

Resistência à Aspirina: Realidade ou Ficção?

Aspirin Resistance: Fact or Fiction?

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira^{1,2,3}, Rogério Ferreira Silva¹, Diego Jantsk Silva¹, Valter Correia de Lima²

Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio¹; Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo², São Paulo, SP; Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco³, Recife, PE - Brasil

Resumo

Uma metanálise de estudos clínicos de pacientes com doença cardiovascular demonstrou que o uso de aspirina estava associado à redução de 22% de mortes e a eventos vasculares isquêmicos relevantes. Entretanto, estudos clínicos revelaram que pacientes tomando regularmente aspirina apresentavam recorrência de eventos cardiovasculares. Tal constatação levou a um questionamento: se, em alguns pacientes, a aspirina não era eficaz em bloquear a agregação plaquetária, sendo estes pacientes chamados de não responsivos ou resistentes à aspirina.

Conceitua-se resistência clínica à aspirina pela ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes na vigência de tratamento com aspirina, enquanto a resistência laboratorial é definida como a persistência da agregação plaquetária, documentada por teste laboratorial, em pacientes tomando regularmente aspirina. Pacientes resistentes à aspirina tiveram, de acordo com testes laboratoriais, em média, 3,8 vezes mais eventos cardiovasculares quando comparados aos não resistentes.

Função das plaquetas

No ano de 1963, no *Journal of Physiology*, de forma pioneira, Born e Cross¹ publicaram um estudo sobre agregação plaquetária. Iniciava-se, de forma consistente, o estudo da função das plaquetas na coagulação. Atualmente, essa função é de grande importância na fisiopatologia das síndromes coronarianas².

As plaquetas aderem-se, ativam-se e agregam-se sobre uma placa aterosclerótica rota, ou sobre o endotélio lesado, contribuindo de forma relevante para formação de trombos no interior das artérias coronárias, o que pode obstruir total ou parcialmente estes vasos^{3,4}.

Palavras-chave

Aspirina, resistência a medicamentos, testes laboratoriais, agregação plaquetária.

Inicialmente, as plaquetas aderem à matriz extracelular, sendo esta adesão mediada pelas glicoproteínas Ib, V, IX, tendo o fator de Von Willebrand como maior ligante. É importante ressaltar que as glicoproteínas VI e Ia, importantes receptores de colágeno, também têm relevante papel na adesão plaquetária⁵.

Após a adesão, o ADP, a trombina, a epinefrina e o tromboxane A2 (TXA2) amplificam o mecanismo e recrutam mais plaquetas circulantes, que contribuem para a formação do trombo^{5,6}.

Nesse momento, as plaquetas se ativam e secretam uma série de substâncias, tais como: ADP, serotonina, fibrinogênio, fator de von Willebrand, fibronectina, fatores de crescimento (fatores de crescimento derivados das plaquetas, fator de crescimento alfa, fator de crescimento beta), pró-coagulantes (fator plaquetário 4 e fator V) e TXA2⁶.

Outro evento relevante para formação do trombo é a agregação plaquetária, ou seja, a ligação de umas plaquetas às outras. A via final para a agregação plaquetária é o receptor da glicoproteína IIb/IIIa, que também é o principal receptor para adesão. O fibrinogênio, por estabilizar o trombo plaquetário e servir de ponte entre as plaquetas, também tem importante participação nesse processo^{5,6}.

O endotélio vascular controla a reatividade plaquetária por meio de três mecanismos principais: a via do ácido aracdônico-prostaciclina, a da L-arginina óxido nítrico e a da endotelial ectoadenosina difosfato (Ecto-ADPase)^{5,6}.

Células endoteliais convertem o ácido aracdônico em prostacilinas por ação da ciclooxigenase 1 (COX1), ciclooxigenase 2 (COX2) e prostaciclina sintetase. As prostacilinas inibem a função plaquetária, elevando os níveis de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular^{5,6}.

O óxido nítrico, difundido dentro das plaquetas, estimula a produção de guanosina monofosfato, causando diminuição do fluxo de cálcio intracelular. Tal redução do cálcio modifica a conformação da glicoproteína IIb/IIIa, permitindo a formação de pontes de fibrinogênio e a agregação plaquetária^{5,6}.

A Ecto-ADPase limita o nível plasmático de nucleotídeos. A atividade dessa enzima anula a fase crítica de recrutamento da reatividade plaquetária, pois remove os nucleotídeos do ambiente fluido⁵.

Antiagregação plaquetária

O bloqueio da agregação plaquetária é considerado uma estratégia eficaz na prevenção e no tratamento de eventos cardiovasculares decorrentes da doença aterosclerótica⁷.

