


Revista trimestral de ciência e investigação em saúde

User saúde

N.º 9 | Ano 2008 | 4€ | Janeiro/Fevereiro/Março



Cancro do pulmão no idoso



9 771646 522003

**Alterações morfológicas e
hematológicas em altitude**
estudo de caso

**Estratégias educativas e
de intervenção
psicológica na asma pediátrica**

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

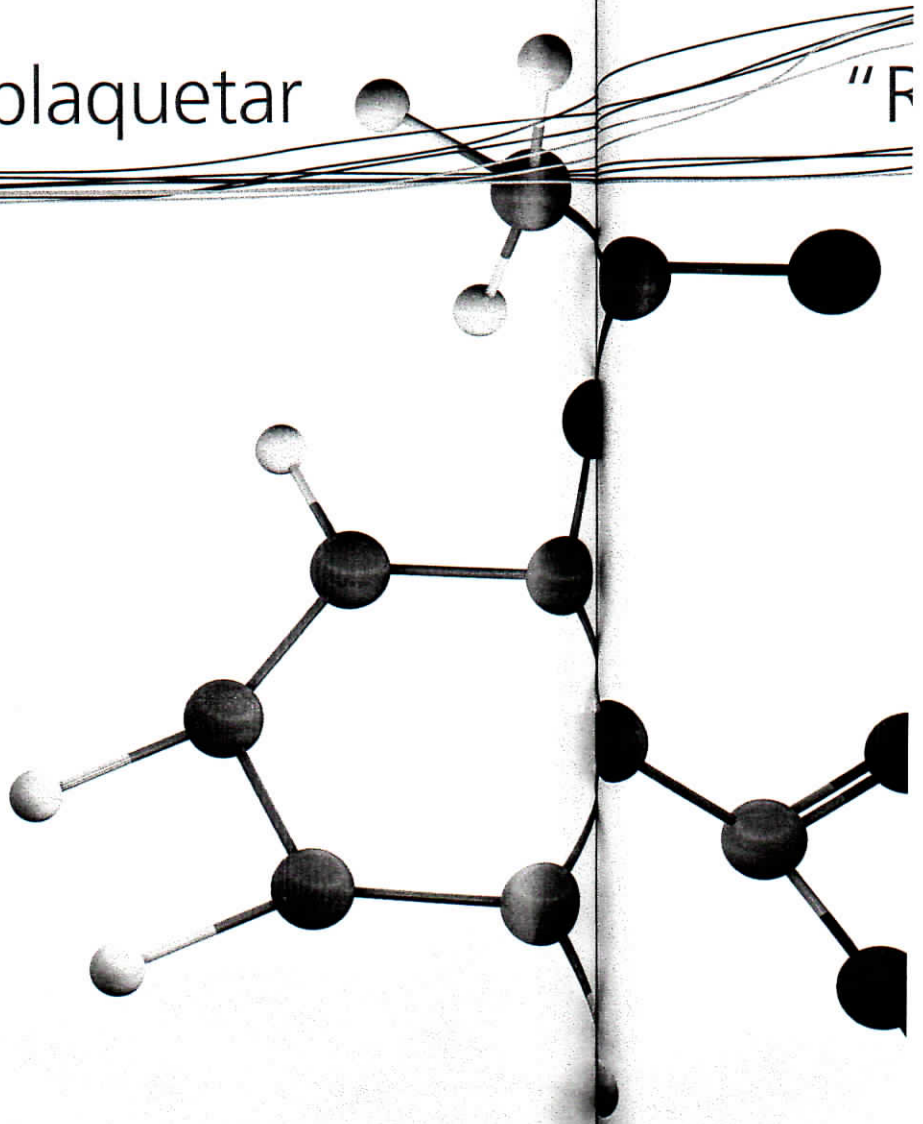
Amílcar Falcão

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

Aspirina como antiagregante plaquetar

70

saúde



"R

"Resistência à Aspirina"

71

diagnóstico e prevalência

Conceito de "Resistência à Aspirina"

A eficácia antiagregante do ácido acetilsalicílico encontra-se bem documentada em diversos ensaios clínicos e metanálises (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Contudo, vem-se verificando uma recorrência de patologias vasculares em 10-20% dos doentes a terapêutica a longo termo com aspirina (Michelson et al., 2005). Estes factos suportam uma evidência crescente de que existem subpopulações que não respondem ao efeito antiagregante da aspirina. Vários investigadores atribuem estes eventos vasculares recorrentes, em doentes com terapêutica profiláctica, a um fenómeno a que chamam de "Resistência à Aspirina" (Chen et al., 2004; Michelson et al., 2005). O termo em causa foi utilizado para descrever diferentes fenómenos, em particular a incapacidade da aspirina em proteger contra eventos cardiovasculares e, por outro lado, o efeito do fármaco em diversos testes laboratoriais que traduzem a actividade plaquetar (Szczeklik et al., 2005). Estudos efectuados associam, de um modo independente, a "Resistência à Aspirina"

a um aumento da incidência de patologias cardiovasculares (Patrono, 2003; Eikelboom et al., 2002; Gum et al., 2003). Como referimos anteriormente (Ser Saúde 8, págs.26-43), a “Resistência à Aspirina” pode ser definida num contexto clínico (Resistência Clínica) e/ou laboratorial (Resistência Laboratorial) (Bhatt et Topo, 2003).

