Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

TERAPIA DE ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA: PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA, PECULIARIDADES NA ANTICOAGULAÇÃO DO PACIENTE COM DM

PLATELET ANTIAGGREGATION THERAPY: PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION, PECULIARITIES IN ANTICOAGULATION OF THE PATIENT WITH DM.

Pedro Silvio Farsky[1]
Natasha Soares Simões dos Santos[1]
Mariana Oliveira Rezende[1]
Ricardo Pavanello[1]

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera, São Paulo, SP, Brasil. 04012-909
pedro.farsky@gmail.com

Recebido em 20/04/2018,
Aceito em 23/05/2018

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é um importante e crescente problema de saúde, sendo que a doença aterosclerótica é uma importante comorbidade. Além do uso de fármacos, a prevenção da aterosclerose envolve mudança do estilo de vida como exercícios, nutrição, controle do peso e interrupção do tabagismo. O uso da aspirina possui papel bem estabelecido na prevenção secundária da doença cardiovascular (DCV) em pacientes com DM2, porém, o seu uso na prevenção primária permanece controverso e ainda com estudos em andamento. O objetivo desse estudo consistia em realizar uma revisão na literatura sobre as principais indicações para o uso da terapia de antiagregação plaquetária nos pacientes diabéticos. Já na prevenção secundária, o uso da aspirina é um consenso e a dupla terapia é indicada após síndromes coronárias agudas. As diretrizes não trazem informações específicas aos pacientes diabéticos, assim como, suas indicações clássicas na anticoagulação.

Descritores: Diabetes *mellitus*; Prevenção primária; Prevenção secundária.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is an important and growing health problem, with atherosclerotic disease being an important comorbidity. In addition to the use of drugs, prevention of atherosclerosis involves changes of lifestyle such as exercise, nutrition, weight control, and stopping smoking. The use of aspirin has a well established role in the secondary prevention of cardiovascular disease (CVD) in patients with DM2. However, its use in primary prevention remains controversial, and studies are still in progress. The objective of this study was to carry out a literature review on the main indications for the use of platelet antiaggregation therapy in diabetic patients. In secondary prevention, the use of aspirin is a consensus and dual antiplatelet therapy indicated after acute coronary syndromes. The guidelines do not provide specific information for diabetic patients, or their classic indications for anticoagulation.

Keywords: *Diabetes mellitus; Primary prevention; Secondary prevention.*

PREVENÇÃO PRIMÁRIA NO DIABETES

INTRODUÇÃO

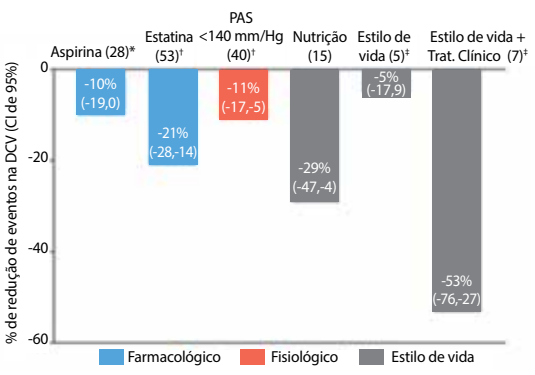
Antes do uso de fármacos, não podemos deixar de enfatizar a importância da prevenção da aterosclerose no diabético com mudanças do estilo de vida, como exercícios, nutrição, controle do peso e interrupção do tabagismo.

Apesar de já alcançada redução na mortalidade cardiovascular, a incidência de obesidade, síndrome metabólica e diabete continua a aumentar, e estimativas Norte Americanas prevêem que no ano de 2050, aproximadamente um em três americanos terão diabetes tipo 2.

Apesar do comprovado benefício da aspirina na prevenção secundária de doença Cardiovascular (DCV) em pacientes DM2, o seu uso na prevenção primária permanece controverso e ainda com estudos em andamento. Várias estratégias farmacológicas, nutricionais, controle de fatores de risco e estilo de vida apresentam importante redução na prevenção primária no diabetes, conforme mostrado na Figura 1.

