



José Afonso Moreira

Farmacêutico Hospitalar; Serviço de Imunohemoterapia; Hospital Distrital da Figueira da Foz

Isabel Vitória Figueiredo

Professora Auxiliar de Nomeação Definitiva do Laboratório de Farmacologia; Faculdade de Farmácia; Universidade de Coimbra

Amílcar Falcão

Professor Catedrático do Laboratório de Farmacologia; Faculdade de Farmácia; Universidade de Coimbra

Aspirina como antiagregante plaquetar

Mecanismos de “resistência à Aspirina”

Introdução

As plaquetas constituem um dos elementos fundamentais no processo hemostático e a sua acção fisiológica permite, em condições normais, não somente a paragem da hemorragia após lesão dos vasos de pequeno e médio calibre, como também a manutenção da integridade dos vasos aparentemente não lesados.

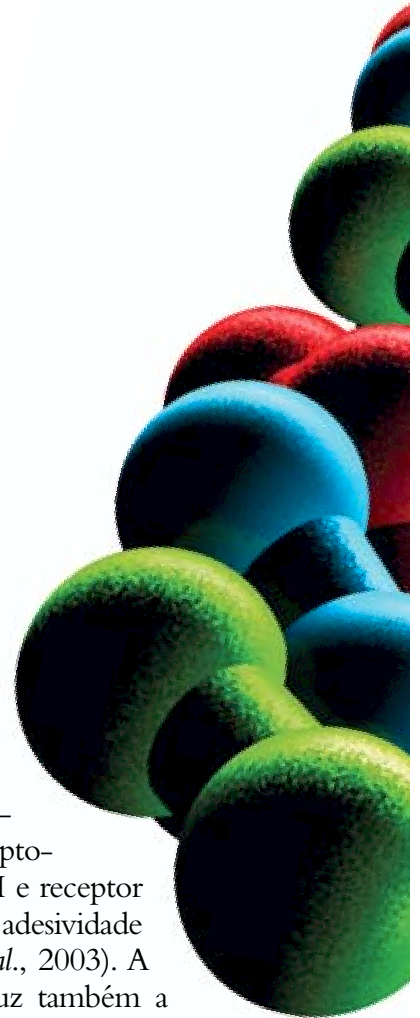
O processo fisiológico da hemostase primária é representativo de um delicado balanço entre a actividade plaquetar e a actividade do endotélio vascular, com o estabelecimento de uma interdependência e inter-penetração mútuas, clinicamente significativas, na medida em que anomalias em qualquer um deles traduzem uma tendência hemorrágica. O endotélio vascular intacto é uma superfície não trombogénica à qual as plaquetas normais não aderem. Esta ausência de trombogenicidade deve-se à secreção, pelas células endoteliais, de substâncias inibidoras, tais como o óxido nítrico e as prostaciclina. Estes compostos neutralizam os factores de coagulação activados, inibem a agregação plaquetar e regulam a fibrinólise. A própria parede do vaso sanguíneo com o endotélio intacto é uma barreira física que impede o contacto das plaquetas com os substratos adesivos da matriz. Para além de todos estes aspectos, a carga negativa que as plaquetas e o endotélio vascular transportam é responsável por uma repulsa mútua.

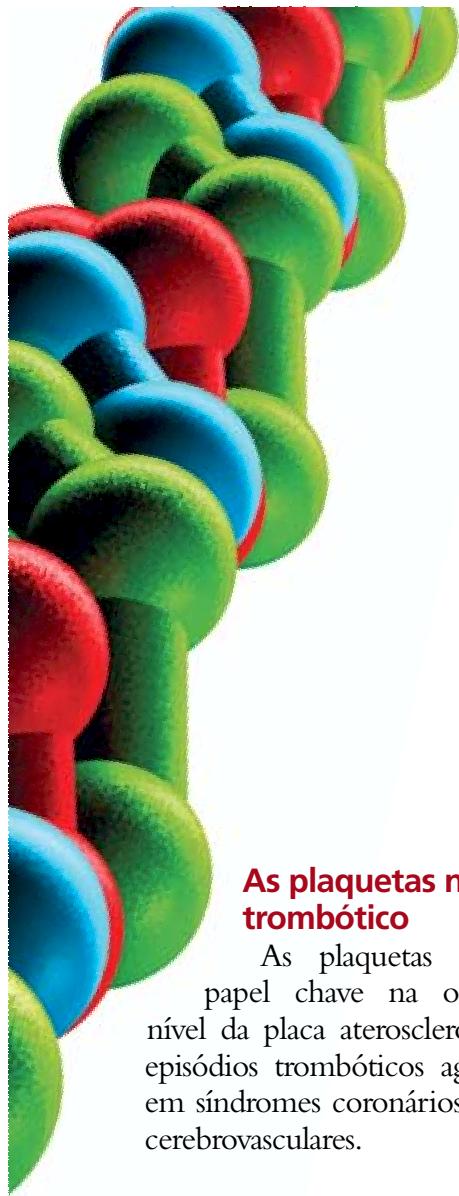


Poucos segundos após uma pequena lesão do vaso, contudo, o endotélio perde a sua carga negativa e as suas propriedades aniónicas, favorecendo a fixação das plaquetas aos espaços subendoteliais então expostos. Neste processo intervêm factores físicos tais como o fluxo e a viscosidade sanguínea, proteínas plasmáticas, receptores plaquetários e estruturas subendoteliais.

Logo após a lesão vascular, e simultaneamente com a vasoconstrição, ocorre uma activação plaquetar com consequente adesão à matriz subendotelial devido a interacção entre os receptores glicoproteicos presentes na membrana das plaquetas e as glicoproteínas adesivas do subendotélio. Assim sendo, quando o tecido subendotelial fica exposto, as plaquetas aderem aos diversos constituintes presentes na matriz, particularmente ao colagénio (através do receptor GP Ia/IIa (Santoro *et al.*, 1998) (Santoso *et al.*, 1999), ao Factor de von Willebrand (FvW) (receptor GP Ib e GP IIb/IIIa), ao factor tecidual (FT) e a outras glicoproteínas subendoteliais. De todos os referidos, o colagénio é o composto subendotelial mais activo relativamente às plaquetas principalmente as fibras de colagénio tipo III. A adesão plaquetar inicial é mediada pela ligação do FvW (imobilizado no colagénio exposto) e o complexo de receptores GP Ib/V/IX (super-