“Resistência Clínica” traduz a incapacidade do ácido acetilsalicílico para prevenir acidentes isquémicos tromboembólicos em doentes a tomar aspirina. Este conceito apresenta certas limitações, em particular a falta de especificidade, na medida em que o ácido acetilsalicílico apenas evita 25% da totalidade dos episódios isquémicos e, por outro lado, o facto de permitir um diagnóstico apenas após a ocorrência de um episódio isquémico (Tran et al., 2007).

“Resistência Laboratorial” refere-se à incapacidade do ácido acetilsalicílico em inibir a produção de TXA_2 ou em inibir os testes da função plaquetar dependentes da produção de tromboxano plaquetar. Por outras palavras, traduz uma persistente activação plaquetar (apesar da terapêutica) demonstrada pelos testes de avaliação da função plaquetar. O diagnóstico de “Resistência Laboratorial” pode ser efectuado antes da ocorrência de um evento, permitindo a identificação de doentes que possam beneficiar de uma abordagem terapêutica mais efectiva (Tran et al., 2007). Vários estudos referem que a avaliação da “Resistência Laboratorial à Aspirina”, através da ausência do efeito mensurável esperado na medição da

função plaquetar, está associada a um aumento de acidentes cardiovasculares (Eikelboom et al., 2002; Gum et al., 2003; Grottemeyer et al., 1993; Mueller et al., 1997). No entanto, com base na bibliografia existente, resulta sempre arriscado catalogar os doentes em “resistentes” ou “bons respondedores” à aspirina, tornando difícil prever com exactidão a eventualidade de se assistir a uma recidiva clínica e, conseqüentemente, proceder de forma adequada à implementação de uma estratégia terapêutica que contrarie essa situação (Hennekens et al., 2004).

A definição laboratorial de “Resistência à Aspirina” envolve, por um lado, a detecção da ausência de um efeito farmacológico e, por outro, a incapacidade de inibição do processo de agregação plaquetar pela aspirina (Wong et al., 2004). Alguns autores, no sentido de clarificar os diferentes padrões associados a “Resistência à Aspirina”, sugeriram a existência de três grupos distintos de acordo com o comportamento farmacológico (Tabela 1) (Weber et al., 2002). A definição proposta procura classificar de uma forma objectiva as diferenças entre “Resistência à Aspirina” e falha na resposta à aspirina (*aspirin non-response*), mas encontra-se restringida ao método de avaliação da função plaquetar utilizado (teste de agregometria) com as conseqüentes limitações associadas a esta metodologia (Wong et al., 2004).

“Resistência C
acetilsalicílico
tromboemból
conceito apre
especificidade
evita 25% da
outro lado, o
ocorrência de

Tabela1

Tipos de “Res

Tipo I

Tipo II

Tipo III

“Resistência Clínica” traduz a incapacidade do ácido acetilsalicílico para prevenir acidentes isquémicos tromboembólicos em doentes a tomar aspirina. Este conceito apresenta certas limitações, em particular a falta de especificidade, na medida que o ácido acetilsalicílico apenas evita 25% da totalidade dos episódios isquémicos e, por outro lado, o facto de permitir um diagnóstico apenas após a ocorrência de um episódio isquémico.

Tabela1

Tipos de “Resistência à Aspirina”

Tipo I	Farmacocinética	Agregação plaquetar inibida <i>in vivo</i> pela administração de aspirina. A resistência pode dever-se à não adesão à terapêutica pelo doente ou à variabilidade da relação dose/resposta entre os diversos doentes.
Tipo II	Farmacodinâmica	Agregação plaquetar contínua após a administração <i>in vitro</i> de aspirina, com formação persistente de TXA ₂ . Isto sugere que a activação plaquetar persiste apesar da inibição da COX-1, possivelmente devido à produção de PGH ₂ (que pode ser convertida em TXA ₂) por intermédio da COX-2 (Maclouf et al, 1998). Uma explicação alternativa pode estar relacionada com defeitos de ligação da aspirina à COX-1 devido a polimorfismos genéticos.
Tipo III	Pseudo-resistência	Agregação plaquetar contínua após a administração <i>in vitro</i> de aspirina, mas com inibição efectiva da produção de TXA ₂ . Os mecanismos prováveis estão relacionados com vias alternativas à formação de TXA ₂ e um aumento da sensibilidade ao colagénio (Kawasaki et al., 2000; Zimmermann et al., 2001).

da a um aumento
s (Eikelboom et
Grottemeyer et al.,
No entanto, com
te, resulta sempre
s em “resistentes”
aspirina, tornando
o a eventualidade
clínica e, conse-
orma adequada à
atégia terapêutica
Hennekens et al.,

de “Resistência à
ado, a detecção da
nacológico e, por
ção do processo de
irina (Wong et al.,
ntido de clarificar
dos a “Resistência
existência de três
com o comporta-
la 1) (Weber et al.,
procura classificar
s diferenças entre
falha na resposta à
) , mas encontra-se
valiação da função
de agregometria)
ações associadas a
al., 2004).

