

Prevalência de Alta Reatividade Plaquetária em Pacientes Tratados com Aspirina Encaminhados para Angiografia Coronária

Prevalence of High Platelet Reactivity in Aspirin-Treated Patients Referred for Coronary Angiography

André Manica^{1,2}, Rogério Sarmiento-Leite¹, Clara Manfroí¹, La Hore Rodrigues Jr.¹, Carlos Gottschall¹, Julio F Marchini², Kevin Croce²

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia¹ - Porto Alegre, RS, Brasil; Cardiovascular Division - Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School², Boston, MA, USA

Resumo

Fundamento: A aspirina (Ácido Acetilsalicílico - AAS) é capaz de reduzir eventos adversos cardiovasculares em pacientes portadores de Doença Arterial Coronariana (DAC) através da inibição da atividade plaquetária. Alguns pacientes com DAC, apesar da terapia com AAS, apresentam Alta Reatividade Plaquetária (ARP), o que determina um maior risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de ARP em pacientes tratados com AAS e encaminhados para cinecoronariografia, além de avaliar se existe uma possível correlação entre a gravidade da DAC e o desenvolvimento de ARP.

Métodos: Estudo de centro único onde foram incluídos 115 pacientes consecutivos, tratados com AAS e portadores de DAC estável. A reatividade plaquetária induzida pelo ADP e colágeno foram avaliadas através da Agregometria de Transmitância Luminosa (ATL). Pacientes com agregação plaquetária maior que 70%, induzida por ambos os reagentes, foram classificados como tendo ARP e, neste grupo, a adesão ao tratamento com AAS foi avaliada através da dosagem dos níveis séricos de salicilato.

Resultados: A média de idade foi de 60,9 anos e a dose média de AAS foi de 164,2 mg. Tabagismo e diabetes melito estavam presentes em 28,7% e 31,5% dos pacientes, respectivamente. Foi encontrada ARP em 14 pacientes (13%), entretanto, em sete indivíduos (50%) com ARP observaram-se baixos níveis séricos de salicilato ($< 2,0 \mu\text{g/mL}$), sugerindo não adesão à terapia medicamentosa. Em 6,5% dos pacientes com ARP identificou-se níveis detectáveis de salicilato sérico, sugerindo uma eficácia reduzida do AAS. A ARP se correlacionou com o número e a gravidade das estenoses coronárias ($p = 0,04$).

Conclusão: Em uma população de pacientes tratados com AAS e encaminhados para angiografia coronária, a reatividade plaquetária elevada é prevalente (13%), sendo 50% destes pacientes não aderentes à terapia farmacológica e 50% apresentam redução da efetividade da droga. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(1):29-36)

Palavras-chave: Doença coronariana; agregação plaquetária; aspirina / uso terapêutico; angiografia coronária.

Abstract

Background: Aspirin (ASA) reduces adverse events in coronary artery disease (CAD) patients by inhibiting platelets. Some CAD patients have high platelet reactivity (HPR) despite ASA therapy and these individuals have increased risk of adverse events.

Objective: The purpose of this study was to determine the prevalence of HPR in ASA-treated patients referred for coronary angiography and to assess whether the HPR correlates with the severity of CAD.

Methods: This single center investigation enrolled 115 consecutive ASA-treated patients with stable CAD. ADP- and collagen-induced platelet reactivity were evaluated by light transmittance aggregometry (LTA). Patients with greater than 70% ADP- and collagen-induced aggregation were determined to have HPR and, in this group, ASA compliance was assessed by examining blood salicylate levels. Mean age was 60.9 years and average ASA dose was 164.2 mg.

Results: Smoking and DM were present in 28.7% and 31.5% respectively. HPR was found in 14 patients (13%) however 7 of the 14 patients (50%) with HPR had low serum salicylate levels ($< 2.0 \mu\text{g/mL}$) suggesting medication noncompliance. Of the entire cohort, 6.5% of patients had HPR and detectable serum salicylate levels suggesting reduced ASA efficacy. HPR correlated with number and severity of coronary stenosis ($p = 0.04$).

Conclusion: In a general population of ASA-treated patients referred for coronary angiography, elevated platelet reactivity is prevalent (13%) with 50% related to noncompliance and 50% related to reduced aspirin efficacy. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(1):29-36)

Keywords: Coronary disease; platelet aggregation; aspirin / therapeutic use; coronary angiography. Full texts in

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: André Manica •

Av. Princesa Isabel, 370 – Santana – CEP 90620-000 – Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: andrelmanica@yahoo.com.br, editoracao-pc@cardiologia.org.br

Recebido em 25/01/12; revisado em 02/05/12; aceito em 26/09/12.

Introdução

A aspirina (AAS) é um importante fármaco na prevenção secundária da doença cardiovascular (DCV), pois reduz Eventos Cardiovasculares Maiores (ECVM) em 25% dos pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e com Doença Arterial Coronariana (DAC) previamente estabelecida¹. Apesar do tratamento clínico otimizado, o qual inclui o AAS, as taxas de ECM são superiores a 10% em pacientes com DAC estável e acima de 28% em pacientes com SCA². Diversos estudos demonstram que existem subgrupos de pacientes tratados com aspirina os quais persistem com elevada reatividade plaquetária residual (hiporrespondedores ao AAS), portanto, a variabilidade farmacológica e a eficácia terapêutica reduzida poderiam contribuir para as taxas relativamente elevadas de eventos CV recorrentes em pacientes com DAC e tratados com aspirina [Gum, 2003 # 24] [Angiolillo, 2009 # 711] [Helgason, 1994 # 26]. Além disso, após uma angioplastia coronária percutânea, os pacientes que apresentam reatividade plaquetária elevada possuem um maior risco para o desenvolvimento de Infarto do Miocárdio periprocedimento (IM), ECVM e trombose de stent^{3,4}.