fície da plaqueta) (Maree *et al.*, 2004). Nesta etapa de adesão a ligação directa das plaquetas ao colagénio, através dos seus receptores glicoproteicos GPVI e receptor integrina $\alpha_2\beta_1$, torna a adesividade irreversível (Moers *et al.*, 2003). A adesão plaquetar conduz também a um processo de sinalização intracelular e activação da plaqueta que altera a sua forma de discóide para esférica com emissão de pseudópodes que se expandem ao longo de toda a lesão e inicia, num processo mediado pelo cálcio, desgranulação e secreção do conteúdo granular com libertação de ADP, serotonina, formação de tromboxano (TXA₂), activação do complexo receptor GP IIb/IIIa, exposição de fosfolípidos aniónicos e formação de microvesículas procoagulantes (Moers *et al.*, 2004). As alterações conformacionais no receptor GP IIb/IIIa permitem, por sua vez, o estabelecimento de pontes cruzadas com o fibrinogénio facilitando a interacção entre as plaquetas circulantes e as plaquetas aderidas, com consequente recrutamento local das plaquetas circulantes, levando à fase de agregação plaquetar (Moers *et al.*, 2003).





As plaquetas no processo trombótico

As plaquetas desempenham um papel chave na oclusão vascular ao nível da placa aterosclerótica, conduzindo a episódios trombóticos agudos que resultam em síndromes coronárias agudas e acidentes cerebrovasculares.

A patogénese da aterosclerose é multifactorial, mas os dois aspectos com maior relevância neste processo são a infiltração local de leucócitos e a deposição de lípidos, que são anormalmente metabolizados e oxidados ao nível da parede vascular (Lusis, 2000). Estas acções criam um meio inflamatório no qual é também afectada a função das células endoteliais, sendo uma das manifestações destas alterações o aumento de potencial de interacção com outras células, incluindo as plaquetas (Sachais, 2001). Um aumento da secreção de FvW em resposta a estímulos inflamatórios pode levar a um recrutamento de plaquetas, sendo este processo favorecido numa situação de hipercolesterolemia (Theilmeier *et al.*, 2002). Outras características relativas ao ambiente em torno da lesão aterosclerótica podem explicar também o recrutamento das plaquetas. Por exemplo, um processo infeccioso a partir de uma variedade de agentes patogénicos pode ser determinante no princípio da inflamação

que favorece a aterosclerose (Willerson, 2002): as plaquetas interagem com estruturas diferentes, nomeadamente com bactérias ou produtos bacterianos, anticorpos a microorganismos ou a antígenos microbianos isolados que as activam através dos receptores da imunoglobulina G, FC γ RIIA (Sjobring *et al.*, 2002). Deste modo, a infecção recorrente, susceptível de aumentar o risco de eventos cardíacos agudos, constitui um dos estímulos inflamatórios que iniciam ou aceleram o desenvolvimento da placa aterosclerótica, com influência do recrutamento e activação das plaquetas no local da lesão (Ruggeri, 2002).

Os monócitos e as células endoteliais expressam CD40, uma glicoproteína de ligação à membrana, originalmente descrita nos β -linfócitos. O seu ligando, o CD40L (expresso predominantemente nas células T), existe funcionalmente nas células do músculo liso, macrófagos e plaquetas activadas. Estudos recentes demonstraram que as plaquetas activadas iniciam um resposta inflamatória e uma actividade procoagulante nas células endoteliais e monócitos através de uma via dependente CD40/CD40L (Lindmark, 2000). É deste modo atribuído, nos últimos anos, um papel crítico das plaquetas na quimiotaxia e migração dos monócitos, contribuindo para o processo inflamatório que promove a forma-

ção da lesão aterosclerótica. As plaquetas conseguem aderir à monocamada endotelial intacta mesmo na ausência de perturbação endotelial. Durante a adesão, as plaquetas são activadas e libertam citocinas pró-inflamatórias e quimioattractivas (tais como interleucina-1 β , factor plaquetário 4 (PF4) e CD40L), promovendo a adesão de leucócitos (Gawaz *et al.*, 1998). Sabe-se ainda, que as plaquetas induzem a síntese de monocinas e a expressão de factor tecidual (FT) num processo dependente da P-selectina (CD62P), proteína de expressão de superfície (Weyrich *et al.*, 1996). Por sua vez, a libertação de P-selectina, dos grânulos α plaquetares, durante o processo de activação, que irá contribuir para uma intensificação do recrutamento de monócitos e neutrófilos (Celi *et al.*, 1997).

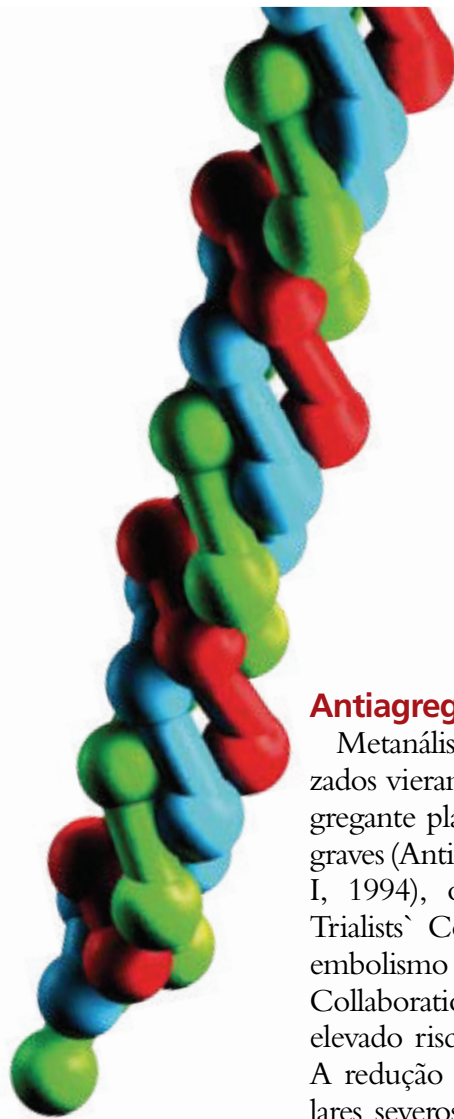
Por outro lado reconheceu-se recentemente nas plaquetas a capacidade de alterar a actividade proteolítica pericelular das células endoteliais (activação de metaloproteínases), o que se traduz numa degradação da matriz extracelular atenuando o revestimento fibroso de uma lesão vulnerável (May *et al.*, 2002).