Três estudos avaliaram especificamente a prevenção de DCV em pacientes portadores de DM2,[1-3] sendo que apenas o estudo Japonês foi um estudo de prevenção primária. O estudo ETDRS randomizou mais de 3700 participantes com DM1 e DM2, e retinopatia, sendo que aproximadamente um

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20182802181-6



Modificado de Newman, J Am Coll Cardiol. 2017;70:883-893.

Figura 1. Prevenção primária de DCV em pacientes portadores de DM2.

terço eram portadores de DCV, para aspirina 650 mg ao dia ou placebo. O uso de aspirina foi associado com uma redução significativa de 17% no IM fatal ou não fatal (HR: 0,83; IC95%: 0,65 a 1,03; p = 0,04) e um aumento não significativo do AVC. O POPADAD[2] (Prevenção de Doenças Arteriais e Diabetes) usou um planejamento fatorial para investigar se aspirina diária 100 mg com ou sem terapia antioxidante foi mais eficaz do que placebo na redução de DCV em 1.276 participantes do Reino Unido maiores que 40 anos de idade com diabetes e doença arterial periférica assintomática, definida por um índice de tornozelo braquial. Após um acompanhamento mediano de 6,7 anos, o desfecho primário cardiovascular foi de 18,2% em pacientes randomizados para aspirina ou placebo. O estudo Japonês foi um estudo aberto, de prevenção primária avaliando aspirina na dose de 81 a 100mg entre 2.539 participantes japoneses com DM2,[3] 26% dos quais também estavam tomando estatinas. Apesar de desfecho amplo, que incluiu angina, múltiplas formas de doença vascular periférica e outros desfechos incluídos na prevenção secundária, a taxa anual de eventos foi quase 50% menor quando comparado aos estudos ETDRS e POPADAD. Após 4,4 anos não houve diferença no desfecho CV primário composto entre os participantes do grupo aspirina (68 eventos, 5,4%) *versus* nenhum grupo aspirina (86 eventos, 6,7%; HR: 0,80; IC 95%: 0,58 a 1,10). A incidência de eventos coronarianos e cerebrovasculares fatais, pré-especificados no desfecho secundário, foi significativamente reduzido no grupo aspirina em baixas doses (p = 0,0037).

Várias metanálises estudaram os efeitos da aspirina na prevenção primária de DCV em pacientes portadores com diabetes.[4-6] Embora essas metanálises diferem nos critérios de inclusão dos ensaios, os resultados gerais sugerem uma modesta redução relativa de 10% nos eventos de DCV e um aumento em duas vezes do risco relativo de hemorragia, predominantemente gastrointestinal (GI) na origem, com doses baixas (75 a 162 mg) aspirina por dia.

Segundo as diretrizes da ACC/AHA, aspirina nas doses e 75 – 162 mg é razoável para pacientes diabéticos ≥ 50 anos com ao menos um fator de risco CV (risco em 10 anos> 10%), sem aumento do risco de sangramento gastrointestinal (Classe II-A nível evidência B).[7]

Aspirina pode ser razoável para diabéticos < 50 anos com ao menos mais um fator de risco CV e sem aumento do risco de sangramento gastrointestinal (Classe II-B nível evidência C).[7]

Isso inclui a maioria dos homens e mulheres diabéticos, maiores de 50 anos de idade, com pelo menos mais um fator de risco importante para DCV. Baixas doses de aspirina pode ser razoável para pacientes em risco intermediário de DCV (5% a 10% de risco em 10 anos).[8]

Entretanto, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia, de 2016, sobre prevenção em DCV,[9] não recomenda o uso de terapia antiplaquetária na prevenção primária de indivíduos diabéticos. (Classe III-A).