Correspondência: Dinaldo C. Oliveira •

Rua Abílio Soares, 625, apto 64 A - Paraíso - 04005-002 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: dinaldo@cardiol.br, dinaldoc@ig.com.br

Artigo recebido em 16/12/08; revisado recebido em 16/06/09; aceito em 23/07/09.

A busca por estratégias terapêuticas capazes de bloquear a agregação plaquetária em pacientes com doença aterosclerótica, com o objetivo de diminuir a ocorrência de eventos clínicos, foi alvo de vários estudos⁸⁻¹⁰.

A aspirina, por sua inibição da cicloxigenase 1, que impede a formação do tromboxane A2, é considerada um excelente fármaco antiagregante plaquetário¹¹.

A efetividade da aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares foi demonstrada por uma metanálise que avaliou 287 estudos, com mais de 200 mil pacientes, e revelou uma redução de 22% de óbitos e eventos isquêmicos vasculares no grupo de pacientes tomando aspirina, quando comparados aos que não tomavam esta medicação¹².

Diretrizes americanas, europeias e brasileiras recomendam o uso do ácido acetil salicílico (AAS) no tratamento de pacientes com doença aterosclerótica e como medida de prevenção de eventos futuros^{3,4,13,14}.

Entretanto, estudos clínicos revelaram que pacientes tomando regularmente aspirina apresentavam eventos cardiovasculares^{15,16}. Tal constatação levou a um questionamento: se, em alguns pacientes, a aspirina não era eficaz em bloquear a agregação plaquetária, sendo estes pacientes denominados não responsivos ou resistentes à aspirina.

Resistência à aspirina

A constatação da ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes tomando aspirina representou a base para o surgimento do conceito de resistência à aspirina, resistência esta que pode ser clínica ou laboratorial^{17,18}.

Embora não exista uma definição consensual, conceitua-se resistência clínica à aspirina a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes na vigência de tratamento com aspirina, sendo sua prevalência de 5% a 45%¹⁷, enquanto a resistência laboratorial é definida como a persistência da agregação plaquetária, documentada por teste laboratorial (em pacientes tomando regularmente aspirina), sendo sua prevalência de 5% a 60%¹⁸.

Não existe um teste laboratorial padrão, que possa ser utilizado como teste ideal para avaliação da antiagregação plaquetária determinada pela aspirina.

Os testes laboratoriais utilizados para avaliação da ação da aspirina nas plaquetas avaliam a função (*in vivo*) e a agregação plaquetária (*ex vivo*)¹⁹.

Os principais testes de avaliação da ação da aspirina sobre a função plaquetária são: nível urinário do TXB2, quantificação da expressão da P selectina e da P selectina solúvel. Os principais testes que avaliam a ação da aspirina na agregação plaquetária são: teste de avaliação ótica da agregação plaquetária (AOAP), analisador da função plaquetária (AFP), teste de verificação rápida da ação da aspirina (VRAA) e tromboelastograma¹⁸.

Os testes que avaliam a ação da aspirina podem ou não ser específicos para COX1. Os específicos usam o ácido aracdônico como estimulador da agregação plaquetária, ou dosam os metabólitos do TBX2 (P selectina) na urina ou no sangue. Os não específicos utilizam o colágeno, ADP ou

epinefrina como indutores da agregação das plaquetas¹⁹.

No teste de avaliação ótica da agregação plaquetária, uma amostra de sangue em citrato é centrifugada e obtêm-se dois plasmas: um, rico em plaquetas, e outro, pobre. Em seguida, são adicionados os estimulantes da agregação plaquetária ácido aracdônico, ADP e colágeno. A partir da análise comparativa de mudança da coloração do plasma rico em plaquetas, avalia-se a agregação.

Conceitua-se resistência quando ocorre uma mudança de coloração > 20% com AA, ou > 70% com ADP ou colágeno²⁰.

No analisador da função plaquetária, o sangue total atravessa um orifício que contém uma fina membrana revestida por colágeno e epinefrina. O tempo de oclusão do orifício, que ocorre por agregação das plaquetas, é usado para avaliação da agregação plaquetária²¹.

No teste de verificação rápida da ação da aspirina, o sangue total é colocado em um tubo, que contém em sua base uma membrana revestida por fibrinogênio e ácido aracdônico. A função plaquetária é avaliada por meio da ligação das plaquetas ao fibrinogênio, sendo considerada resistência à aspirina a ocorrência de mais de 550 unidades de reação²².

