

# Influência do diabetes e da hipertensão arterial na antiagregação plaquetária por ácido acetilsalicílico na prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquêmico

Diabetes and hypertension's influence on anti-platelet aggregation by acetylsalicylic acid on the secondary prevention of ischemic stroke

Henrique Alkalay Helber<sup>1</sup>, Aron Augusto Jorge<sup>1</sup>, Helvécio de Resende Urbano Neto<sup>1</sup>,  
Guilherme Sciascia do Olival<sup>2</sup>, Rubens José Gagliardi<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivos:** Analisar eventual influência do diabetes e da hipertensão na antiagregação plaquetária por ácido acetilsalicílico (AAS) em diferentes doses. **Casuística e Métodos:** Estudo observacional transversal, baseado em dados secundários, em doentes diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) aterotrombótico, regularmente medicados com AAS e acompanhados com a curva de agregação plaquetária (CAP). Foram selecionados 195 pacientes com AVCi prévio. De acordo com a CAP considerou-se hipoagregação plaquetária quando a reação com ADP e adrenalina estava inferior a 70%. Foram comparados grupos de doentes hipoagregados com doses 100, 200 ou 300 mg/dia de AAS. Dessa forma, determinaram-se grupos, para análise estatística, de pacientes hipoagregados do tipo hipertensos sem diabetes e normotensos sem diabetes e grupos de pacientes hipoagregados com diabetes e sem diabetes. **Resultados:** Dos 195 pacientes selecionados, 165 estavam hipoagregados segundo a curva de agregação plaquetária, sendo 86 hipertensos sem diabetes e 34 normotensos sem diabetes. Entre os hipertensos sem diabetes, 14 hipoagregaram com dose de 100 mg/dia, 48 com 200 mg/dia e 24 com 300 mg/dia de AAS. Já entre os normotensos sem diabetes 6, 18 e 10 pacientes hipoagregaram, respectivamente com estas doses. No grupo de pacientes com diabetes, 45 estavam hipoagregados, sendo 11 com dose 100 mg/dia, 25 com 200 mg/dia e 9 com 300 mg/dia. Já no grupo restante,

dos 120 pacientes sem diabetes, 20, 66 e 34 hipoagregaram, respectivamente para estas doses. **Conclusão:** Em relação à hipertensão não foi constatada influência da dose para a eficácia da antiagregação ( $p = 0,95$ ). Entre os pacientes com diabetes a casuística mostra tendência de menor hipoagregação com o AAS. É importante ressaltar que a amostragem de pacientes com diabetes foi pequena, sendo necessário mais estudos para ratificar este resultado.

**Descritores:** Hipertensão, Diabetes, Agregação plaquetária, Acidente vascular cerebral, Ácido acetilsalicílico

## Abstract

**Objectives:** To analyze the possible influence of diabetes and hypertension on no platelet aggregation by acetylsalicylic acid (ASA) at different doses. **Casuistic and Methods:** An observational cross-sectional based on secondary data, in patients diagnosed with ischemic stroke were treated with ASA regularly and followed the platelet aggregation test. We selected 195 patients with prior ischemic stroke. According to the platelet aggregation test was considered when the low aggregation platelet reaction with ADP/adrenaline was less than 70%. We compared groups with low aggregation whith 100, 200 or 300 mg / day of ASA. Thus, groups were determined for statistical analysis, the group with low aggregation hypertensive and normotensive non-diabetic and non-diabetic patients with low aggregation like diabetics and non diabetics. **Results:** Among the 195 patients selected, 165 were hipoaggregated according curve of platelet aggregation, and 86 non-diabetic hypertensive and 34 normotensive non-diabetics. Among non diabetic hypertensive, 14 has low aggregation rate with 100 mg / day, 48 to 200 mg / day and 24 to 300 mg / day. Among the normotensive non-diabetic patients 6, 18 and 10 patients has low aggregation respectively at these doses. In the diabetic group, 45 were low aggregation, 11-dose 100 mg / day, 25 to 200 mg / day and 9 with 300 mg / day of ASA. In the remaining group, the 120 non-diabetic patients 20, 66 and 34 has low aggregation, respectively, for these doses. **Conclusion:** In relation to blood hypertension

1. Acadêmico do 5º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2. Especializando em Neurologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

3. Professor Titular Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica

**Endereço para correspondência:** Henrique Alkalay Helber. Rua Barão de Castro Lima, 270 Ap 107, Bairro Real Parque – São Paulo – SP – Brasil