Diagnóstico da "Resistência à Aspirina"

"Resistência Clínica"

1. "Resistência Laboratorial" Tempo de hemorragia

O tempo de hemorragia mede a função plaquetar *in vivo*. Em geral, o ácido acetilsalicílico prolonga o tempo de hemorragia. Este teste é simples e fácil de realizar, mas apresenta falta de sensibilidade para a detecção de anormalidades moderadas da hemostase primária, não constituindo, deste modo, um processo muito útil na avaliação da resposta de um doente à terapêutica (Szczeklick et al., 2005).

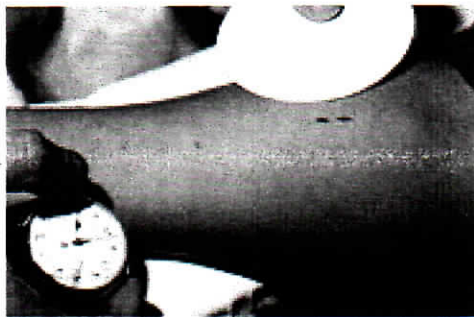


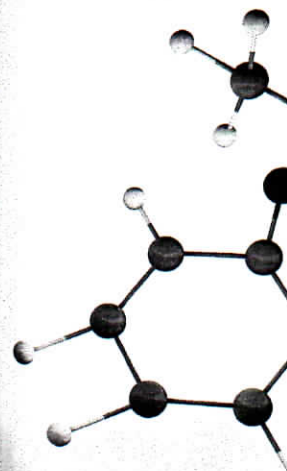
Figura 1

Avaliação do Tempo de hemorragia (in vivo bleeding time) por intermédio do dispositivo Simplate II.

2. Determinação de B_2 sérico/11-dihidro-urinário

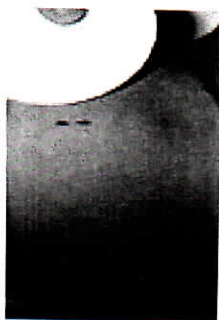
A avaliação da B_2 no pode ser deterr metabolitos estáveis o tromboxano B_2 , n 11-dihidro-tromboxa urina.

Na medida em que xano B_2 sérico (TXI parte, da COX-1 pla se, a enzima-alvo da metabolito utiliza-se de baixas doses de plaquetas (Patrono, 2



atorial” ia

agia mede a função
ral, o ácido acetilsali-
o de hemorragia. Este
realizar, mas apresenta
a a detecção de anor-
hemostase primária,
modo, um processo
da resposta de um
zeklick et al., 2005).



gia (in vivo bleeding time)
nplate II.

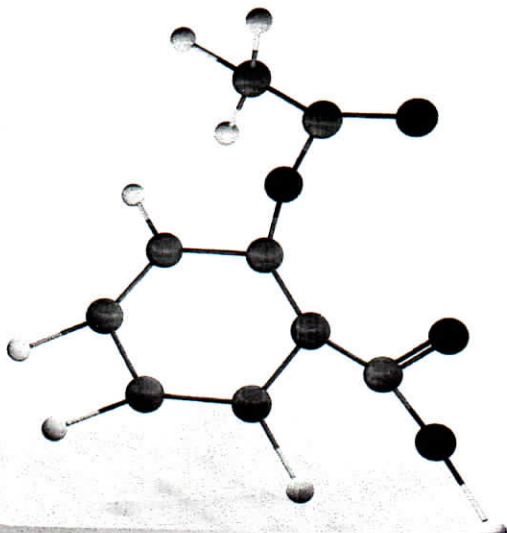
2. Determinação do tromboxano B₂ sérico/11-dihidro-tromboxano B₂ urinário

A avaliação da produção de tromboxano pode ser determinada pela medição de metabolitos estáveis do TXA₂, tais como o tromboxano B₂, no soro ou plasma, e o 11-dihidro-tromboxano B₂, detectável na urina.

Na medida em que a produção de tromboxano B₂ sérico (TXB₂) depende, em grande parte, da COX-1 plaquetar – que é, recorde-se, a enzima-alvo da acção da aspirina – este metabolito utiliza-se para a medição do efeito de baixas doses de ácido acetilsalicílico nas plaquetas (Patrono, 2003). Esta técnica pode-

rá não ser específica da função plaquetar e é limitada essencialmente pela complexidade e duração inerentes à sua própria execução, bem como pela necessidade de recurso a técnicos especializados (Hankey et Eikelboom, 2006).