Estudos recentes evidenciaram igualmente a possível influência das plaquetas no metabolismo celular das lipoproteínas de baixa densidade, indicando um envolvimento mais directo nas alterações das características iniciais da lesão aterosclerótica (Sachais *et al.*, 2002).

Após um prolongado processo de evolução silenciosa da placa aterosclerótica, esta

torna-se susceptível de ruptura, dando início às graves complicações clínicas dos episódios isquémicos (Gawaz, 2003). O processo de adesão e activação plaquetar está aumentado em condições de pressão elevada, uma vez que a placa aterosclerótica prejudica o normal fluxo sanguíneo arterial (Weiss *et al.*, 1978). Por outro lado, a exposição de factor tecidual activa o sistema de coagulação sanguínea, com conseqüente formação de trombina que converte o fibrinogénio em fibrina e promove, deste modo, a activação plaquetar com recrutamento de plaquetas adicionais. As plaquetas activadas fornecem uma superfície de fosfolípidos para os factores procoagulantes com maior produção de trombina. A formação intracoronária do trombo pode provocar obstrução da circulação sanguínea (temporária ou permanente), traduzindo-se em fenómenos isquémicos do miocárdio e manifestações clínicas de angina instável ou enfarte agudo do miocárdio (Eikelboom *et Anand*, 2003).

Em suma, todos os estudos suportam a ideia na qual a adesão das plaquetas às paredes dos vasos sanguíneos contribui directamente para o desenvolvimento de lesões crónicas que precedem (normalmente por vários anos) o princípio do processo trombótico. Assim, tendo em conta o papel central que apresenta em todo o processo trombótico, a plaqueta assume-se como sendo um atractivo alvo terapêutico.



As plaquetas constituem um dos elementos fundamentais no processo hemostático e a sua acção fisiológica permite, em condições normais, não somente a paragem da hemorragia após lesão dos vasos de pequeno e médio calibre, como também a manutenção da integridade dos vasos aparentemente não lesados.

Antiagregantes plaquetares

Metanálises envolvendo ensaios randomizados vieram mostrar que a terapêutica antiagregante plaquetar previne eventos vasculares graves (Antithrombotic Trialists' Collaboration I, 1994), oclusão arterial (Antithrombotic Trialists' Collaboration II, 1994) e tromboembolismo venoso (Antithrombotic Trialists' Collaboration III, 1994), em doentes com elevado risco de eventos vasculares oclusivos. A redução proporcional de episódios vasculares severos (enfarte de miocárdio não fatal, acidente cerebrovascular não fatal ou morte por causa vascular) foi de aproximadamente 1/4 num intervalo alargado de doentes de elevado risco, independentemente da causa de risco ser a idade, o sexo, a pressão sanguínea ou a história de diabetes (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Os estudos permitiram igualmente concluir que numa população com elevado risco de eventos vasculares oclusivos, a terapêutica antiagregante plaquetar reduz o risco de eventos vasculares para 1/4, mais concretamente 1/3 para o enfarte de miocárdio não fatal, 1/4 para acidentes cerebrovasculares não fatais e 1/6 para mortalidade vascular. Neste sentido, as guidelines Europeias e Americanas recomendam que se institua a terapia antiagregante em doentes de risco trombótico (Smith *et al.*, 2001; Patrono *et al.*, 2004). O principal papel dos fármacos antiagregantes plaquetares na prática clínica traduz-se, deste modo, na prevenção de episódios clínicos adversos de uma sequela de trombose em artérias ateroscleróticas para o coração (síndromes coronárias agudas),

cérebro (acidente isquémico) e membros (claudicação intermitente e dor em repouso). É também importante em situações de tromboembolismo e de fibrilhação auricular (Hankey *et Eikelboom*, 2003).

No que diz respeito à terapêutica antiplaquetária aprovada em Portugal, podemos considerar quatro grupos principais de acordo com o mecanismo de acção subjacente: tienopiridinas, antagonistas dos receptores das glicoproteínas IIb-IIIa, inibidores da fosfodiesterase e inibidores da ciclooxigenase. De entre estes quatro grupos, o ácido acetilsalicílico (inibidor irreversível da ciclooxigenase) é o fármaco de escolha para profilaxia do tromboembolismo arterial ou doença cardiovascular de longa duração.

O ácido acetilsalicílico, sintetizado pela primeira vez por Félix Hoffman em 1897, corresponde à primeira criação na história da farmácia, sendo universalmente reconhecido por “Aspirina”. O ácido acetilsalicílico (mais propriamente o ácido salicílico na sua qualidade de metabolito activo) é uma substância dotada de propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias demonstradas inicialmente por Heinrich Dreser (Vane, 2000). É o medicamento mais conhecido e consumido em todo o mundo. No entanto, só nos finais dos anos 60, mais propriamente em 1967, é que

lhe foi atribuída a sua capacidade antiagregante plaquetar (Weiss *et Aledort*, 1967). Estudos posteriores reforçam essa mesma propriedade na prevenção de fenómenos isquémicos (Weiss, 2003), sendo hoje corrente o seu uso com essa finalidade na prática clínica.

