. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1220–1230.
34. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33: 224–230.
35. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
36. Majithia, A., Bhatt, D. Antiplatelet Therapy in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 47 (2018) 223–235
37. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(6): 603–12
38. Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A et al. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008;31:363-5.
39. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597–607.
40. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:30–47.
41. Rocca B, Patrono C. Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005;3:1597-602.

42. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
43. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000;60:347-77.
44. Serebruany VL MA, Pokov A, Barsness Gr, Hanley DF. Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in diabetic patients: The PLavix Use for Treatment Of Diabetes (PLUTO-Diabetes) Trial. *Am Heart J* 2008;155:93e91-93e97.
45. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
46. 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;90:625-8.
47. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502
48. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
49. Andersson C, Lyngbaek S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;308(9):882–9
50. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361(10):940–2.
51. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15.
52. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16):1626–36.
53. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in

- patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–57.
54. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31(24):3006–16
 55. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791–800.
 56. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-8.
 57. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71
 58. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999– 3054.
 59. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800.
 60. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1368–1375.
 61. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMISPCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 1169–1180.
 62. Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, Fioretto P, Garber A, Stough WG, George JT, Grant PJ, Khunti K, Langkilde AM, Plutzky J, Ryden L, Scheen A,

- Standl E, Tuomilehto J, Zannad F. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J* 2019;40:2907–2919.
63. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation: task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
64. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
65. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M, Tomasello SD, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180–187.
66. Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, Brismar K, Li N, Hjerdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491–499
67. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
68. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Lanza F, Cryer B, Dong JF, Jeske W, Zimmerman RR,

- von Chong E, Prats J, Deliargyris EN, Marathi U. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of a novel, pharmaceutical lipid-aspirin complex: results of a randomized, crossover, bioequivalence study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48: 554–562.
69. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626–1636
70. Franchi F, James SK, Ghukasyan LT, Budaj AJ, Cornel JH, Katus HA, Keltai M, Kontny F, Lewis BS, Storey RF, Himmelmann A, Wallentin L, Angiolillo DJ; PLATO Investigators. Impact of diabetes mellitus and chronic kidney disease on cardiovascular outcomes and platelet P2Y₁₂ receptor antagonist effects in patients with acute coronary syndromes: insights from the PLATO trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011139.
71. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrie D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, Du Fretay XH, Beygui F, Bonnet JL, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem JE, Abtan J, Rousseau H, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G; ANTARCTIC Investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015–2022.
72. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
73. Capodanno D, Alberts M, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease. *Nat Rev*

Cardiol 2016;13:609–622.

74. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, LeslieMazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50: e344–e418. 133. Johnston S
75. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365–375
76. Jokl R, Colwell JA. Clotting disorders in diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, et al., editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd, 1997: 1543-57
77. Montinari, M. R.; Minelli, S.; De Caterina, R. (2018). *The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary*. *Vascular Pharmacology* . doi:10.1016/j.vph.2018.10.008
78. Love, B., Biller, J. & Gent, M. Adverse haematological effects of ticlopidine: prevention, recognition and management. *Drug Saf.* 19, 89–98 (1998).
79. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Volume 101, Nº 3, Suplemento 3, Setembro 2013. DOI: 10.5935/abc.2013S009
80. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–19.
81. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215–225.

82. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2015; 6(10): 1152-1157 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i10/1152.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>