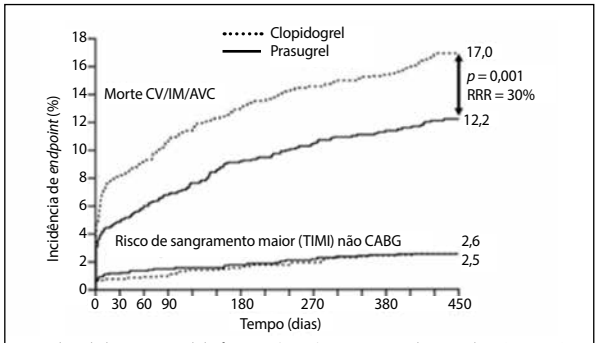
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA COM ANTIAGREGANTES

Pacientes com diabetes *mellitus* (DM) no contexto de DAC estável e instável têm um pior prognóstico a curto e a longo prazo de eventos isquêmicos fatais e não fatais, além de apresentarem maior risco de sangramento pós-síndrome coronariana aguda (SCA). Isso ocorre devido ao aumento da ativação, reatividade e agregação plaquetária, assim como um estado de hipercoagulabilidade encontrada nesse grupo de pacientes.[10] Sendo assim, existe um maior risco de aterotrombose, sendo necessário definir a melhor escolha da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) em pacientes nesse contexto.

No estudo CURE *(Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)*, o clopidogrel não demonstrou significância estatística na redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes diabéticos.[11]

Uma importante subanálise do estudo TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction)* estratificou os pacientes pelo *status* de DM. Essa análise mostrou que após o tratamento com prasugrel, a taxa de incidência de morte cardiovascular (MCV), infarto do miocárdio (IM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em pacientes com DM foi significativamente reduzido, em comparação ao clopidogrel. (Figura 2)[12]

Tal como acontece com os resultados da população total do estudo, a redução no desfecho primário em pacientes com DM foi impulsionado principalmente por uma redução na taxa de IM. A taxa de IM em pacientes com DM tratados com prasugrel



TIMI = thrombolysis in myocardial infarctation (escore); CABG = revascularização de artéria coronária.

Figura 2. Eficácia e seguraça do uso de prasugrel e clopidogrel em pacientes diabéticos em 15 meses de seguimento (estudo TRITON – TIMI 38).

foi de 8,2 *vs*. 13,2% em doentes tratados com clopidogrel (P= 0,001).[12] Na população total do estudo, o aumento da eficácia do prasugrel, em comparação ao clopidogrel, foi realizado à custa de um aumento da taxa de sangramento. Nesta subanálise dos pacientes diabéticos, o uso do prasugrel comparado ao clopidogrel não aumentou a taxa de sangramentos maiores não relacionados à cirurgia de revascularização do miocárdio: 2,5 *vs*. 2,6%; P = 0,81 respectivamente.[13]

No ensaio PLATO *(Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes),* o ticagrelor reduziu o desfecho composto primário de MCV, IM ou AVC, mas com taxas semelhantes de sangramento maior em comparação com o clopidogrel.[14]

Uma subanálise deste estudo, teve como objetivo investigar o resultado com o ticagrelor *vs* clopidogrel em pacientes com DM ou controle glicêmico inadequado. Foram analisados, pacientes com DM pré-exi*stente* (n = 4662), incluindo 1036 pacientes dependentes de insulina, e pacientes sem DM (n = 13 951); além de subgrupos com base nos níveis de hemoglobina A1c da admissão (HbA1c; n = 15.150). Em pacientes com DM, a redução no desfecho composto primário (HR: 0,88, 95% IC: 0,76-1,03), mortalidade por todas as causas (HR: 0,82, 95% IC: 0,66-1,01) e trombose de *stent* (HR: 0,65, IC 95%: 0,36-1,17) sem aumento de sangramento maior (HR: 0,95, 95% IC: 0,81-1,12) com o ticagrelor foi consi*stente* com a coorte geral e sem interações significativas com o tratamento do diabetes. Não houve diferença entre pacientes com ou sem tratamento com insulina em curso. O ticagrelor reduziu o desfecho primário, mortalidade por todas as causas e trombose de *stents* em pacientes com HbA1c acima da média (HR: 0,80; IC95%: 0,70-0,91; HR: 0,78; IC95%: 0,65-0,93; e FC: 0,62 , IC 95%: 0,39-1,00, respectivamente) com taxas de sangramento semelhantes (HR: 0,98, IC 95%: 0,86-1,12)(14). Concluiu-se portanto que o ticagrelor, quando comparado ao clopidogrel, reduz eventos isquêmicos em pacientes com SCA, independentemente do controle glicêmico, sem aumento dos eventos hemorrágicos importantes.[14]