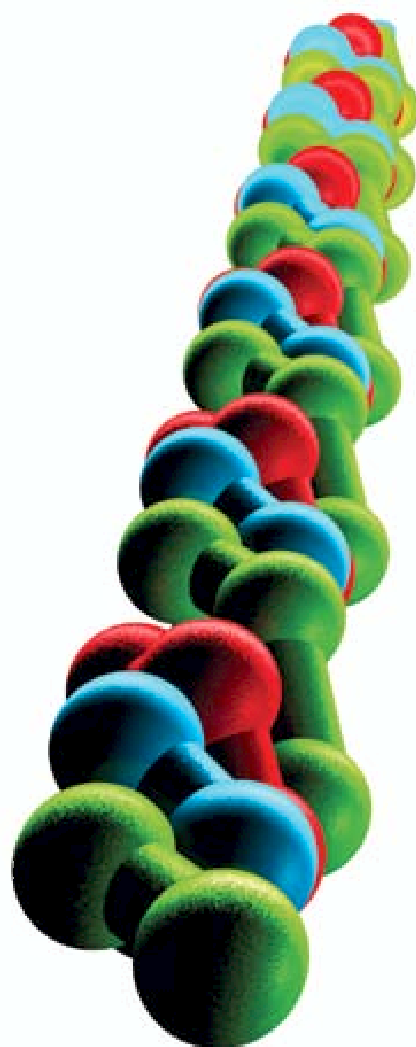
A aspirina exerce o seu efeito na função plaquetar por inibição da ciclooxigenase (Roth *et al.*, 1975; Burch *et al.*, 1978), uma enzima envolvida na biossíntese dos prostanoídes cíclicos, em particular do tromboxano A₂ (TXA₂). O ácido araquidónico é convertido, nas plaquetas, em TXA₂, através de uma série de reacções, nas quais intervêm a enzima ciclooxigenase 1 (COX-1), na formação de prostaglandina (PG) G₂/H₂, e a enzima tromboxano sintetase, na formação de TXA₂. O TXA₂ aumenta a expressão de receptores para o fibrinogénio a nível da membrana plaquetar e em circulação liga-se ao receptor da tromboxano sintetase na superfície das plaquetas adjacentes promovendo a sua activação (Hankey *et Eikelboom*, 2006). O TXA₂, além da sua função como agonista plaquetar, é também um potente vasoconstrictor e tem acção mitogénica nas células vasculares do músculo liso (Frishman *et al.*, 2003; Moncada *et Vane*, 1979).

A inibição da COX-1 é rápida, não depende da dose (o processo é saturável para baixas

doses) e é irreversível, devido à ausência de “maquinaria biossintética” nas plaquetas para regeneração da enzima (efeito permanente durante a vida das plaquetas) (Roth *et al.*, 1975). Após uma única dose de ácido acetilsalicílico, a actividade plaquetar da COX recupera aproximadamente de 10% por dia em virtude do *turnover* plaquetar (Burch *et al.*, 1978; Gabriel *et al.*, 2007).

Utilizada na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, a aspirina reduz em 34% a prevalência do enfarte agudo de miocárdio, em 25% os acidentes vasculares cerebrais, em 67% o tromboembolismo pulmonar e em 23% a trombose venosa profunda. Para além disso a aspirina reduz a incidência secundária de trombose, enfarte agudo de miocárdio e morte por doença vascular em cerca de 25%, efeito semelhante ao das estatinas (Antithrombotic Trialists` Collaboration, 2002).

No entanto, em doentes de baixo risco, ao potencial efeito protector da aspirina pode sobrepor-se o aparecimento de complicações hemorrágicas e, no caso de doentes asmáticos, o próprio agravamento da doença (Smith *et al.*, 2001; Szczeklik *et Stevenson*, 2003), sendo necessária uma ponderação da relação risco/benefício associada ao seu uso profiláctico.



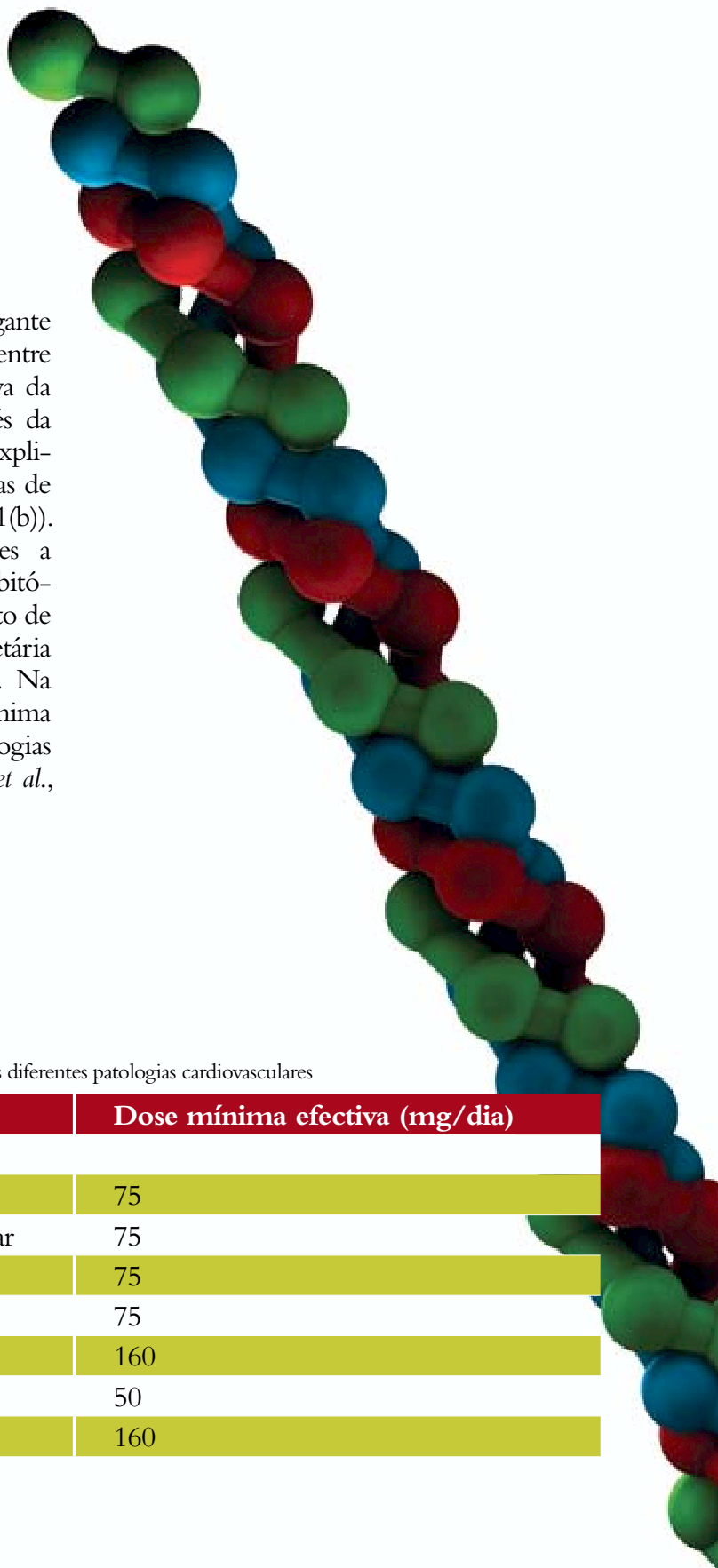
As plaquetas desempenham um papel chave na oclusão vascular ao nível da placa aterosclerótica, conduzindo a episódios trombóticos agudos que resultam em síndromes coronárias agudas e acidentes cerebrovasculares.