A prevalência da Alta Reatividade Plaquetária (ARP) em pacientes tratados com AAS varia entre 0,4 e 34%, dependendo da população estudada (indivíduos saudáveis, com CAD estável, com SCA, ou diabéticos), do tipo de metodologia utilizada na avaliação da função plaquetária e do parâmetro ou valor de corte escolhido para definir ARP^{5,6}. A falta de uma padronização laboratorial e clínica para definir a hiporresponsividade à aspirina, também chamada de resistência, resulta em confusão sobre a incidência clínica deste fenômeno^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de ARP em pacientes tratados com aspirina e encaminhados para angiografia coronariana, além de demonstrar se a ocorrência deste fenômeno pode estar relacionada a má-adesão ao tratamento farmacológico ou a redução da eficácia da droga.

Métodos

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul e todos os pacientes preencheram o termo de consentimento livre informado. O estudo incluiu pacientes consecutivos de um único centro, com DAC estável e que foram encaminhados para angiografia coronária entre janeiro de 2006 e julho de 2007. Foram arrolados indivíduos que faziam uso de terapia medicamentosa com AAS há mais de duas semanas, com idade > 18 anos e que aceitaram preencher o termo de consentimento livre informado. A Tabela 1 apresenta os critérios de exclusão. Os pacientes eram excluídos caso estivessem tomando medicações concomitantes as quais poderiam interferir com a medida da agregação plaquetária (como por exemplo anticoagulantes orais ou Anti-Inflamatórios Não Esteroides – AINES), ou caso apresentassem condições clínicas que pudessem influenciar na hemostasia. Foram coletadas amostras de sangue da artéria ou da veia femoral após a inserção da bainha e antes da administração de heparina ou de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. As amostras foram imediatamente colocadas em tubos de vácuo contendo 3,2% de citrato ou 1,8% de EDTA. Os exames de agregabilidade plaquetária foram realizados em até 2 horas

Tabela 1 - Critérios de exclusão

Histórico de cirurgia recente	Terapia com clopidogrel
Diástese hemorrágica	Terapia com ticlopidina
Trombofilia	Terapia com anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
História de neoplasia	Terapia com heparina ou anticoagulante oral

após a coleta das amostras. A reatividade plaquetária foi avaliada através da Agregometria por Transmitância Luminosa (ATL) de plasma rico em plaquetas em agregômetro de duplo canal Net Lab 2020, utilizando a metodologia padrão. O sangue total foi centrifugado a 162 g durante 6 minutos para se preparar o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Uma alíquota do PRP foi centrifugada a 838 g por 15 minutos a fim de se obter o plasma pobre em plaquetas, o qual corresponde ao valor basal de turbidez equivalente a 100% da agregação. A atividade plaquetária foi medida por meio da avaliação da agregação por turbidimetria em resposta à adição de 20 $\mu\text{mol/mL}$ de ADP e de 10 $\mu\text{g/mL}$ de colágeno. A ARP foi definida como agregação maior ou igual a 70% em até 5 minutos após adição dos reagentes ADP e colágeno. Posteriormente as amostras de plasma foram armazenadas a -80 °C para permitir a avaliação da adesão à terapia farmacológica nos pacientes que apresentavam ARP através da aferição dos níveis séricos de salicilato (Sigma Chemical Co., EUA). Determinou-se que os pacientes com níveis plasmáticos de salicilato inferiores a 2 $\mu\text{g/mL}$ não estavam sob terapia crônica com aspirina. A extensão e a gravidade da DAC foi avaliada por dois cardiologistas intervencionistas independentes que desconheciam os resultados dos exames da função plaquetária. As estenoses coronarianas foram consideradas significativas caso ambos os cardiologistas avaliassem a gravidade da estenose como sendo superior a 50%. Análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 15.0 e o Stata 9.0 (StataCorp, College Station, TX). Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão e os dados com distribuição normal foram avaliados através do teste t de Student. Para a correlação entre a agregação plaquetária e a gravidade da DAC, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson e para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fischer. A correlação entre a hiporresponsividade à aspirina e o número de artérias com estenose significativa foi avaliada através da regressão logística. Achados de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Dos 125 pacientes arrolados inicialmente no estudo, 115 foram incluídos na análise final; três pacientes foram excluídos devido a coagulação das amostras de sangue antes da análise das mesmas e sete pacientes devido a atraso superior a 2 horas na realização dos testes de agregação plaquetária. As características basais dos pacientes estão descritos na Tabela 2. A dose média da aspirina utilizada foi de 164,7 \pm 60,3 mg. A Figura 1 mostra uma curva representativa dos resultados da

Tabela 2 - Características basais

Idade média (anos)	60,94
Dose média de AAS, mg	164,7 60,3 mg
Sexo masculino	53,7%
Diabetes Melito	31,5%
Tabagismo	28,7%
Dislipidemia	62%

agregometria encontrada. Nas avaliações realizadas em cada indivíduo, a agregação plaquetária induzida tanto pelo ADP quanto pelo colágeno mostrou uma significativa correlação entre os seus resultados quando avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r = 0,68$). A intensidade da inibição da agregação plaquetária não demonstrou diferença significativa quando comparadas as diferentes doses de AAS administradas (Figura 3), os índices de agregação plaquetária induzidos pelo ADP e pelo colágeno estão demonstrados na tabela 3.