O 11-dihidro-tromboxano B₂ urinário é o metabolito final da via do ácido araquidónico e, tal como o TXB₂, a grande vantagem da sua utilização relaciona-se com a sua dependência da COX-1 plaquetar. A técnica é relativamente simples e de baixo custo, e tem sido usada na avaliação da “Resistência à Aspirina” (Eikelboom et al., 2002). Este metabolito é substancialmente afectado pela dose de aspirina utilizada, pelo que a administração de doses elevadas de aspirina resulta também numa grande inibição da COX-2 e, consequentemente, concentrações muito baixas do metabolito (Fitzgerald et al., 1983; Dippel et al., 2004). Sabendo que o ácido acetilsalicílico é efectivo na prevenção de doenças cardiovasculares independentemente da dose, este método poderá não ser muito válido na avaliação laboratorial. A falta de reprodutibilidade e a pouca informação disponível constituem também limitações relativas à técnica (Hankey et Eikelboom, 2006).



3. Expressão de P-selectina nas membranas plaquetares

As selectinas são proteínas de adesão expressas em todos os tipos de células sanguíneas (Carlos et Harlan, 1994). A P-selectina desloca-se para a membrana plaquetar quando as plaquetas são activadas e se encontram desgranuladas. O aumento da expressão de P-selectina na superfície da membrana plaquetar traduz, deste modo, um aumento do processo de activação plaquetar (O'Connor et al., 1999). A avaliação da expressão da P-selectina ao nível das membranas plaquetares é feita pela técnica de citometria de fluxo. As desvantagens deste método estão relacionadas com os custos inerentes ao equipamento e com a necessidade de um apertado controlo das condições de teste a utilizar (Serebruany et al., 1999). É também atribuída à técnica alguma falta de sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e fraca correlação clínica com eventos isquémicos (Sanderson et al., 2005).

“Resistência Laboratorial” refere-se à incapacidade do ácido acetilsalicílico em inibir a produção de TXA₂ ou em inibir os testes da função plaquetar dependentes da produção de tromboxano plaquetar. Por outras palavras, traduz uma persistente activação plaquetar (apesar da terapêutica) demonstrada pelos testes de avaliação da função plaquetar. O diagnóstico de “Resistência Laboratorial” pode ser efectuado antes da ocorrência de um evento, permitindo a identificação de doentes que possam beneficiar de uma abordagem terapêutica mais efectiva.

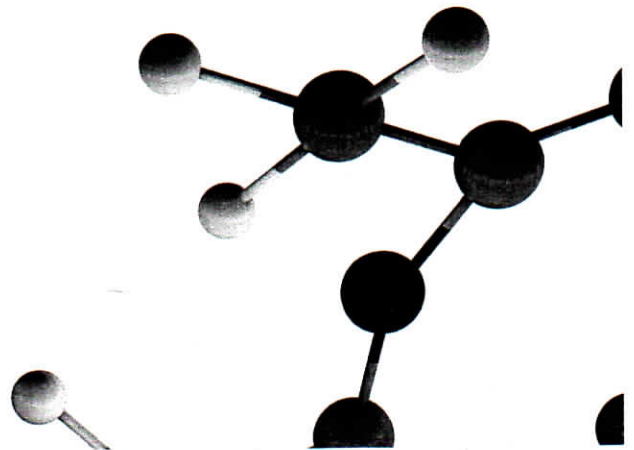
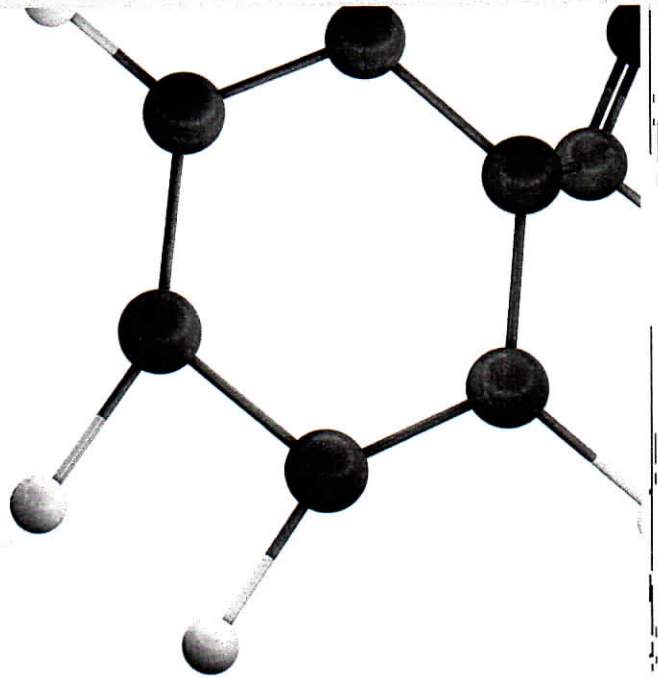
4. Determinação de P-selectina solúvel