*was not found to influence the dose of antiplatelet efficacy ( $p = 0.95$ ). Among diabetic patients the series shows a trend of lower platelet hypoaggregation with 300 mg / day of ASA. We can say that the diabetic group was small and therefore need more studies to confirm this result.*

**Keywords:** Hypertension, Diabetes, Platelet aggregation, Stroke, Acetylsalicylic acid

## Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) tem um grande impacto, tanto individual como social. No Brasil é a primeira causa de mortalidade<sup>(1)</sup> e na maioria dos países se situa entre a primeira e terceira causa<sup>(2)</sup>. É a principal causa de sequelas incapacitantes acarretando um custo social e econômico de vulto<sup>(3)</sup>. A hipertensão aumenta o risco do AVC em quatro vezes, o tabagismo quase dobra o risco e o diabetes aumenta entre duas e seis vezes<sup>(1,4)</sup>. Estudos revelam que a hipertensão arterial é atualmente o mais consistente fator de risco para o AVC, estando presente em cerca de 70% dos casos<sup>(5)</sup>.

O diabetes é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebrovascular, especialmente infarto cerebral aterotromboembólico. Os mecanismos etiopatogênicos de AVC e acidente isquêmico transitório nas pessoas com diabetes se devem a alterações da hemodinâmica cerebral, à hiperglicemia e a outros fatores de risco associados<sup>(6)</sup>. O diabetes melito constitui risco para AVC por mecanismos aterogênicos diretos e por interagir com outros fatores de risco, como hipertensão e hiperlipidemia<sup>(7)</sup>.

Os antiagregantes plaquetários têm papel definido na prevenção secundária e no tratamento dos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos. O ácido acetilsalicílico (AAS) permanece como droga de primeira escolha, sendo a mais segura e com maior tempo de estudo, além de ter o menor custo.

Alguns pacientes apresentam-se com baixa resposta à agregação plaquetária com o AAS evidenciado pela curva de agregação plaquetária (um método que avalia laboratorialmente a eficácia da agregação)<sup>(8)</sup>. Nenhum dos estudos realizados consegue propor uma metodologia consistente para definir a dosagem ideal do AAS individualmente que efetive a prevenção secundária do AVCi. Observações de pesquisadores e especialistas em neurologia vascular sugerem que alguns grupos de pacientes como os com diabetes e hipertensos possuem maior resistência à antiagregação plaquetária com AAS, e que talvez merecessem uma dose inicial maior desse antiagregante plaquetário, ou outro antiagregante. O estudo CAPRIE<sup>(9)</sup>, um grande ensaio clínico de prevenção secundária do AVCi, envolveu quase 20.000 pacientes e mostrou ser esse o caso do grupo de pessoas com diabetes que recebiam AAS.

É importante estudarmos quais os fatores que interferem na efetividade do AAS individualmente e os fatores que levam à necessidade de doses mais elevadas ou de outro antiagregante para uma antiagregação plaquetária efetiva em pacientes com diabetes e hipertensos.

## Casuística e Métodos

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, a revisão de prontuários foi iniciada no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Irmandade. Foram selecionados 195 pacientes com AVCi prévio, com o uso regular de AAS, fazendo acompanhamento laboratorial com a curva de agregação plaquetária, concomitantemente com avaliação clínico-neurológica. Considerou-se critérios de exclusão para pacientes que abandonaram uso de AAS prescrito por motivo qualquer.

A partir da curva de agregação plaquetária foi considerado hipoagregação plaquetária quando a reação com os marcadores de agregação, ADP e adrenalina, estavam inferiores a 70%. Foram comparados grupos de doentes hipoagregados com doses 100, 200 ou 300 mg/dia de AAS. Os doentes foram divididos entre hipertensos, normotensos, com diabetes e sem diabetes. Para obtenção de resultados mais fidedignos foram preestabelecidos grupos de pacientes hipoagregados do tipo: *hipertensos sem diabetes* e *normotensos sem diabetes*. Já para os outros dois grupos estudados (*com diabetes e sem diabetes*) a hipertensão encontra-se como comorbidade associada em alguns casos.

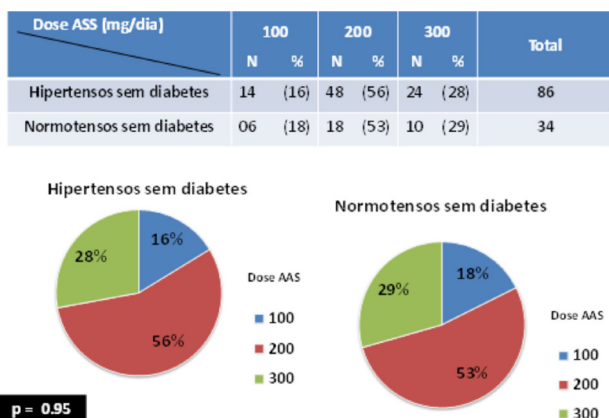
A estatística empregada foi calculada a partir do teste qui quadrado, utilizando-se o programa IBM SPSS STATISTICS 19.