Os resultados dos testes de agregação plaquetária demonstraram que 101 pacientes (87%) atingiram índices classificados como uma resposta adequada à terapia com aspirina (agregação induzida pelo colágeno ou pelo ADP < 70%); entretanto 14 indivíduos (13%) obtiveram valores superiores a 70% com ambos os reagentes, sendo classificados com ARP. Quando analisado o sangue dos 14 pacientes com ARP, sete destes indivíduos (50%) apresentaram níveis séricos

de salicilato inferiores a $2 \mu\text{g/mL}$ ($0,57 \pm 0,24 \mu\text{g/mL}$), tendo sido considerados, conseqüentemente, como não aderentes à terapia com AAS. Observou-se ainda, entre os outros sete pacientes que apresentavam agregação plaquetária maior que 70% com ambos os reagentes (ADP e colágeno), níveis médios de salicilato sérico de $18,4 \pm 6,1 \mu\text{g/mL}$, sendo, portanto, diagnosticados como hiporrespondedores à aspirina. Quando estes indivíduos, hiporrespondedores ao AAS, foram comparados com aqueles com inibição plaquetária normal, os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à idade, sexo, história prévia de Infarto do Miocárdio (IM) ou dose de aspirina utilizada (Tabela 4). A prevalência de tabagismo e Diabetes Melito (DM) foi maior no grupo hiporrespondedor ao AAS (RC diabetes 3,16; IC95% 0,66 a 14,9; $p = 0,2$ e RC tabaco 3,61; IC95% 0,75 a 17,24; $p = 0,19$), porém estes achados não alcançaram significância estatística. Quando avaliada a presença ou não de DAC (definida como estenose > 50% em pelo menos uma artéria epicárdica); em 85,7% dos pacientes hiporrespondedores ao AAS observou-se DAC significativa em comparação a 39,6% dos pacientes com adequada inibição da agregação plaquetária (RC 9,15; IC95% 1,06 a 78,8). A hiporresponsividade à aspirina parece ainda se correlacionar ao número de artérias coronarianas acometidas por estenose significativa (RC 3,58 por vaso; IC95% 1,69 a 7,61; $r^2 = 0,24$), sendo que os pacientes hiporrespondedores apresentaram uma média de $1,85 \pm 0,89$ artérias coronarianas com estenose/paciente em comparação a $0,43 \pm 0,79$ no grupo de indivíduos sensíveis ao fármaco ($p = 0,04$) (Tabela 4). Quando os pacientes foram estratificados de acordo com o número de artérias

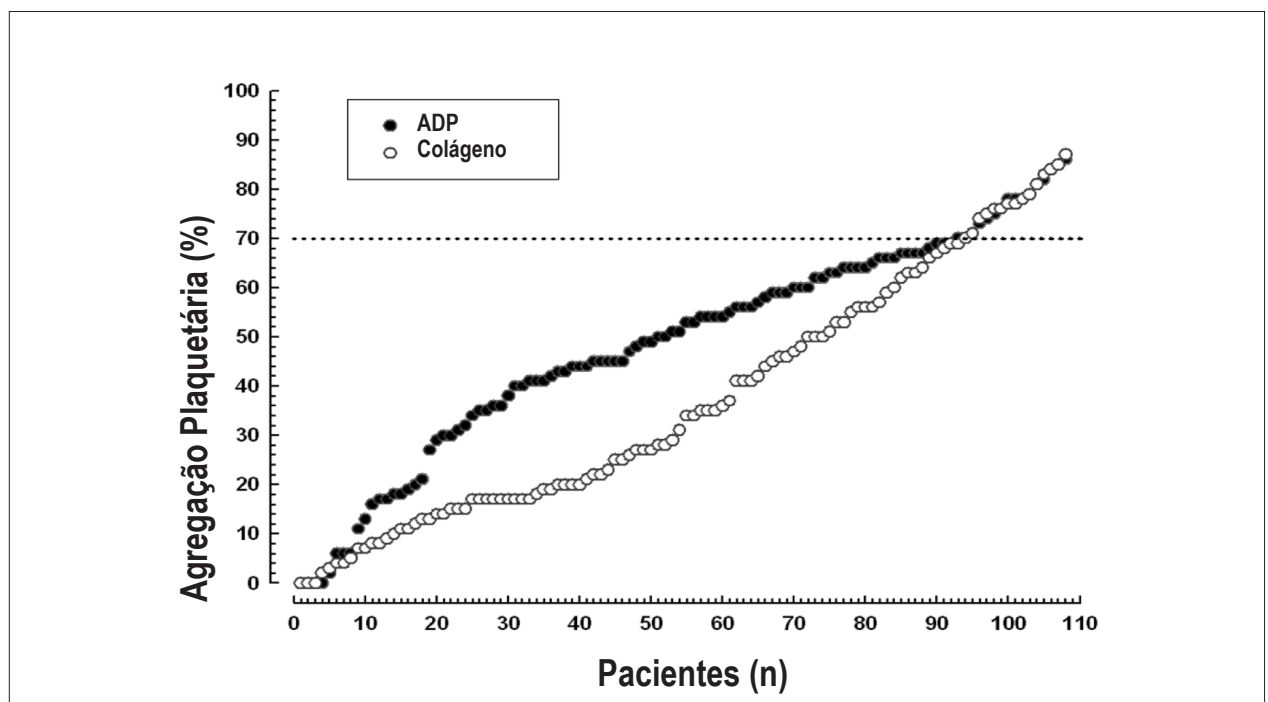


Figura 1 - Curva representativa da agregação plaquetária estimulada pelo ADP e pelo colágeno. Alta reatividade plaquetária foi definida como agregação maior ou igual a 70% pelos dois reagentes (ADP e colágeno) em 5 minutos.