Dose mínima efectiva de aspirina

A aspirina como agente antiagregante plaquetar exerce o seu efeito em doses entre 30 e 1500mg/dia. A natureza cumulativa da acetilação da COX-1 plaquetária através da administração de baixas doses repetidas, explica a eficácia clínica de 30 a 50 mg diárias de aspirina (Fontes, 2005; Patrono *et al.*, 2001(b)). Estudos sugerem que doses superiores a 100mg não apresentam maior efeito inibitório na formação de TXA₂, devido ao efeito de saturação da aspirina na COX-1 plaquetária (Fontes, 2005; Patrono *et al.*, 2001(a)). Na Tabela 1 podemos observar a dose mínima efectiva de aspirina nas diferentes patologias cardiovasculares (Fontes, 2005; Patrono *et al.*, 2001(a)).

Tabela 1 – Dose mínima diária efectiva de aspirina nas diferentes patologias cardiovasculares

Patologia cardiovascular	Dose mínima efectiva (mg/dia)
Hipertensão	75
Homens – elevado risco cardiovascular	75
Angina Estável	75
Angina Instável	75
Enfarte agudo do miocárdio	160
Acidente isquémico transitório	50
Acidente isquémico agudo	160



Constata-se, pela leitura da Tabela 1, que a protecção promovida pela aspirina é algo limitada, verificando-se que o seu efeito antiagregante plaquetar não é idêntico para a generalidade dos doentes (Gabriel *et al.*, 2006). Alguns doentes apesar de medicados com aspirina desencadeiam complicações vasculares oclusivas o que pressupõe que possam ser resistentes aos efeitos antiagregantes plaquetares do fármaco, mesmo quando administrado em doses elevadas.

Recentemente vários estudos alertam para uma inibição não eficaz da agregação das plaquetas pela aspirina (Patrono, 2003; Mason *et al.*, 2005). Este fenómeno, denominado de “Resistência à Aspirina”, afecta 5 a 45% dos doentes com doença coronária estável, sugerindo estes estudos que um número elevado de doentes com esta patologia não beneficia do efeito profiláctico da aspirina nos eventos aterotrombóticos (Mason *et al.*, 2005).

Também estudos laboratoriais de agregação plaquetar efectuados em doentes com antecedentes trombóticos e submetidos regularmente a terapêutica profiláctica com aspirina (dose de 325 mg/dia), indiciam que 25% dos doentes apresentam inibição incompleta da agregação. Alguns doentes mostraram melhorias na inibição plaquetar com doses mais elevadas, mas cerca de 8% continuaram resistentes mesmo tomando 1300 mg de aspirina diariamente (Helganson *et al.*, 1994).

A “Resistência à Aspirina” pode ser definida

num contexto clínico (Resistência Clínica) e/ou laboratorial (Resistência Laboratorial) (Bhatt *et Topo*, 2003): “Resistência Clínica” refere-se à incapacidade do ácido acetilsalicílico para prevenir acidentes isquémicos tromboembólicos em doentes a tomar aspirina; “Resistência Laboratorial” define-se como sendo a incapacidade demonstrada pelo ácido acetilsalicílico de inibir a produção de TXA₂ ou inibir os testes da função plaquetar dependentes da produção de tromboxano plaquetar (Bhatt *et Topo*, 2003). Alguns autores definem “Resistência à Aspirina” como um fenómeno bioquímico que poderá ter consequências clínicas (Sanderson *et al.*, 2005).

O diagnóstico de “Resistência Clínica” apresenta certas limitações, nomeadamente a falta de especificidade, na medida que o ácido acetilsalicílico apenas evita 25% da totalidade dos episódios isquémicos vasculares (Antithrombotic Trialists’ Collaboration, 2002). Por outro lado, o diagnóstico só pode ser feito de um modo retrospectivo, sendo necessária a ocorrência de um evento isquémico para que se possa considerar o diagnóstico de “Resistência Clínica” à aspirina. Ao contrário desta, a “Resistência Laboratorial” à aspirina pode ser diagnosticada antes da ocorrência do evento, permitindo que os doentes em causa possam beneficiar de uma estratégia diferente em termos terapêuticos (Tran *et al.*, 2007). No entanto, no geral, os diversos estudos efectuados referem que é prematuro catalogar doentes em “resistentes” ou “bons respondedores” (Hennekens *et al.*, 2004).



“Resistência à Aspirina” versus Tradução Clínica

A associação entre a “Resistência à Aspirina” e a recorrência de episódios trombóticos isquêmicos em doentes com antecedentes trombóticos e submetidos desde então a terapêutica antiagregante plaquetar com aspirina tem sido bastante investigada, tendo inclusivamente originado diversas publicações (Grotemeyer *et al.*, 1993; Mueller *et al.*, 1997; Andersen *et al.*, 2002; Eilkeboom *et al.*, 2002; Gum *et al.*, 2003; Grundmann *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2004). Na generalidade os diferentes autores concluem que existe um aumento de recorrências trombóticas em doentes definidos como “Resistentes à Aspirina” (por testes da função plaquetar) (Sanderson *et al.*, 2005; Dalen, 2007), embora alguns aspectos determinantes nem sempre tenham sido tidos em consideração, como acontece com a compliance (adesão à terapêutica) (Sanderson *et al.*, 2005), a dose administrada (omitida nalguns casos) (Eilkeboom *et al.*, 2002) e a dimensão da

amostra (relativamente pequena) (Andersen *et al.*, 2002; Grotemeyer *et al.*, 1993). Acresce que para a maioria dos trabalhos publicados é difícil proceder a uma avaliação da estabilidade terapêutica porque para cada doente apenas consta um único registo da avaliação da “Resistência Laboratorial” (Sanderson *et al.*, 2005).

Pode assim concluir-se que existe uma associação entre “Resistência à Aspirina” e “Tradução Clínica”, existindo igualmente um longo caminho a percorrer no sentido da padronização dos testes da função plaquetar e da harmonização do conceito de “Resistência à Aspirina”.

O principal papel dos fármacos antiagregantes plaquetares na prática clínica traduz-se, deste modo, na prevenção de episódios clínicos adversos de uma sequela de trombose em artérias ateroscleróticas para o coração (síndromes coronárias agudas), cérebro (*acidente isquémico*) e membros (claudicação intermitente e *dor em repouso*).