No tromboelastograma, adicionam-se ao sangue total reptilase, fator VII, heparina e ácido aracdônico. Nesse exame, avalia-se inicialmente o tromboelastograma das vias intrínseca e extrínseca, sendo que, quando estão alterados (tempo de formação do coágulo alterado), o tromboelastograma da fibrina deve ser avaliado. A anormalidade desse tromboelastograma indica alteração quantitativa ou qualitativa das plaquetas²³.

A análise comparativa da prevalência da resistência à aspirina, de acordo com esses testes laboratoriais, revelou resultados conflitantes. No estudo ASPECT²⁴, não houve concordância na prevalência de resistência laboratorial ao AAS, quando se comparou o AOAP, AFP, VRAA, TXB2 e tromboelastograma. Entretanto, o estudo de Karon e cols.²⁵ demonstrou boa sensibilidade e concordância entre AOAP, AFP, VRAA e TXB2 para o diagnóstico de resistência.

Mecanismos de inadequada antiagregação plaquetária em pacientes tomando aspirina

As causas para uma inadequada antiagregação plaquetária em pacientes tomando aspirina são clínicas, farmacodinâmicas, biológicas e genéticas^{19,26}.

Sabe-se que, a despeito da prescrição do ácido acetil salicílico e das recomendações que os médicos transmitem aos seus pacientes, um número considerável deles não toma este fármaco de maneira adequada, pois ou o faz de forma irregular, ou ele não é aderente após algum tempo de uso^{19,26}.

O tabagismo, segundo alguns autores, aumentaria a ativação plaquetária, acentuando a formação de trombo plaquetário. Entretanto, as informações científicas não suportam consistentemente tal hipótese^{19,26}.

Quanto à farmacodinâmica do AAS, acredita-se que, em certos pacientes, o efeito antiagregante seja dose dependente; que a maior duração da terapia reduza a potência antiagregante; e que os anti-inflamatórios não hormonais atenuem, a longo prazo, o efeito da aspirina sobre as plaquetas^{19,26}.

Alguns pacientes têm geração de TXA2 induzido por COX2, ou a partir de nova formação de COX1 dos macrófagos ou células endoteliais. É possível ainda que ocorra ativação plaquetária por outras vias, tais como: aumento da sensibilidade ao colágeno, o que também aumenta a adesão plaquetária, e falha na inibição da ativação plaquetária mediada pelas catecolaminas, ou por mecanismos não mediados pelo TXA2^{19,26}.

Certos isoprostanos (similares às prostaglandinas) são produzidos a partir de ácido aracdônico ou peroxidação dos lipídeos e, possivelmente, têm propriedades semelhantes ao TXA2, podendo, desta forma, estimular a agregação plaquetária^{19,26}.

O aumento na expressão do ligante CD40 da membrana plaquetária, possivelmente, representa uma nova via da agregação plaquetária e pode estar associado ao desencadeamento da agregação plaquetária em situações de inflamação vascular^{19,26}.

Mutações genéticas ou polimorfismos dos genes da COX1 e polimorfismos do gene codificador das glicoproteínas IIb/IIIa representam mecanismos genéticos da resistência ao AAS^{19,26}.

Impacto clínico da resistência laboratorial à aspirina

Como já mencionamos, embora não haja um teste laboratorial ideal, padrão e único para avaliação da ação do AAS sobre a agregação plaquetária, diversos estudos avaliaram as implicações clínicas da resistência laboratorial ao AAS, de acordo com os testes laboratoriais disponíveis²⁷⁻²⁹.

Snoep e cols.³⁰ realizaram uma metanálise que incluiu 16 estudos de avaliação da ação do AAS sobre a agregação plaquetária, de acordo com testes laboratoriais, e seus desdobramentos clínicos.

A população dos estudos, 1.813 pacientes, foi submetida à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e intervenção coronariana percutânea (ICP). Essa população tinha doença arterial coronariana ou havia sofrido acidente vascular encefálico (AVE). A dose do AAS variou de 80 a 1.500 mg e o seguimento clínico dos pacientes foi de um dia a 4 anos.

A prevalência da resistência laboratorial à aspirina foi de 27,4%. Pacientes resistentes ao AAS, quando comparados a não resistentes, tiveram 4,37 vezes (IC = 2,19 - 8,73) mais eventos clínicos isquêmicos; 2,43 (IC = 0,4 - 14,2) mais reoclusão da artéria tratada; 3,11 (IC = 1,6 - 5,4) mais mionecrose; e 3,78 (IC = 2,34 - 6,11) mais eventos clínicos.

Krasopoulos e cols.³¹ publicaram recentemente uma metanálise que incluiu 20 estudos que avaliaram a ação do AAS sobre a agregação plaquetária, de acordo com testes laboratoriais.