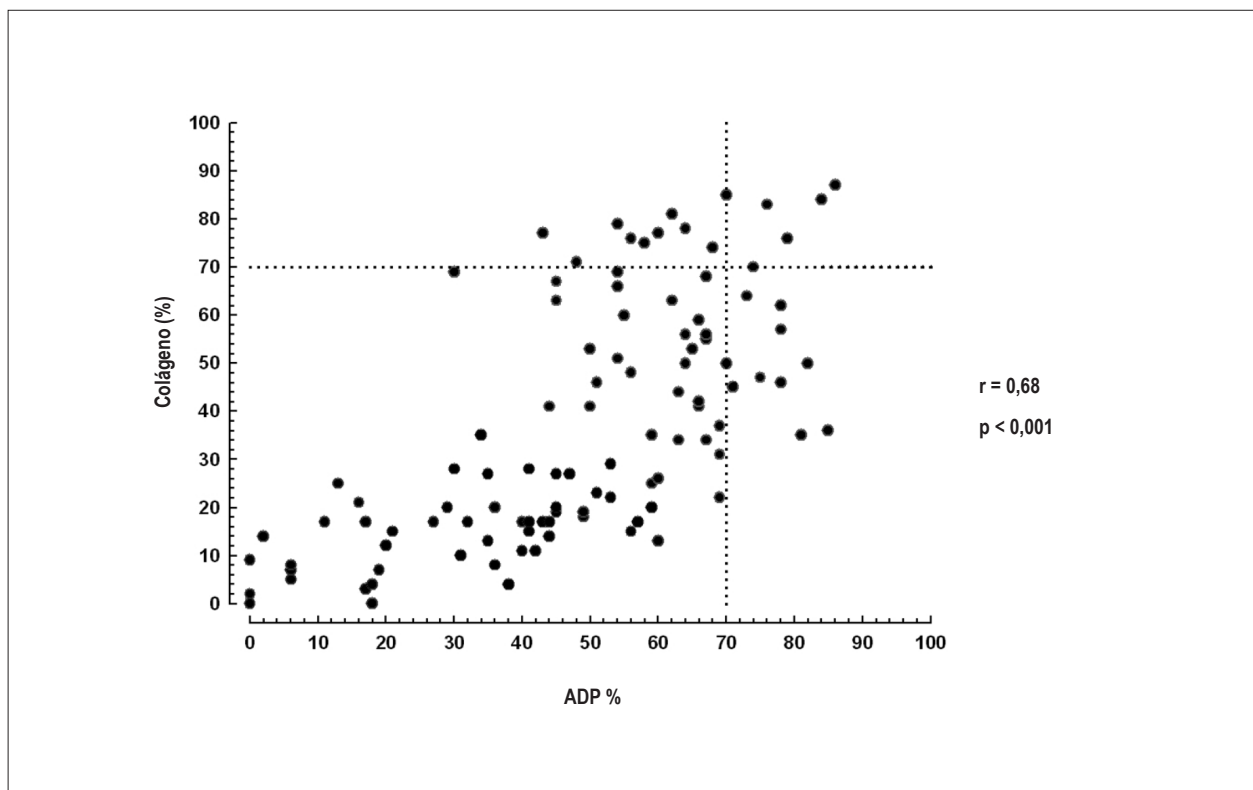


Figura 2 - Correlação entre a agregação plaquetária mediada pelo ADP e pelo colágeno (Coeficiente de Pearson, $r = 0,68$).