Tabela 2 – Alterações farmacodinâmicas associadas a uma diminuição da actividade da aspirina

Alterações farmacodinâmicas
Falta de adesão à terapêutica (Swartz <i>et al.</i> , 2005)
Dose inadequada de aspirina (Sanderson <i>et al.</i> , 2005)
Redução na absorção ou aumento do metabolismo da aspirina (Sanderson <i>et al.</i> , 2005)
Administração concomitante de determinados fármacos anti-inflamatórios não esteróides (Catella-Lawson <i>et al.</i> , 2001; MacDonald <i>et al.</i> , 2003; Kurth <i>et al.</i> , 2003)
Aumento transitório da expressão de COX-1/COX-2 em novas plaquetas (o turnover plaquetário é acelerado na resposta ao stress em determinadas situações) (Rocca <i>et al.</i> , 2002; Cippolone <i>et al.</i> , 2004).

Tabela 3 – Factores biológicos relacionados com o desenvolvimento de vias alternativas da activação plaquetar

Factores biológicos
Activação plaquetar induzida pelos eritrócitos (Valles <i>et al.</i> , 1995)
Estimulação de activadores plaquetares não dependentes do TXA ₂ , tais como colagénio, ADP, adrenalina e trombina (Hankey <i>et al.</i> , 2006)
Aumento da expressão da COX-2 em monócitos/macrófagos ou células endoteliais com elevação da síntese de TXA ₂ (Cippolone <i>et al.</i> , 2000).
Aumento da sensibilidade das plaquetas a agonistas como o colagénio e ADP (Mason <i>et al.</i> , 2005; Sanderson <i>et al.</i> , 2005).
Agregação plaquetar induzida por um aumento das catecolaminas (Mckee <i>et al.</i> , 2002; Mason <i>et al.</i> , 2005)
Formação de isoprostanos (compostos semelhantes às prostaglandinas), por peroxidação lipídica, actuando como vasoconstritores (acção semelhante à do TXA ₂), podendo desempenhar um papel na amplificação da resposta plaquetar aos agonistas em doentes diabéticos, fumadores e hiperlipidémicos) (Sanderson <i>et al.</i> , 2005)
Expressão de uma nova isoforma da COX-2 (COX-2a) (Schrör <i>et al.</i> , 2006)

Tabela 4 – Polimorfismos genéticos subjacentes a alterações na resposta à aspirina

Polimorfismos genéticos
Polimorfismos nas enzimas COX-1 (ex: 50T), COX-2 (-765C), TXA ₂ sintetase e outras enzimas envolvidas no metabolismo do ácido araquidónico (Cambria-Kiely <i>et al.</i> , 2002; Halusha <i>et al.</i> , 2003)
Haplótipo da COX-1 pode estar relacionado com a agregação plaquetar na presença de aspirina (Maree <i>et al.</i> , 2004)
Polimorfismos das glicoproteínas plaquetares principalmente a glicoproteína plaquetar IIb/IIIa: portadores do alelo PAI2 são menos susceptíveis ao efeito antitrombótico da aspirina <i>in vivo</i> (Undas <i>et al.</i> , 2001; Szczeklik <i>et al.</i> , 2000)
Polimorfismo do Factor XIII (Val34Leu), com inibição variável da activação deste factor da coagulação pela aspirina (Undas <i>et al.</i> , 2003)
Polimorfismo do receptor plaquetar do ADP (P2Y1) (Jefferson <i>et al.</i> , 2005)

Em doentes de baixo risco, ao potencial efeito protector da aspirina pode sobrepor-se o aparecimento de complicações hemorrágicas e, no caso de doentes asmáticos, o próprio agravamento da doença, sendo necessária uma ponderação da relação risco/benefício associada ao seu uso profiláctico.

Causas de Resistência à Aspirina

Apesar dos conhecimentos actuais sobre o efeito antiagregante plaquetar da aspirina, os mecanismos pelos quais se desenvolve resistência à aspirina ainda não se encontram claramente estabelecidos. A resposta a esta questão encontra provavelmente sustentação na combinação de inúmeros factores, dos quais podemos salientar as características biológicas e genéticas de cada indivíduo e as características inerentes à sua própria situação clínica. No que diz respeito a esta última, podemos referir como factores indutores de alterações na resposta à aspirina, a título de exemplo, os hábitos comportamentais, a adesão à terapêutica, a duração do tratamento e a terapêutica concomitante responsável pelo aparecimento de interações. Nas Tabelas 2-5 podemos analisar os eventuais mecanismos que podem justificar a ineficácia terapêutica da aspirina como agente antiagregante plaquetar.

Tabela 5 – Outros factores que podem estar envolvidos na diminuição da actividade da aspirina

Outros factores

Níveis elevados de noradrenalina, principalmente após excessivo exercício físico e *stress* mental (DeGaetano *et Certelli*, 2003)

Stress oxidativo e biossíntese de 8-iso-PGF₂α (Cipollone *et al.*, 2000; Zimmermann *et al.*, 2001)

Taquifilaxia (Pulcinelli *et al.*, 2004)

Aumento da função plaquetar como consequência de estados hipercoagulativos após enfarte do miocárdio (Szczeklik *et al.*, 1992) e angina instável (Merlini *et al.*, 1994)

Tabagismo: aumento da função plaquetária (Hung *et al.*, 1995)

Hipercolesterolemia (Szczeklik *et al.*, 1996)