O aumento plas de adesão é indicati activação plaquetar (Blann et Lip, 1997). A plasmáticos desta prot teste simples de execu correlação clínica cor estabilidade da protei armazenamento por que este teste possa s epidemiológicos de lc to, o processo apresen que respeita à sensib reprodutibilidade (Sar

atorial"
cidade
cílico
ção
bir os
plaquetar
rodução
aquetar.
is, traduz
ctivação
da
onstrada
aliação
tar. O
resistência
le ser
da
evento,
rtificação
rossam
a
êutica mais

4. Determinação de P-selectina solúvel

O aumento plasmático desta proteína de adesão é indicativo de um aumento da activação plaquetar (O'Connor et al., 1999; Blann et Lip, 1997). A quantificação dos níveis plasmáticos desta proteína faz-se através de um teste simples de executar e apresenta uma boa correlação clínica com episódios vasculares. A estabilidade da proteína e a possibilidade de armazenamento por vários meses, permite que este teste possa ser utilizado em estudos epidemiológicos de longa duração. No entanto, o processo apresenta algumas limitações no que respeita à sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade (Sanderson, 2005).



5. Testes de agregometria

a) Teste de agregometria turbidimétrica em plasma rico em plaquetas

Este tipo de teste, também designado por teste de agregometria de transmissão óptica/luz, mede o aumento da transmissão de luz numa suspensão de plaquetas quando estas se encontram agregadas por acção de agonistas, tais como o TXA₂, ADP ou colagénio (De Gaetano et Cerletti, 2003). Este teste constitui a técnica *standard* mais utilizada em termos de função plaquetar. Para avaliação da acção da aspirina, o ácido araquidónico é o agonista plaquetar mais indicado. Observa-se também uma boa correlação com episódios clínicos (Hankey et Eikelboom, 2006).

b) Teste de agregometria plaquetar em sangue total

Este método mede a alteração na impedância eléctrica entre dois eléctrodos quando as plaquetas se encontram agregadas. A diferença em relação ao método anterior consiste na medição em sangue total, evitando-se deste modo a preparação da suspensão plaquetar (Hankey et Eikelboom, 2006).

Ambos os testes de agregometria apresentam algumas limitações, das quais se salienta uma reduzida especificidade (resultante do facto das plaquetas poderem ser activadas por outras vias que não a da estimulação do receptor do TXA₂), a influência do operador e tempo longo de execução (Patrono, 2003).



Figura 2
Aparelho de agregometria plaquetar Modelo PAP-8E.

6. PFA-100®

O PFA-100® é um método automático da função *in vitro*, as condições de adesão, activação e simulando o complexo primária (Kundu et al., 2003). Além do aparelho para a realização de dois cartuchos (Colagénio/Epinefrina e ADP/Colagénio). Um simples cartucho consiste num conjunto que compreendem uma câmara de amostra e uma membrana (colagénio/e ADP dependendo do tipo de abertura) aparelho PFA-100® (em segundos) que mede o tempo necessário na abertura (e Closure Time (CT)). O indicador da função da capacidade hemostática de sangue analisada pelo aparelho PFA-100® para a detecção de disfunções por ácido acetilsalicílico, 95% em indivíduos de uma única dose de resultados anormais após ingestão do ácido e de um efeito inibitório plaquetar do doente.



Modelo PAP-8E.

6. PFA-100®

O PFA-100® é um analisador semi-automático da função plaquetar que reproduz, *in vitro*, as condições fisiológicas que levam à adesão, activação e agregação das plaquetas, simulando o complexo processo de hemostase primária (Kundu et al., 1995). O processo de simulação da função plaquetar compreende, além do aparelho propriamente dito, a utilização de dois cartuchos de testes descartáveis (Colagénio/Epinefrina e Colagénio/ADP). Um simples cartucho de teste do PFA-100® consiste num conjunto de partes integradas que compreendem um capilar, um reservatório da amostra e uma membrana bioquimicamente (colagénio/epinefrina ou colagénio/ADP dependendo do tipo de cartucho) activa com uma abertura microscópica central. O aparelho PFA-100® vai determinar o tempo (em segundos) que ocorreu desde o início do teste até à formação do trombo plaquetário na abertura (e consequente oclusão da abertura membranar), reportando esse intervalo de tempo como Tempo de Oclusão/*Closure Time (CT)*. O *CT* é, deste modo, um indicador da função plaquetar, reflectindo a capacidade hemostática plaquetar da amostra de sangue analisada (Kundu et al., 1995). O aparelho PFA-100® é indicado para a detecção de disfunções plaquetares induzidas pelo ácido acetilsalicílico, com uma sensibilidade de 95% em indivíduos normais após a ingestão de uma única dose de 325 mg. A obtenção de resultados anormais no PFA-100® após ingestão do ácido acetilsalicílico é indicativa de um efeito inibitório do fármaco na função plaquetar do doente; se, pelo contrário, não

se detectar qualquer alteração plaquetar após a ingestão do fármaco, é de considerar uma reavaliação na terapia antiagregante instituída (Jilma et Fuchs, 2001; Gum et al., 2001). A técnica é simples, rápida, semi-automática e apresenta correlação com eventos clínicos (Anderson et al., 2002; Grundmann et al., 2002). As limitações da técnica prendem-se com a sensibilidade a diversas variáveis (além da produção de TXA_2), nomeadamente os níveis de factor de *von Willebrand* e a contagem plaquetar (Cattaneo, 2004).