Foram estudados 2.930 pacientes, submetidos à ICP e CRM ou que apresentaram síndrome coronariana aguda, AVE ou doença cardiovascular. A dose do AAS variou de 75 a 1.500 mg.

A prevalência da resistência laboratorial à aspirina foi de 27,6%. Pacientes resistentes ao AAS, quando comparados a não resistentes, tiveram 3,85 vezes (IC = 3,08 - 4,8) mais eventos cerebrovasculares; 5,99 (IC = 2,28 - 15,72) mais mortes; e 4,06 (IC = 2,96 - 5,56) mais síndrome coronariana aguda. A

subanálise de pacientes tomando AAS e clopidogrel revelou que os resistentes ao AAS tiveram 4,12 vezes (IC = 2,87 - 5,92) mais eventos cardiovasculares do que os não resistentes, ou seja, o clopidogrel não atenuou os riscos de eventos clínicos em pacientes resistentes ao AAS. A prevalência de resistência à aspirina foi menor nos homens quando comparados às mulheres, e maior nos pacientes com doença renal crônica.

Esses estudos suportam o conceito de que, embora não exista um método padrão e único utilizado para diagnosticar resistência laboratorial à aspirina, pacientes que têm tal resistência, de acordo com testes laboratoriais, apresentam risco mais elevado de eventos isquêmicos cardiovasculares (Tabela 1), incluindo morte.

Conclusões

É fato incontestável que determinados pacientes tomando aspirina apresentam recorrência de eventos cardiovasculares.

Esses pacientes têm sido chamados resistentes ou não responsivos à aspirina, sendo multifatoriais os mecanismos responsáveis por esta resistência.

Não existe um teste laboratorial aceito como ideal para avaliação da ação do ácido acetil salicílico sobre a agregação plaquetária. Também não existiu uniformidade nos testes usados para o diagnóstico da resistência ao AAS em estudos com desfechos clínicos.

Entretanto, pacientes que são resistentes ao AAS, de acordo com os testes laboratoriais disponíveis para uso, têm maior ocorrência de eventos cardiovasculares, quando comparados aos não resistentes.

Estudos futuros, com padronização dos testes laboratoriais utilizados e dos desfechos clínicos e maior número de pacientes, contribuirão para um melhor conhecimento do fenômeno da resistência à aspirina.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 1 - Resistência à aspirina e ocorrência de eventos cardiovasculares

Eventos	Nº eventos Pts resistentes AAS	Nº eventos Pts sensíveis AAS	OR (IC 95%)
Cardiovasc.	151/497	167/1.316	3,78 (2,34 - 6,1) *
Cardiovasc.	316/810	357/2.812	3,85 (3,08 4,8)**

Cardiovasc. - cardiovasculares; pts - pacientes; AAS - ácido acetil salicílico; *referência 30; **referência 31.

Referências

1. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of platelets. *J Physiol*. 1963; 168: 178-95.
2. Antman EM, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1207-32.
3. ACC/AHA 2007 Guidelines for management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction): Developed in collaboration with the American College of Emergency physicians, the society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons: Endorsed by the American Association of cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116: e148-e304.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 for management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation*. 2008; 117: 296-329.
5. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2482-94.
6. Konkle BA, Simon D, Schafer A. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 2049-78.
7. Cannon C, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1319-51.
8. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2 (Second International Study of Infarction Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2: 349-60.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179-89.
10. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1607-21.
11. Patrono C, Collier B, Dallen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M, et al Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001; 119: 39s-63s.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-86.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 (supl. 4): 8-69.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (4): e89-e131.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284: 835-42.
16. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JM, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST elevation acute syndromes. PURSUIT investigators. Platelet IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (8): 1147-51.
17. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15 (1): 98-102.
18. Shenkman B, Matetsky S, Feper P, Hod H, Einav Y, Lubestky A, et al. Variable responsiveness to clopidogrel and aspirin among patients with acute coronary syndrome as assessed by platelet functions tests. *Thromb Res*. 2008; 122: 336-45.
19. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 370-80.
20. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 2048-50.
21. Homoncki M, Jilma B, Hergovich N, Panter S. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost*. 2000; 82: 316-21.
22. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monboquette R, Neisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1492-4.
23. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thromboelastography. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 2039-43.
24. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Circulation*. 2007; 115: 3156-64.
25. Karon ES, Wockenfus A, Scott R, Hartman SJ, Mcconel JP, Santrach PJ, et al. Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platform. *Clin Chem*. 2008; 54: 1060-5.
26. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 986-93.
27. 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: 1122-6.
28. Gum PA, Kotte-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: 961-5.
29. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997; 78: 1003-7.
30. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (15): 1593-9.
31. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336: 195-8.