Conclusão

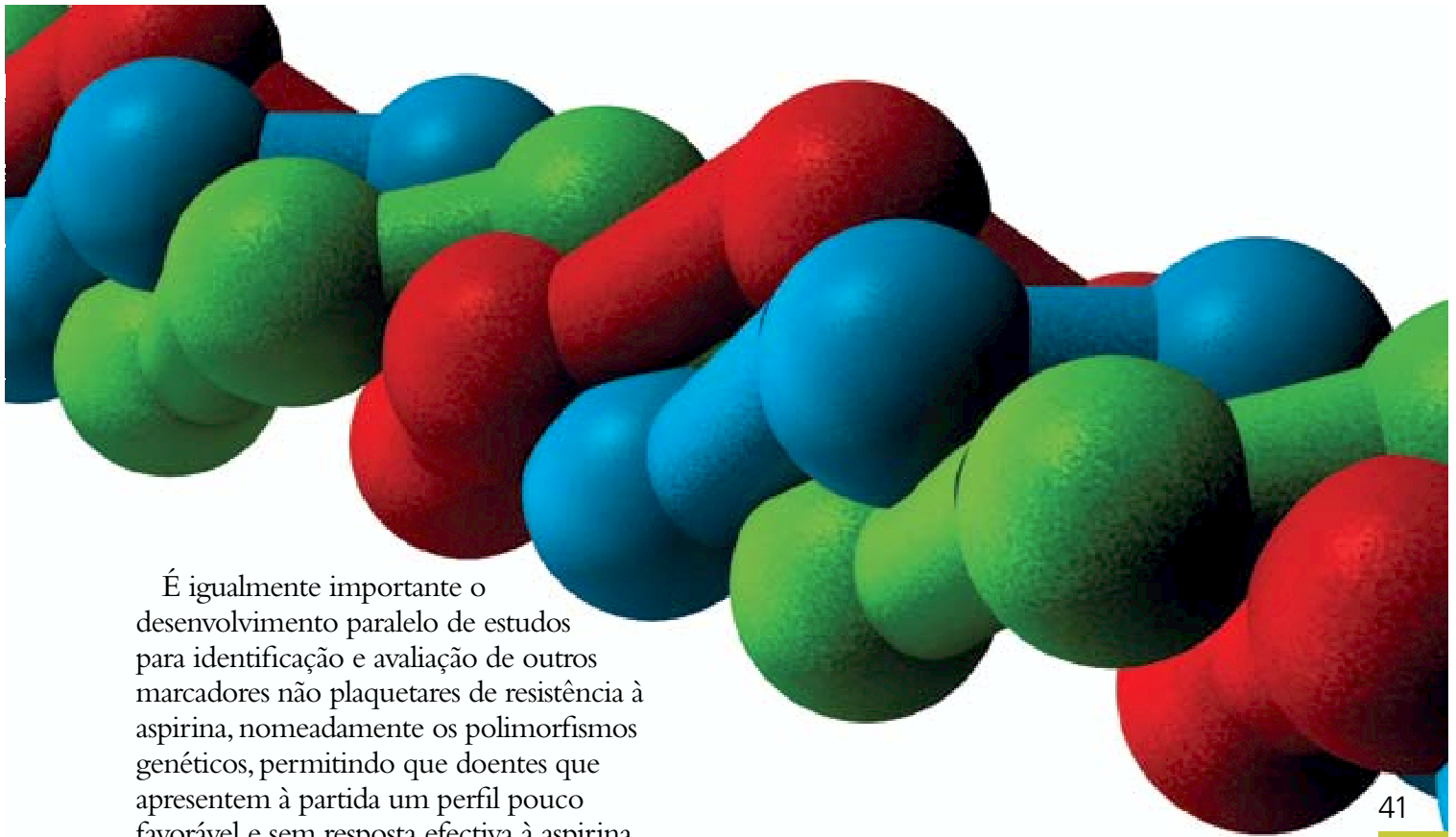
Presentemente, a generalidade dos estudos efectuados aponta para a necessidade de desenvolvimento de uma definição e harmonização do conceito de “Resistência à Aspirina” tendo em conta a alta prevalência de doenças cardiovasculares a nível mundial e o uso de aspirina como um dos fármacos mais utilizados na prevenção destas doenças.

A identificação de indivíduos “resistentes à aspirina” requer um desenvolvimento e avaliação de testes da função plaquetar de fácil utilização, específicos, reprodutíveis, e devidamente padronizados/validados.

Os valores medidos e a sua variação ao longo do tempo devem correlacionar-se com a ocorrência de episódios isquémicos subsequentes através da realização de estudos epidemiológicos. É, deste modo, crítica a inclusão, nos referidos estudos, de um elevado número de doentes (diminuição do erro aleatório) e o ajuste dos dados a diversas variáveis tais como o sexo, a raça, os hábitos tabágicos, a adesão à terapêutica, o uso concomitante de outros AINEs, a contagem plaquetar, a hemoglobina e a ficha lipídica. É também importante que os estudos efectuados sejam repetidos para obtenção de um maior grau de consistência nos resultados.

A realização destes estudos possibilitará a atribuição de um determinado factor de risco na patologia cardiovascular de uma população definida como “Resistente à Aspirina”.

O estabelecimento destes factores tornará possível o desenvolvimento de um intervalo clínico efectivo no sentido de prevenir patologia isquémica (Hankey *et al.*, 2006; Tran *et al.*, 2007).



É igualmente importante o desenvolvimento paralelo de estudos para identificação e avaliação de outros marcadores não plaquetares de resistência à aspirina, nomeadamente os polimorfismos genéticos, permitindo que doentes que apresentem à partida um perfil pouco favorável e sem resposta efectiva à aspirina possam ser identificados antes de iniciar o tratamento antiagregante e não somente após a ocorrência de determinado episódio isquémico (Hankey *et al.*, 2006; Undas *et al.*, 2007; Tran *et al.*, 2007).

Há uma crescente evidência que o fenómeno de resistência possa ser dose-dependente, sendo certo que um estudo de revisão bastante recente sugere que uma dose diária de ácido acetilsalicílico inferior a 160 mg é menos efectiva na prevenção de enfarte do miocárdio e acidentes cerebrovasculares quando comparada com doses iguais ou superiores a 160 mg (Dalen, 2006).

A não adesão à terapêutica apresenta ser, segundo alguns investigadores, a principal causa de resistência à aspirina. A generalidade dos estudos efectuados não refere a adesão dos doentes à terapêutica com aspirina, embora se saiba que quando a adesão à terapêutica é assegurada pela observação da ingestão do fármaco, a prevalência da resistência é diminuta, sugerindo que se trata de um factor crítico cuja resolução poderá passar prospectivamente pela monitorização concomitante dos níveis séricos de salicilatos (Dalen, 2007). ■