Portanto levando-se em consideração uma análise global desses estudos, a ESC (*European Society of Cardiology*) não orienta a tomada de decisão com relação à escolha dos inibidores P2Y12 baseada na presença de diabetes.[15]

Quanto à duração da dupla antiagreagação plaquetária, nenhuma diferença em relação à presença ou ausência de diabetes foi observada para o desfecho primário de eficácia no estudo PEGASUS.[8] O estudo DAPT encontrou uma ligeira redução no risco relativo para o desfecho de IAM em pacientes com diabetes em comparação àqueles sem diabetes. No entanto não foi encontrada significância estatística nos desfechos isquêmicos ou de segurança.[14] Assim, evidências atuais sugerem que o diabetes *mellitus* não deve ser a única característica específica do paciente avaliada para decidir sobre o tipo ou duração do DAPT.

Além do uso dos tienopiridínicos e bloqueadores do receptor P2Y12, o ácido acetilsalicílico (AAS) possui sua indicação em casos de prevenção secundária e terciária já bem consolidada na literatura, tanto nos pacientes diabéticos como na população não diabética. O estudo *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS-2) avaliou o uso isolado do AAS ou da estreptoquinase ou sua associação. O uso isolado do AAS reduziu a mortalidade por todas as causas em 23% e uma redução de mortalidade por todas as causas de 42% quando associado à estreptoquinase. Houve uma diminuição da mortalidade de 25±7%, quando utilizado nas primeiras 0-4 horas do início dos sintomas, de 21±7% entre 5-12 horas, de 21±12% entre 13-24 horas. Metanálises posteriores reforçaram o papel fundamental do AAS na redução de mortalidade e eventos cardiovasculares, tanto no uso precoce quanto a longo prazo.

No que se refere à dose, o estudo CURRENT-OASIS-78 avaliou em um de seus braços a hipótese do uso de dose de manutenção de AAS dobrada em pacientes com SCA (29% dos quais com IAMCEST submetidos à intervenção coronária percutânea primária). Tal estudo não evidenciou diferença entre a dose de manutenção habitual (75 – 100mg por dia) em relação à dose elevada (300 – 325mg por dia) na prevenção de eventos cardiovasculares (MCV, IM ou AVC em 30 dias – P= 0,61, com IC 0,86 a 1,09); além disso, não foi observada diferença na incidência de sangramentos maiores (P = 0,90, com IC 0,84 a 1,17).[16]

Outro estudo importante em que se empregou o AAS foi o *Antiplatelet Trialist Collaboration* (APT). Esse estudo com metanálise foi realizado em homens e mulheres que tiveram IM, AVC, ataque isquêmico transitório ou história de DCV (cirurgia vascular, angioplastia, angina etc.). A redução de eventos vasculares foi de 25% em homens e mulheres, e não menos importante foi a diminuição do risco em pessoas diabéticas em comparação com as não diabéticas. Neste estudo, a dose de AAS empregada variou entre 75 e 325 mg/dia, cuja eficácia foi igual à de altas doses.

Já o artigo *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP), comparou os efeitos do tratamento com AAS em 2.368 pacientes DM2 com doença coronariana com 8.586 não diabéticos. Cerca de 52% daqueles com diabetes e 56% dos não diabéticos usaram AAS. Após cinco anos de seguimento verificou-se que os benefícios dos tratados com AAS mostraram-se maiores em relação aos dos não tratados. Quanto à mortalidade entre pacientes diabéticos e não diabéticos tratados com AAS, os percentuais foram, respectivamente, 10,9% contra 15,9%. Levando-se em conta todas as causas de morte, o percentual foi de 18,4% e 26,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a significante redução 138 de morte verificada entre pacientes cardíacos e DM2 com DAC está relacionada com o emprego do AAS.[17]

ANTICOAGULAÇÃO EM PACIENTES DIABÉTICOS

A fibrilação atrial (FA) que é a arritmia cardíaca mais comum e está associada a um aumento de cinco vezes no risco de acidente vascular cerebral. O diabetes tipo 2 é um fator de risco independente para ocorrência de AVC e de fibrilação atrial. Em pacientes com FA, o diabetes tipo 2 é fator independentemente associado com um aumento de 2% a 3,5% na taxa anual de AVC. Entre os pacientes com FA, o diabetes é associado a um maior numero de sintomas, pior qualidade de vida e aumento do risco de morte e hospitalizações, não especificamente relacionadas a eventos tromboembólicos ou hemorrágicos. Por outro lado nos estudos com os anticoagulantes orais diretos o subgrupo de pacientes diabéticos não foi especificamente estudado. Entretanto a sobreposição nas fisiopatologias da FA e do diabetes tipo 2 não é bem compreendida.