Figura 3

Analisador semi-automático PFA-100®.

7. Ultegra RPFA®

O Ultegra RPFA® é um aparelho semi-automático que mede a aglutinação de grânulos revestidos com fibrinogénio em resposta a estímulos por um agonista (ácido araquidónico). Se o ácido acetilsalicílico produzir o efeito pretendido, os grânulos não se aglutinam e a transmissão óptica não aumenta. O resultado é expresso em unidades de reacção da aspirina (Chen et al., 2004). As vantagens do instrumento relacionam-se com a simplicidade de uso, rapidez de resultados, semi-automatismo e correlação com eventos clínicos (Hankey et Eikelboom, 2006). As limitações inerentes ao aparelho estão associadas ao facto de o critério de diagnóstico para a "Resistência Laboratorial à Aspirina" ser baseado num limite estabelecido por comparação com a agregometria plaquetar óptica após administração de uma dose de 325 mg de ácido acetilsalicílico, em resposta a um estímulo com adrenalina. O problema surge pelo facto da indução pela adrenalina não ser específica e de se conhecer de forma pouco exacta qual o grau de correlação com o efeito antiplaquetar do fármaco (Malinin et al., 2004; Hankey et Eikelboom, 2006).

Outros aparelhos e testes laboratoriais foram propostos para o diagnóstico de "Resistência Laboratorial à Aspirina", nomeadamente o sistema Plateletworks® e o analisador Impact®. Estes testes apresentam, contudo, poucos estudos no contexto da avaliação da "Resistência Laboratorial à Aspirina" (Hankey et Eikelboom, 2006).



Figura 4
Aparelho Ultegra RPFA®.

Prevalência da "Resistência Laboratorial à Aspirina"

Diversos trabalhos têm sido desenvolvidos no sentido de se proceder à determinação da prevalência da "Resistência Laboratorial à Aspirina". A tabela seguinte (Tabela 2) apresenta os resultados relativos aos estudos em que foram empregues os testes de função plaquetar mais utilizados actualmente (PFA-100®, Ultegra RPFA® e testes de agregometria). Os resultados mostram que a prevalência da "Resistência Laboratorial à Aspirina" varia entre 9,5% e 35% quando o teste utilizado é o PFA-100®, entre 7% e 27% quando se emprega o Ultegra RPFA® e entre 0,4% e 9% para os testes de agregometria óptica.

Tabela 2

Prevalência da "Re

Referência

Grundman et al., 2003

Macchi et al., 2002

Anderson et al., 2002

Gum et al., 2001

Chen et al., 2004

Wang et al., 2003

Lee et al., 2005

Malinin et al., 2004

Schwartz et al., 2005

Tantry et al., 2005

Gum et al., 2003

Malinin et al., 2004



Tabela 2

Prevalência da “Resistência Laboratorial à Aspirina”, (Dalen, 2007)

Referência	População	Teste da função plaquetar	Aspirina (mg/dia)	Resistência
Grundman et al., 2003	53 doentes com história de acidentes cerebrovasculares	PFA-100®	100	34%
Macchi et al., 2002	72 doentes com doença coronária arterial	PFA-100®	160	29%
Anderson et al., 2002	202 doentes com história de enfarte agudo do miocárdio	PFA-100®	161	35%
Gum et al., 2001	325 doentes com doença cardiovascular estabilizada	PFA-100®	325	9,5%
Chen et al., 2004	151 doentes com intervenção percutânea coronária	UltegraRPFA®	80-325	19%
Wang et al., 2003	422 doentes submetidos a terapêutica com aspirina	UltegraRPFA	80-325	23%
Lee et al., 2005	468 doentes com doença coronária arterial estabilizada	UltegraRPFA®	80-325	27%
Malinin et al., 2004	141 doentes com factores de risco de patologia isquémica	UltegraRPFA®	325	7%
Schwartz et al., 2005	190 (doentes com história de enfarte agudo do miocárdio)	Agregometria de transmissão óptica	81-325	9%
Tantry et al., 2005	223 doentes com doença coronária arterial	Agregometria de transmissão óptica	325	0,4%
Gum et al., 2003	326 doentes com doença cardiovascular estabilizada	Agregometria de transmissão óptica	325	5,2%
Malinin et al., 2004	141 doentes com factores de risco de patologia isquémica	Agregometria de transmissão óptica	325	0,7%

ncia

do desenvolvidos
r à determinação
cia Laboratorial à
e (Tabela 2) apre-
os estudos em que
de função plaque-
nente (PFA-100®
de agregometria).
a prevalência da
à Aspirina” varia
teste utilizado é o
quando se empre-
e 0,4% e 9% para
ótica.