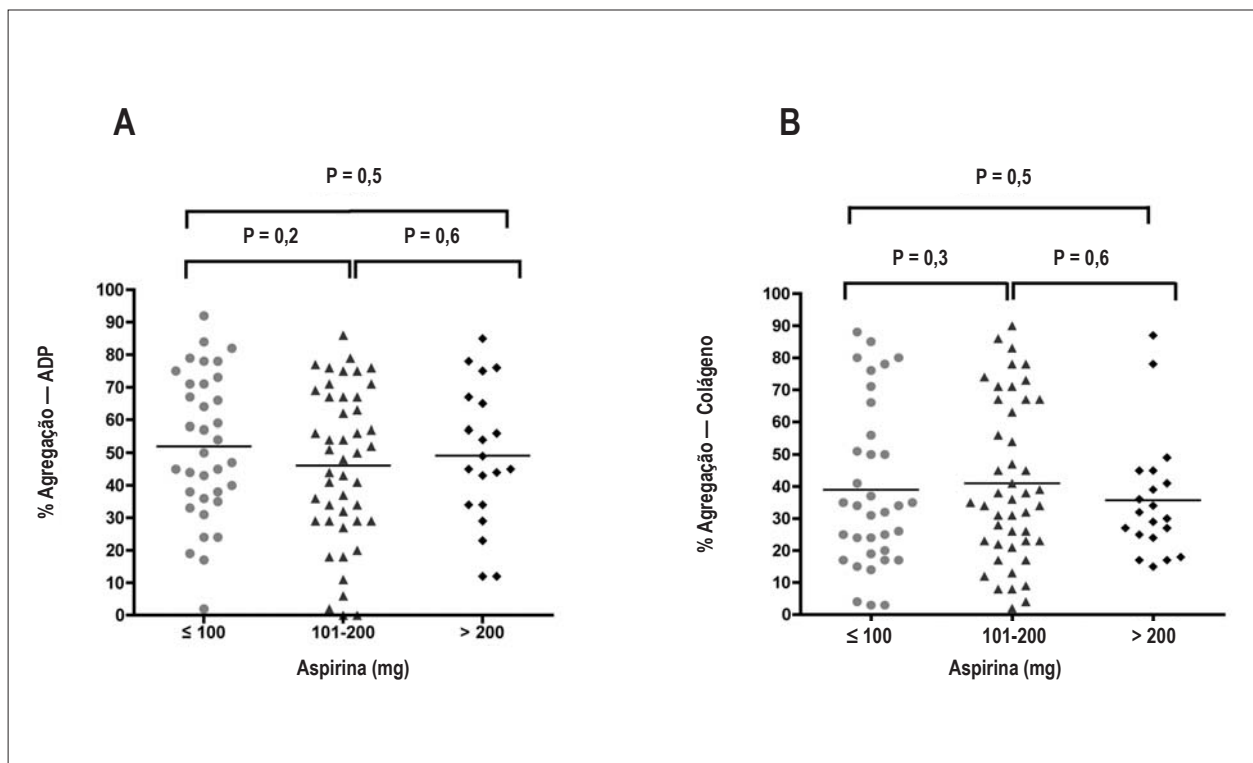


Figura 3 - Agregação plaquetária mediada pelo ADP e pelo colágeno em relação a dose do AAS. (A) Agregação estimulada pelo ADP. (B) Agregação estimulada pelo colágeno.

Tabela 3 - Índices de agregação plaquetária estimulada pelo ADP e pelo colágeno

	ADP	Colágeno
Média ± DP	48,5 ± 22,0	37,1 ± 24,8
Mediana	52	32,7
Mínimo	0	0
P 25	35,3	17
P 75	52,8	56,8
Máximo	86	87

DP - desvio padrão; P25 : percentil 25 da agregação plaquetária; P75 : percentil 75 da agregação plaquetária.

coronarianas com estenose > 50%, a incidência de resistência ao AAS aumentou proporcionalmente com o número de artérias acometidas (Figura 4). Não houve diferença entre os pacientes responsivos à aspirina e os hiporrespondedores em relação a quais artérias haviam sido acometidas por estenose (tronco da coronária esquerda, artéria descendente anterior, circunflexa e artéria coronária direita).

Discussão

Recentemente observa-se maior número de evidências que confirmam a existência de uma variabilidade interindividual significativa no grau da inibição da atividade plaquetária alcançado com as terapias antiplaquetárias usuais. A variabilidade da resposta à terapia antiplaquetária é um problema clínico importante, uma vez que os pacientes portadores de DAC que demonstram ARP residual, após uso de AAS ou antagonistas de receptores P2Y12-ADP, apresentam maior risco para o desenvolvimento de eventos CV⁹. O maior risco da hiporresponsividade à terapia antiplaquetária ocorre após a ICP e o implante de stent, onde a ARP em vigência de terapia antiagregante plaquetária dupla (TAPD), com AAS e antagonista do receptor de ADP, está associada ao aumento

de duas vezes no risco de desenvolvimento de trombose de stent^{3,10}. A trombose de stent constitui uma complicação rara, porém grave, visto que a sua ocorrência determina taxas de IM superiores a 60%, taxas de mortalidade que variam entre 10 e 45%¹¹⁻¹⁴ e em aumento de ECVm a longo prazo nestes indivíduos¹⁵. Diversos fatores clínicos, que incluem a presença de síndrome coronariana aguda, de diabetes e de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), além do Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m², estão associados ao desenvolvimento do fenômeno de hiporresponsividade aos antiagregantes plaquetários¹⁶. A prevalência da hiporresponsividade à terapia antiplaquetária apresenta uma importante variação (0,4 a 83,3%), dependendo do fármaco avaliado, da apresentação clínica dos pacientes e da etnia da população estudada¹⁷; além de sofrer influência de acordo com o método utilizado para determinar a ativação plaquetária e do ponto de corte escolhido para aferir a responsividade⁵. Mais de cinco métodos para avaliação da atividade plaquetária residual estão disponíveis comercialmente, e os testes específicos diferem em sua capacidade de prever ECVm^{4,18}. A ATL foi utilizada neste estudo por ser um método validado previamente e ser capaz de correlacionar a presença de ARP com um maior risco de ECVm e de trombose de stent^{10,18}.

É cada vez mais evidente que os pacientes submetidos à ICP, hiporresponsivos tanto à aspirina quanto ao clopidogrel, apresentam um risco acentuadamente elevado para o desenvolvimento de ECVm³. Recentemente, os mecanismos de hiporresponsividade do clopidogrel têm sido foco de diversos estudos clínicos que demonstraram que a hiporresponsividade ao clopidogrel resulta em parte aos polimorfismos genéticos que determinam uma redução da função do mecanismo enzimático do citocromo P450, o qual converte a pró-droga do clopidogrel em sua forma ativa¹⁰. Outros mecanismos adicionais de hiporresponsividade do clopidogrel foram revisados previamente⁹.