No território venoso, uma subanálise do estudo RECORD[18] identificou a hiperglicemia em pacientes submetidos a cirurgia de quadril, como um fator de risco para tromboembolismo.

Ao uso da varfarina em associação com fármacos hipolipemiantes foi analisada retrospectivamente em uma coorte que incluiu 465.918 pacientes com diabetes que receberam glipizida ou glimepirida entre 2006 e 2011; 71.895 (15,4%) também foram prescritos com varfarina. O desfecho principal foi a visita ao departamento de emergência ou internação hospitalar com diagnóstico primário de hipoglicemia em pacientes em uso de varfarina e glipizida / glimepirida em comparação com pacientes em uso isolado de glipizida / glimepirida. Regressão logística multivariada foi usada para ajustar para características individuais. Os desfechos secundários incluíram fratura relacionada à queda e consciência alterada / estado mental. Pacientes em uso de glipizida / glimepirida, tiveram menos internações hospitalares ou atendimentos em pronto-socorro por hipoglicemia do que os com uso concomitante de varfarina em comparação com trimestres sem uso de varfarina. O risco de hipoglicemia associado ao uso concomitante foi maior entre pessoas que usavam varfarina pela primeira vez, assim como naquelas entre 65 e 74 anos. O uso concomitante de varfarina e glipizida / glimepirida também foi associado à internação hospitalar ou à consulta no departamento de emergência para fraturas relacionadas à queda (3919/416 479 v 20 759/3 938 939; odds ratio ajustada de 1,47, 1,41 a 1,54) e alteração do estado mental / consciência (2490/416 479 v 14 414/3 938 939; odds ratio ajustada 1,22, 1,16 a 1,29). O estudo adiciona uma associação positiva substancial entre o uso de varfarina com glipizida / glimepirida e visitas ao departamento de admissão hospitalar / emergência para hipoglicemia e diagnósticos relacionados, particularmente em pacientes que iniciavam a varfarina, mais recentemente. Tais achados sugerem a possibilidade de uma interação medicamentosa significativa entre esses medicamentos.

Samos[19] e colaboradores, publicaram um estudo piloto avaliando o impacto do diabetes no efeito dos ACODs. Este estudo prospectivo envolveu 65 pacientes com FA não valvar (20 tratados com dabigatrana, 110mg / duas vezes ao dia; 28 tratados com rivaroxaban, 15mg / dia; 17 tratados com apixabana, 5mg / duas vezes ao dia). Destes, 25 pacientes eram portadores de diabetes tipo 2 (8 tratados com dabigatrana, 11 tratados com rivaroxabana e 6 tratados com apixabana). A atividade dos anticoagulantes foi testada com o ensaio Hemoclot® Inhibitor de trombina em doentes tratados com dabigatrana e com análise cromogénica anti-Xa calibrada com factor Xa em doentes tratados com rivaroxabana e apixabana antes e duas horas após a administração do fármaco. Os investigadores concluíram, nesse estudo piloto, que não se detectou diferença na atividade dos ACODs (dabigatrana p = 0,76; rivaroxabana p = 0,19; apixabana p = 0,24) em pacientes com diabetes tipo 2. Coleman e cols.[20] avaliaram 5517 pacientes em uso de rivaroxabana (20% receberam a dose reduzida) e 5515 usuários de varfarina com fibrilação atrial não-valvular e diabetes (97% com diabetes tipo 2). Nesse grupo de pacientes a rivaroxabana teve eficácia e segurança tão boa quanto a varfarina.