## Resultados

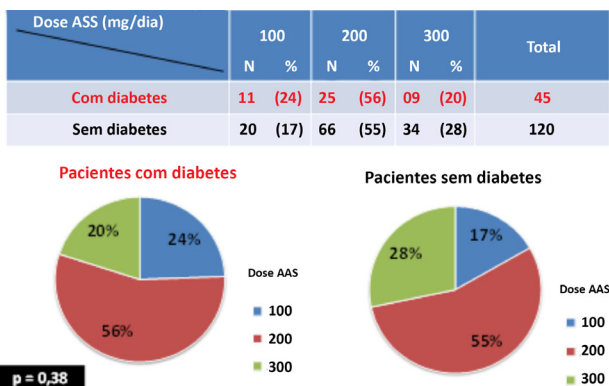
Dos 195 pacientes selecionados, 165 estavam hipoagregados segundo a curva de agregação plaquetária. A seguir (Figuras 1 e 2) demonstram-se os resultados obtidos a partir da relação entre a dose de AAS e de pacientes com ou sem comorbidades associadas.

## Discussão

Como já abordado anteriormente, pesquisadores e especialistas em neurologia vascular sugerem que alguns grupos de pacientes apresentam-se com baixa resposta à agregação plaquetária com o AAS. Entretanto nenhum dos estudos realizados até o presente momento conseguiu propor uma metodologia consistente para definir a dosagem ideal do AAS individualmente que otimize a prevenção secundária do AVCi.



**Figura 1** – Comparação entre hipertensos e normotensos sem diabetes hipoagregados. Relação com a dose de AAS.



**Figura 2** - Comparação entre pacientes com diabetes e sem diabetes hipoagregados. Relação com a dose de AAS.

Este estudo visa, não só avaliar a influência da hipertensão arterial e do diabetes, principais fatores de risco para AVCi, na agregação plaquetária por AAS, como também individualizar o tratamento medicamentoso buscando a dose ideal para pacientes destes dois grupos de doença. Lembrando que este medicamento tem efeitos colaterais como sangramentos, deste modo, a dose mais apropriada seria a menor dose efetiva em prevenir o AVCi secundário.

A partir dos resultados, quando as casuísticas demonstradas nas figuras 1 e 2 são confrontadas, nota-se uma diferença expressiva entre a influência do

diabetes na antiagregação plaquetária ( $p = 0,38$ ) em relação à análise da influência da hipertensão arterial ( $p = 0,95$ ), sugerindo uma tendência de o diabetes alterar a antiagregação plaquetária pelo uso do AAS.

Portanto, conclui-se que em relação à hipertensão não foi constatada influência da dose para a eficácia da antiagregação ( $p=0,95$ ). Entre os pacientes com diabetes a casuística mostra tendência de menor hipoagregação em relação ao grupo controle de pacientes sem diabetes, mostrando necessidade de doses maiores de AAS para prevenção adequada de novos episódios de AVCi neste grupo de pacientes. Todavia, é importante ressaltar que a amostragem de pacientes com diabetes foi pequena, sendo necessários outros estudos para ratificar este resultado.

### Referências Bibliográficas

- Gagliardi RJ. Acidente vascular cerebral. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. v.2, p. 2255-61.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
- Sacco LR. Patogênese, classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. In: Merritt tratado de neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 184-94.
- Massaro AR, Miranda-Alves MA, Pieri A. Acidente vascular cerebral isquêmico. In: Prado FCP, Ramos J, Valle JR. Atualização terapêutica. 22ª. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 1032-46.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-12.
- Chukwuma CS, Tuomilehto J. Diabetes and the risk of stroke. *J Diabetes Complications*. 1993;7:250-62.
- Mitchell RN. Hemostasia e trombose. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins e Cotran Patologia – bases patológicas das doenças. 7ª. ed. Rio de Janeiro; Elsevier; 2005 p. 131-42.
- Piedade PR, Gagliardi RJ, Damiani IT, Nassar Junior AP, Fuzaro MM, Sanvito WL. Papel da curva de agregação plaquetária no controle da antiagregação na prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquêmico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:764-67.
- CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirina in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 1996;348:1329-39.

Trabalho recebido: 29/11/2012

Trabalho aprovado: 20/12/2012