A aspirina inibe a ativação das plaquetas através da acetilação da ciclooxigenase plaquetária (COX), resultando na inativação e na supressão irreversível da produção de tromboxano (TX) mediada pela COX, o qual é um potente

Tabela 4 - Características clínicas dos grupos hiporrespondedores e sensíveis ao AAS

	Hiporresponsivos ao AAS n = 7	Sensíveis ao AAS n = 101	OR	IC de 95%	p
Idade, anos	61,7 ± 10,1	60,75 ± 11,7	-	-	0,8
Dose AAS	164,3	158,5	-	-	0,4
Sexo masculino	4 (57,1%)	54 (53,5%)	1,16	-	0,99
Tabagismo	4 (57,1%)	27 (27,0%)	3,61	0,75 - 17,24	0,19
DM	4 (57,1%)	30 (29,7%)	3,16	0,66 - 14,9	0,2
Histórico de IM	1 (14,3%)	36 (36,4%)	0,29	0,034 - 2,5	0,4
Dislipidemia	5 (71,4%)	62 (62%)	1,5	0,29 - 8,3	0,7
DAC	6 (85,7%)	40 (39,6%)	9,15	1,061 - 78,8	0,04
Vasos doentes	1,85 ± 0,89	0,43 ± 0,79	3,58	1,69 - 7,61	< 0,01

OR : Razão de Chances; IC : Intervalo de Confiança; DM : Diabetes Melito; IM : Infarto do Miocárdio; DAC : Doença Arterial Coronariana com estenose > 50% em uma ou mais artérias coronárias.

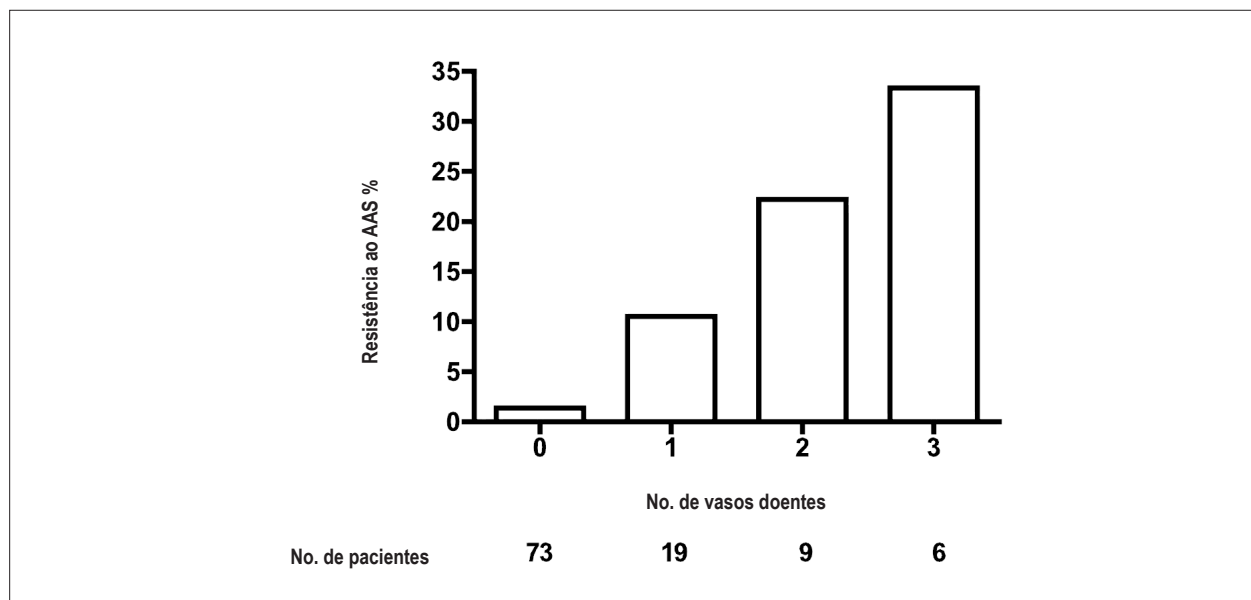


Figura 4 - Resistência à aspirina em relação ao número de vasos acometidos por estenoses > 50%. O gráfico representa a porcentagem de pacientes com 0, 1, 2 e 3 vasos acometidos com DAC os quais foram caracterizados como hiporrespondedores ao AAS. O número de pacientes em cada grupo está listado abaixo da coluna.

ativador da agregação plaquetária. Em comparação com o clopidogrel, os mecanismos de hiporresponsividade ao AAS não foram ainda tão bem estudados. A não adesão à terapia medicamentosa é um fator muito importante que contribui para a redução da eficácia da droga e um aumento da reatividade plaquetária. Uma metanálise recente demonstrou que a não adesão ou a suspensão do tratamento com aspirina em pacientes com DAC é bastante comum, e que por sua vez determina um risco três vezes maior para o desenvolvimento de ECVm nestes indivíduos¹⁹.

Os mecanismos da hiporresponsividade ao AAS estão possivelmente relacionados à variabilidade farmacodinâmica e farmacogenética de diversos processos fisiológicos. A biodisponibilidade da aspirina pode ser afetada por alterações na absorção intestinal; o AAS pode ser hidrolisado e inativado por esterases da mucosa intestinal e existe uma possível variabilidade interindividual na expressão e atividade destas enzimas. Além disso, a dose da aspirina pode afetar o grau de inibição plaquetária e diversos estudos clínicos examinaram a dose ideal de AAS com o objetivo de maximizar o benefício CV, buscando reduzir o risco de complicações hemorrágicas. Embora alguns ensaios tenham demonstrado que doses AAS de apenas 30 mg por dia são capazes de inibir totalmente a atividade plaquetária da COX-1²⁰, a dose recomendada para a prevenção CV secundária varia entre 75 mg e 325 mg²¹. Estudos preliminares levantaram a possibilidade de que doses diárias de AAS inferiores a 100 mg poderiam resultar em aumento das taxas de atividade residual plaquetária elevadas e em um aumento de ECVm em pacientes com doença arterial coronariana estável²². No entanto, apesar desta preocupação inicial, estudos que arrolaram uma grande quantidade de indivíduos participantes e que avaliaram desfechos clínicos para esta questão da dose da aspirina demonstraram eficácia CV semelhante para posologias acima de 100 mg/dia^{1,23,24}.