Bibliografia

- Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2002; 108: 37-42.
- Antithrombotic Trialists` Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002; 324: 71-86.
- Antithrombotic Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J.* 1994; 308: 81-106.
- Antithrombotic Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J.* 1994; 308: 159-168.
- Antithrombotic Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J.* 1994; 308: 235-246.
- Bhatt D, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev.* 2003; 2: 15-28.
- Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthase by oral aspirin. *J Clin Invest.* 1978; 61: 314-319.
- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis.* 2002; 14: 51-58.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1809-1817.
- Celi A, Lorenzet R, Furie B, Furie B.C. Platelet-leukocyte-endothelial cell interaction on the blood vessel wall. *Semin. Hematol.* 1997; 34: 327-335.
- Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1122-1126.
- Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cucurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation.* 2000; 102: 1007-1013.
- Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 246-255.
- Dalen JE. Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? *Am J Med.* 2007; 120: 1-4.
- Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? *Am J Med.* 2006; 119: 198-202.
- DeGaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of aspirin aggregation tests? *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710-1713.
- Eikelboom JW, Anand S. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med.* 2003; 3(4): 403-414.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002; 105: 1650-16555.
- Fontes, E.C. Antiplatelet Effect ao Aspirin. *Rev. Lusof. Ciênc. Tec. Saúde.* 2005; 2 (1): 39-47.
- Frishman WH, Lerner RG, Klein MD, Roganovic M. Antiplatelet and antithrombotic drugs. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, eds. *Cardiovascular Pharmacology.* New York, NY: McGraw Hill; 2003: 259-299.
- Gabriel SA, Beteli CB, Tanighuchi RS, Tristão CK, Gabriel EA, Job JP. Aspirin resistance and atherothrombosis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007; 22(1): 96-103.
- Gabriel SA, Tristão CK, Izar LC, Domingues C, Gabriel EA, Cliquet MG. Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e factores de risco. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2006; 21(3): 289-294.
- Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schömig A, Brand K. Activated platelets induced monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation.* 1998; 98: 1164-1171.
- Gawaz M. Do platelets trigger atherosclerosis? *Thromb Haemost.* 2003; 90: 971-972.
- Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Hustedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993; 71: 397-403.
- Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol.* 2003; 250: 63-66.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 961-965.
- Hankey G., Eikelboom J. Antiplatelet drugs. *Med J Aust.* 2003; 178: 568-574.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin Resistance. *Lancet.* 2006; 367: 606-617.
- Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73(1): 122-130.
- Helganson CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke.* 1994; 25: 2331-2336.
- Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation.* 2004; 110: 1706-1708.
- Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacowski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation.* 1995; 92: 2432-2436.
- Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 805-808.
- Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation.* 2003; 108: 1191-1195.
- Lindmark E. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2000; 20: 2322-2328.
- Lusis, AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407: 233-241.
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003; 361: 573-574.
- Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2004; 92(6): 1175-1181.
- Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 986-993.
- May AE, Kälsch T, Massberg S, Herouy Y, Schmidt R, Gawaz M. Engagement of glycoprotein IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) on platelets upregulates CD40L and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. *Circulation.* 2002; 106: 2111-2117.
- McKee S, Sane D, Deliaris E. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 711-715.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, Mannucci PM, Rosenberg RD. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994; 90: 61-68.
- Moers A, Nieswandt B, Massberg S, Wettschreck N, Grüner S, Konrad I, Schulte V, Aktas B, Gratacap MP, Simon MI, Gawaz M, Offermanns S. G13 is an essential mediator of platelet activation in hemostasis and

thrombosis. *Nat Med.* 2003; 9: 1418-1422.

Moers A, Wetschurck N, Gruner S, Nieswandt B, Offermanns S. Unresponsiveness of platelets lacking both α (q) and α (13). Implications for collagen-induced platelet activation. *J Biol Chem.* 2004; 279(44): 45354-45359.

Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med.* 1979; 300(20): 1142-1147.

Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 1003-1007.

Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, FitzGerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermynen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25(2): 166-181.

Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, Hirsh J, Roth G. Platelet-Active Drugs – the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2001; 119: 39-63(a).

Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-out. *J Clin Invest.* 2001; 108 (1): 7-13(b).

Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read outs. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710-1713.

Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 979-984.

Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 7634-7639.

Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72(8): 3073-2076.

Ruggeri Z. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002; 8: 1227-1234.

Sachais BS, Kuo A, Nassar T, Morgan J, Kariko K, Williams KJ, Feldman M, Aviram M, Shah N, Jarett L, Poncz M, Cines DB, Higazi AA. Platelet factor 4 binds to low-density lipoprotein receptors and disrupts the endocytic machinery, resulting in retention of low-density lipoprotein on the cell surface. *Blood.* 2002; 99: 3613-3622.

Sachais, B.S. Platelet-endothelial interactions in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; 3: 412-416.

Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth A. Narrative Review: Aspirin Resistance and Its Clinical Implications. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 370-380.

Santoro SA, Zutter MM. The α 2 β 1 integrin: a collagen receptor on platelets and other cells. *Thromb Haemost.* 1995; 74(3): 813-821.

Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood.* 1999; 93(8): 2449-2453.

Schorr K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin "resistance." *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 36: 171-176.

Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 973-975.

Sjoberg U, Ringdahl U, Ruggeri ZM. Induction of platelet thrombi by bacteria and antibodies. *Blood.* 2002; 100(13): 4470-4477.

Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2001; 104(13): 1577-1579.

Szczeklik A, Dropinski J, Radwan J, Krzanowski M. Persistent generation of thrombin after acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 548-553.

Szczeklik A, Musial J, Undas A, Swadzba J, Gora PF, Piwowarska W, Duplaga M. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 948-954.

Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 913-921.

Szczeklik A, Undas A, Sanak M, Frolow M, Wegrzyn W. Relationship between bleeding time, aspirin and the P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol.* 2000; 110: 965-967.

Theilmeier G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermynen J, Hoylaerts MF. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood.* 2002; 99: 4486-4493.

Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Thromb Res.* 2007; 120(3): 337-346

Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. P1(A2) polymorphism of β (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation.* 2001; 104: 2666-2672.

Undas A, Sydor WJ, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Aspirin alters the cardioprotective effects of the factor XIII Val34Leu polymorphism. *Circulation.* 2003; 107: 17-20.

Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation.* 1998; 97: 350-355.

Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000; 51(4): 573-586.

Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet.* 1967; 2: 495-497.

Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR. Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. I. Shear rate-dependent decrease of adhesion in von Willebrand's disease and the Bernard-Soulier syndrome. *J Lab Clin Med.* 1978; 92: 750-764.

Weiss HJ. Discovery of the antiplatelet effect of aspirin: a personal reminiscence. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1869-1875.

Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, McIntyre TM, Moore KL, Morrissey JH, Prescott SM, Zimmerman GA. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1525-1534.

Willerson, J.T. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002; 44, 469-478.

Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schrorr K, Hohlfeld T. Aspirin resistance after coronary graft bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 982-984.