Brambatti e cols.[21] avaliaram pacientes diabéticos e não-diabéticos com fibrilação atrial e a eficácia relativa de cada dose de dabigatrana (150 mg duas e 110 mg duas vezes) *versus* varfarina foi avaliada. Dos 18.113 pacientes incluídos no estudo RE-LY, 4221 pacientes (23,3%) tinham DM. Os pacientes com DM eram mais jovens (70,9 *vs*. 71,7 anos), mais propensos a ter hipertensão (86,6% *vs*. 76,5%), doença arterial coronariana (37,4% vs. 24,9%) e doença vascular periférica (5,6% *vs*. 3,2%); (todos p <0,01). O tempo na faixa terapêutica para pacientes tratados com varfarina foi de 65% para diabéticos versus 68% para pacientes não diabéticos (p <0,001). Independentemente do tratamento designado, acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica foi mais comum entre os pacientes com DM (1,9% ao ano *vs.* 1,3% ao ano, p <0,001). O DM também foi associado a um risco aumentado de morte (5,1% ao ano *vs*. 3,5% ao ano, p <0,001) e sangramento maior (4,2% ao ano *vs*. 3,0% ao ano, p <0,001). A redução absoluta no acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica com dabigatrana comparado a varfarina foi maior entre os pacientes com DM do que naqueles sem DM (dabigatrana 110 mg: 0,59% ao ano vs. 0,05% ao ano; dabigatrana de 150 mg: 0,89% ao ano *vs.* % por ano. Os autores concluíram que em comparação com pacientes sem DM, os pacientes diabéticos e com FA tem maior redução do risco absoluto em eventos embólicos quando tratados com dabigatrana.

Ezekowitz e cols.[22] compararam os desfechos clínicos em pacientes com FA com e sem diabetes anticoagulados com apixabana. Os principais parâmetros de eficácia foram eventos adversos e mortalidade; desfechos de segurança foram hemorragia grave clinicamente relevante e não grave. Um total de 4547/18 201 (24,9%) pacientes tinham diabetes que eram mais jovens (69 *versus* 70 anos), tinham mais doença arterial coronariana (39 *vs.* 31%) e média score CHADS (2,9 *vs*. 1,9) e *scores* HAS -BLED (1,9 *vs*. 1,7) mais altos (todos P <0,0001) do que pacientes sem diabetes. Pacientes com diabetes em uso de apixabana tiveram menores taxas de eventos adversos [razão de risco (RR) 0,75, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,53–1,05), mortalidade por todas as causas (HR 0,83, IC 95% 0,67–1,02), mortalidade cardiovascular (HR 0,89, 95% IC 0,66–1,20), hemorragia intracraniana (HR 0,49, 95% CI 0,25-0,95) e uma taxa semelhante de infarto do miocárdio (HR 1,02, IC 95% 0,62–1,67) em comparação com a varfarina. Para o sangramento maior, foi observada uma interação quantitativa (P = 0,003) com uma redução maior no sangramento maior em pacientes sem diabetes, mesmo após ajuste multivariado. Os autores concluíram que a apixabana tem benefícios semelhantes na redução do AVC, diminuindo a mortalidade e causando menos sangramento intra-craniano do que a varfarina tanto em diabéticos quanto nos pacientes sem diabetes.

Para elucidar os eventuais benefícios do uso da rivaroxabana em cenário semelhante Bansilau e cols.[23] avaliaram sua segurança e eficácia em comparação com a varfarina em pacientes com FA não valvular e DM em uma análise secundária pré-especificado do estudo ROCKET AF. Dos 5.695 pacientes com DM (40%) sendo estes mais jovens, mais obesos e apresentavam mais FA persi*stente*. A eficácia relativa de rivaroxabana e varfarina para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica (P = 0,53) foi semelhante. A segurança da rivaroxabana *vs* varfarina

em relação ao sangramento maior (P = 0,43), sangramento importante ou não significativo clinicamente (P = 0,17); hemorragia intracerebral (P = 0,67) também foram semelhantes. Entretanto análises exploratórias ajustadas sugeriram ao final de dois anos, taxas de AVC 1,3, 1,5 e 1,9 vezes maiores, e mortalidade vascular e infarto do miocárdio nos pacientes com DM. A eficácia relativa e segurança de rivaroxaban *vs* varfarina foi semelhante em pacientes com e sem DM, apoiando o uso de rivaroxaban como uma alternativa à varfarina em pacientes diabéticos com FA.