Interações medicamentosas também podem alterar a eficácia do AAS. Particularmente, demonstrou-se que diversos AINEs competem com o AAS pela ligação aos receptores ativos da COX-1. Considerando-se que estes AINEs são inibidores não covalentes e com meia-vida curta (6-12h), a utilização concomitante com o AAS resulta no bloqueio alostérico do sítio ativo da COX. Este bloqueio do sítio ativo da COX mediado pelos AINEs, impede a inativação irreversível da COX realizada pelo AAS e resulta na rápida recuperação da função da COX e no conseqüente aumento da formação de TX pelas plaquetas. O uso de AINEs concomitantes a terapia com AAS em pacientes com DAC demonstrou um aumento no risco para o desenvolvimento de IM em estudos clínicos previamente publicados⁷. Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) também podem alterar a biodisponibilidade do AAS através de uma possível potenciação na hidrólise gástrica deste fármaco²⁰. Os IBP são frequentemente prescritos em combinação com a terapia antiplaquetária a fim de se evitar a hemorragia gastrointestinal. Apesar das possíveis interações entre a utilização concomitante do AAS e do clopidogrel com os IBP, estudos anteriores falharam na tentativa de demonstrar que o uso de IBP aumenta ECVm em pacientes tratados com TAPD após IBP²⁵.

O Índice de Massa Corporal elevado (IMC) e a DM estão associados com ARP^{4,26} e pacientes com SCA apresentam atividade plaquetária basal elevada no cenário de TAPD²⁶. Embora a obesidade, o DM e a SCA estejam associados à hiporresponsividade ao AAS, o mecanismo molecular envolvido no fenômeno de resistência a este fármaco nesses pacientes não foi claramente estabelecido^{6,27}. O aumento do processo inflamatório que ocorre na obesidade, no diabetes e na SCA provavelmente promovem a ativação plaquetária e contribuem para a eficácia antiplaquetária reduzida, aumentando a ativação de vias inflamatórias que aumentam a atividade plaquetária

da COX²⁸. Embora doses de AAS > 100 mg/dia possam efetivamente bloquear a função da COX-1, a ação da COX-2 tem sido proposta como uma possível fonte adicional de TX sérico e que poderia contribuir para a atividade plaquetária residual elevada^{29,30}. Até recentemente, pensava-se que a COX-1 era a única isoforma expressa nas plaquetas, porém reconhece-se atualmente que as plaquetas de pacientes com um processo inflamatório aumentado (cirurgia, infecção e elevada produção de plaquetas) expressam a COX-2 na sua superfície³¹. Entretanto, o quanto a COX-2 poderá contribuir para a produção in vivo de TX, ainda não está claro²². O que observa-se é que o aumento de mediadores inflamatórios como o que ocorre na SCA e no diabetes, podem aumentar a ativação da COX, resultando em um incremento na ativação plaquetária basal. Dados recentes sustentam a premissa de que a inflamação aumenta as vias de ativação plaquetária, uma vez que observou-se que plaquetas de pacientes com SCA apresentam maiores taxas de transcritos de RNA mensageiro pró-inflamatórios derivados dos megacariócitos³².

Os polimorfismos genéticos das proteínas envolvidas nas vias de ativação plaquetária também podem contribuir para os mecanismos de hiporresponsividade ao AAS. Os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (PNU) na COX-1 podem afetar a atividade enzimática e/ou a eficácia de inibidores como o AAS, contribuindo assim para o desenvolvimento da hiporresponsividade²⁹.

A prevalência da hiporresponsividade ao AAS na nossa amostra (6,5%) é semelhante a valores previamente reportados. Neste estudo, escolhemos a ATL para avaliar a função plaquetária, pois trata-se de um método com adequada validação prévia e apresenta uma boa capacidade para identificar pacientes com ARP os quais apresentam um maior risco para desenvolver ECV^{10,33}. Como intenção de se avaliar a adesão à terapia farmacológica, foi utilizado um ensaio padrão para a medição de salicilato plasmático²⁷. Publicações anteriores demonstraram que após a ingestão de 320 mg de aspirina os níveis séricos de salicilato foram iguais a $19 \mu\text{g/mL} \pm 3 \mu\text{g/mL}$ ³⁴. Observamos nas nossas amostras, que os usuários de aspirina nos quais observava-se uma atividade plaquetária residual elevada, apresentavam níveis plasmáticos de salicilato similares aos reportados em outras publicações ($18,4 \pm 6,1 \mu\text{g/mL}$), o que confirma a adesão à medicação. A avaliação do TX urinário é outro método que pode ser utilizado para se avaliar a adesão à terapia com AAS³⁵; entretanto este método é menos específico uma vez que pode ser influenciado pela formação de TX dependente da atividade da COX-2 não plaquetária, tal como foi discutido anteriormente³⁶.