O conceito de "Resistência Laboratorial à Aspirina" tem ganho, nos últimos tempos, um ênfase considerável com a realização de diversos ensaios com vista a uma melhor explicação e avaliação do fenómeno em causa. Contudo, a diversidade de técnicas empregues na sua avaliação, bem como os diferentes ângulos de abordagem existentes, reclamam com carácter de urgência o desenvolvimento de uma definição precisa e universal para a "Resistência Laboratorial à Aspirina".

Conclusão

O conceito de "Resistência Laboratorial à Aspirina" tem ganho, nos últimos tempos, um ênfase considerável com a realização de diversos ensaios com vista a uma melhor explicação e avaliação do fenómeno em causa. Contudo, a diversidade de técnicas empregues na sua avaliação, bem como os diferentes ângulos de abordagem existentes, reclamam com carácter de urgência o desenvolvimento de uma definição precisa e universal para a "Resistência Laboratorial à Aspirina".

A ausência de um consenso relativamente ao processo de referência para medição da função plaquetar levou a que muitos dos estudos realizados para avaliação da "Resistência Laboratorial à Aspirina" tivessem sido desenvolvidos numa base de grande multiplicidade metodológica. Para além disso, a própria a complexidade de todo o processo de agregação e activação plaquetar pode condicionar a capacidade de um único teste reflectir todos os aspectos da função plaquetar que são relevantes num contexto clínico (Sanderson et al., 2005).

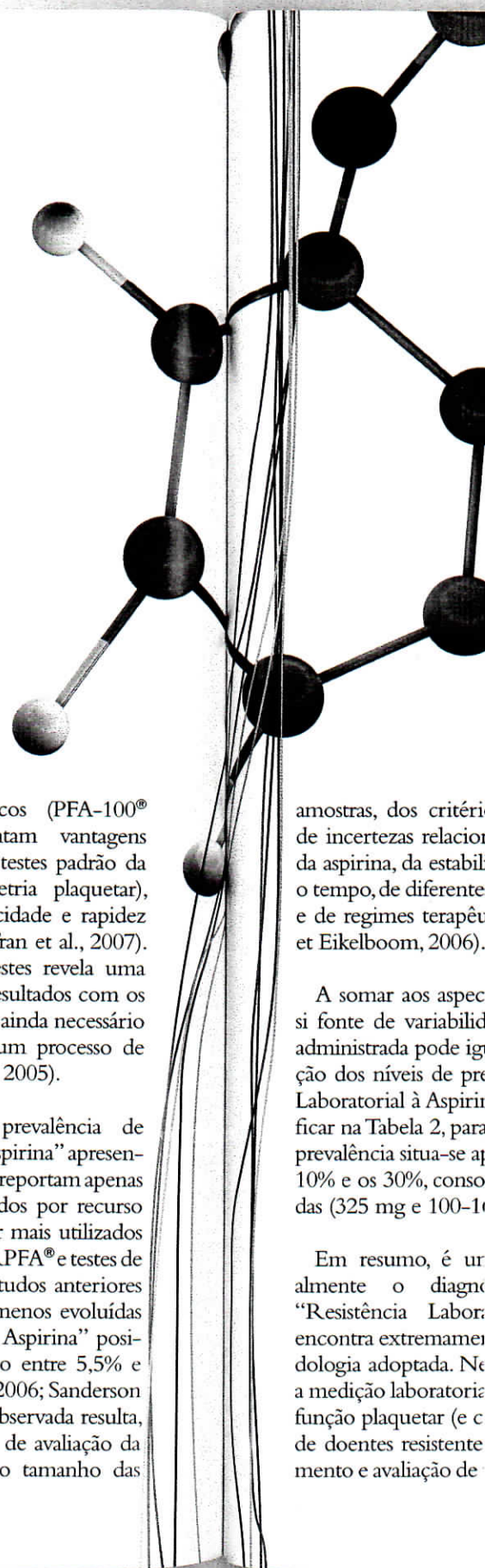
Os testes semi-automáticos (PFA-100® e UltegraRPFA®) apresentam vantagens significativas em relação aos testes padrão da função plaquetar (agregometria plaquetar), nomeadamente a sua simplicidade e rapidez na obtenção de resultados (Tran et al., 2007). No entanto, este tipo de testes revela uma certa falta de correlação de resultados com os testes de agregometria, sendo ainda necessário que se venha a estabelecer um processo de padronização (Harrison et al., 2005).