Recentemente o estudo Compass,[24] no qual 38% dos pacientes eram diabéticos, acrescentou importante contribuição no campo do tratamento da doença arterial coronária crônica, demonstrando benefícios no uso da aspirina em doses habituais em associação com a rivaroxabana em baixa dose, reduzindo de eventos maiores e mortalidade cardiovascular. Tal conceito poderá representar quebra de paradigma no manuseio clínico desses pacientes, uma vez que até então, o uso prolongado e exclusivo de antiplaquetários era a conduta recomendada.

Embora as Diretrizes ainda tenham recomendações pouco específicas para os diabéticos com fibrilação atrial, paradoxalmente na estratificação de risco para eventos embólicos, os especialistas recomendam como ferramentas mais indicadas na atualidade os *scores* CHADs e CHDsVasc, nos quais a presença do diabetes, tem peso idêntico a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca e a idade > 75 anos. (Quadro 1)

Quadro 1. *Score* CHADs para estratificação de risco para TE.

Fator de Risco	*Score*
Idade > 75 anos	1
HAS	1
Insuficiência cardíaca	1
Diabetes	1
AVC ou AIT prévios	2

O emprego de anticoagulantes em pacientes diabéticos com ou sem doença aterosclerótica obstrutiva, será crescente, uma vez que o envelhecimento populacional, e a consequente cada vez maior incidência de fibrilação atrial, acabarão por fazer com que o cardiologista seja desafiado a lidar com pacientes com maior complexidade e gravidade. Tanto para eventos embólicos como para sangramentos, idosos com muitas comorbidades associadas, como o diabetes, também em crescimento, será rotina em nossa prática clínica diária. A necessidade de reavaliações periódicas, controles bioquímicos, e exames de alta complexidade, elevarão os custos e certamente esse será um dos principais desafios da cardiologia no futuro.

CONCLUSÃO

O uso de antiagregantes e anticoagulantes em pacientes diabéticos apresenta um número crescente de indicações, além dos casos de prevenção secundária já bem estabelecidos na literatura, a recomendação na prevenção primária vem sendo alvo de pesquisas. Por outro lado, existe o risco de sangramentos com o uso desses fármacos, visto que muitos pacientes são idosos e com diversas comorbidades associadas. Sendo assim, a literatura vem como uma ferramenta para a melhor condução e indicação, porém cada caso deve ser individualizado para uma melhor prática clínica. Na prevenção secundária o uso da aspirina é um consenso, e a dupla terapia indicada após síndromes coronárias agudas. As diretrizes não trazem informações específicas aos pacientes diabéticos, assim como suas indicações clássicas na anticoagulação.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes *mellitus*. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. JAMA. 1992;268(10):1292-300.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(18):2134-41.
4. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. Diabetes Care. 2009;32(12):2300-6.
5. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b4531.
6. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2010;55(25):2878-86.
7. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes *Mellitus* in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2015;132(8):691-718.
8. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes *Mellitus*. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):883-93.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
10. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(8):1476-85.
11. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet. 1994;344(8922):563-70.

12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, 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.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.
14. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, 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.
15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.
16. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376(9748):1233-43.
17. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y, Behar S. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Am J Med. 1998;105(6):494-9.
18. Cohn DM, Hermanides J, DeVries JH, Kamphuisen PW, Kuhls S, Homering M, et al. Stress-induced hyperglycaemia and venous thromboembolism following total hip or total knee arthroplasty: analysis from the RECORD trials. Thromb Haemost. 2012;107(2):225-31.
19. Samos M, Bolek T, Stanciakova L, Skornova I, Ivankova J, Kovar F, et al. Does type 2 diabetes affect the on-treatment levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? Diabetes Res Clin Pract. 2018;135:172-7.
20. Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. Diabet Med. 2018.
21. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. Int J Cardiol. 2015;196:127-31.
22. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJ, Hanna M, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2015;1(2):86-94.
23. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015 ;170(4):675-82.e8
24. Lim GB. Antithrombotic therapy: COMPASS points to low-dose rivaroxaban and aspirin for secondary prevention. Nat Rev Cardiol. 2017;14(11):630-1.