Com o intuito de aumentar a acurácia dos nossos achados, escolhemos um ponto de corte rigoroso para identificação dos pacientes hiporresponsivos ao AAS, ou seja, uma reatividade plaquetária maior ou igual a 70% após estímulo tanto do ADP quanto do colágeno. A escolha desta metodologia vai ao encontro de outras pesquisas previamente publicadas e que avaliaram similarmente a adesão ao tratamento com o AAS³⁶⁻³⁸. Embora um ponto de corte menor (= 50%) e uma menor dose dos reagentes tenha sido utilizado por alguns outros autores ($5 \mu\text{M/mL}$ a $20 \mu\text{M/mL}$ de ADP), para se avaliar a hiporresponsividade tanto ao AAS, quanto ao clopidogrel^{10,18}, optamos por usar $10 \mu\text{g/mL}$ de colágeno e $20 \mu\text{M/mL}$ de ADP com objetivo de obtermos uma maior especificidade dos nossos resultados. Os achados

de agregação obtidos com o estímulo do ADP e do colágeno mostraram uma forte correlação entre o grau de ativação plaquetária (coeficiente de Pearson, $r = 0,68$). Esta correlação entre a agregação plaquetária mediada por diferentes reagentes, nos demonstra um semelhante estado de reatividade plaquetária após a estimulação realizada através de duas vias diferentes de ativação molecular. Embora não tenhamos avaliado diretamente as vias de ativação plaquetária dependentes da COX, através da utilização do ácido araquidônico, o presente estudo fornece uma leitura adequada da inibição da atividade plaquetária secundária ao AAS mediadas pela ação do colágeno e do ADP (Figura 3). Além disso, nossos achados sugerem a existência de uma possível correlação entre a presença da doença arterial coronariana e o achado de hiporresponsividade plaquetária à aspirina (Tabela 4, Figura 4). Esta correlação entre a hiporresponsividade ao AAS e a gravidade da DAC vai ao encontro de estudos anteriores os quais demonstraram uma persistente formação de TX em pacientes tratados com AAS e com DAC grave previamente identificada⁴⁰, e em indivíduos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica³⁹. Mecanicamente, um maior status inflamatório em pacientes com DAC grave pode promover a ativação plaquetária e, conseqüentemente, contribuir para a hiporresponsividade a terapia com o AAS.

No presente estudo, não foi possível se identificar possíveis diferenças na resposta à terapia com a aspirina uma vez que os níveis de salicilato sérico foram avaliados apenas nos pacientes com ARP. Além disso, o tamanho pequeno da amostra limita as conclusões sobre o papel de fatores clínicos, tais como o uso do tabaco e o DM na resposta ao AAS, mesmo que estes fatores tenham alcançado uma tendência à significância estatística, como têm sido demonstrado em estudos anteriores. Todos os médicos foram informados sobre os resultados da atividade plaquetária residual de seus pacientes. No entanto, até agora não existem dados que sugiram que a alteração da terapia antiplaquetária em pacientes com elevada atividade plaquetária residual diminua o risco cardiovascular.

Conclusão

Em uma coorte de pacientes com DAC estável encaminhados para angiografia, 6,5% dos pacientes apresentaram ARP apesar da terapia com AAS. Pesquisas futuras devem se concentrar na compreensão dos mecanismos de resistência a esta droga, e em determinar se estratégias alternativas de doses diferentes deste fármaco ou a associação de uma farmacoterapia adjuvante podem reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes hiporrespondedores ao AAS.

Potencial Conflito de Interesses

O autor Rogério Sarmiento-Leite declara ser consultor técnico da Lilly do Brasil. E Julio F. Marchini declara ser consultor técnico da Lilly do Brasil e da Daiichi Sankyo.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
2. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10.
3. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Harmsze AM, Hackeng CM, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(12):983-90.
4. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(1):1-14.
5. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JC. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1702-8.
6. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):230-5.
7. ansour K, Taher AT, Musallam KM, Alam S. Aspirin resistance. *Adv Hematol*. 2009;2009:937352.
8. Cohen M. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: a critical review of the 2007 AHA/ACC/SCAI guidelines and beyond. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(4):579-97.
9. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):227-33.
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
11. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
12. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, Airolidi F, Cosgrave J, Chieffo A, et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(5):540-6.
13. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(8):1108-13.
14. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020-9.
15. van Werkum JW, Heestermaas AA, de Korte FJ, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation*. 2009;119(6):828-34.
16. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):298-304.
17. Croce K. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Should another regimen be "TAPT"? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(1):3-5.
18. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62.
19. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
20. Tantry US, Mahla E, Gurbel PA. Aspirin resistance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):141-52.
21. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366-74.
22. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2005;118(7):723-7.
23. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108(14):1682-7.
24. 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.
25. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
26. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2009;103(3 Suppl):27A-34A.
27. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1127-9.
28. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(1):55-61.
29. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):826-34.
30. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804.
31. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(11):7634-9.
32. Raghavachari N, Xu X, Harris A, Villagra J, Logun C, Barb J, et al. Amplified expression profiling of platelet transcriptome reveals changes in arginine metabolic pathways in patients with sickle cell disease. *Circulation*. 2007;115(12):1551-62.
33. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilber SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1822-34.
34. Cerletti C, Bonati M, del Maschio A, Galletti F, Dejana E, Tognoni G, et al. Plasma levels of salicylate and aspirin in healthy volunteers: relevance to drug interaction on platelet function. *J Lab Clin Med*. 1984;103(6):869-77.
35. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Comparison of methods to evaluate aspirin-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Platelets*. 2011;22(3):188-95.
36. Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation*. 2006;113(25):2888-96.
37. 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(3):1003-7.
38. 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(8):973-5.
39. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(1):122-30.
40. 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(14):1650-5.