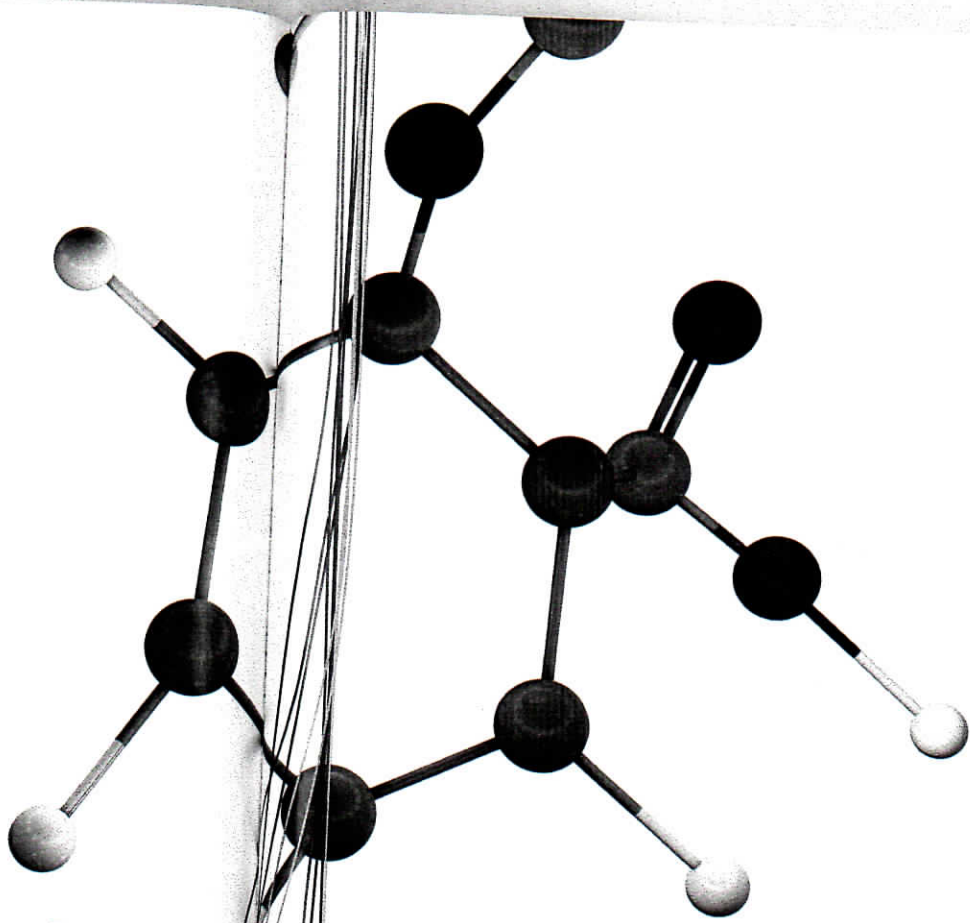
Os valores relativos à prevalência de "Resistência Laboratorial à Aspirina" apresentados na Tabela 2 (0,4% a 35%) reportam apenas resultados recentemente obtidos por recurso aos testes da função plaquetar mais utilizados na rotina: PFA-100®, UltegraRPFA® e testes de agregometria. No entanto, estudos anteriores com base em metodologias menos evoluídas estimam uma "Resistência à Aspirina" posicionada algures num intervalo entre 5,5% e 61% (Hankey et Eikelboom, 2006; Sanderson et al., 2005). A variabilidade observada resulta, em parte, do tipo de método de avaliação da função plaquetar utilizado, do tamanho das

amostras, dos critérios de incertezas relacionados da aspirina, da estabilidade do tempo, de diferentes regimes terapêuticos e de Eikelboom, 2006).

A somar aos aspectos de fonte de variabilidade administrada pode ignorância dos níveis de referência Laboratorial à Aspirina ficar na Tabela 2, para a prevalência situa-se a 10% e os 30%, consoante as (325 mg e 100-100 mg).

Em resumo, é urgentemente necessário o diagnóstico "Resistência Laboratorial à Aspirina" encontra extremamente baixa prevalência na metodologia adoptada. Na prática, a medição laboratorial da função plaquetar (e consequentemente a identificação de doentes resistentes) é limitada pelo método de avaliação de





íticos (PFA-100®
entam vantagens
s testes padrão da
netria plaquetar),
licidade e rapidez
Tran et al., 2007).
testes revela uma
resultados com os
o ainda necessário
um processo de
, 2005).

prevalência de
spirina” apresen-
reportam apenas
idos por recurso
r mais utilizados
PFA® e testes de
tudos anteriores
menos evoluídas
Aspirina” posi-
o entre 5,5% e
2006; Sanderson
bservada resulta,
de avaliação da
o tamanho das

amostras, dos critérios de inclusão/exclusão, de incertezas relacionadas com a toma diária da aspirina, da estabilidade da medicação com o tempo, de diferentes definições de resistência e de regimes terapêuticos utilizados (Hankey et Eikelboom, 2006).

A somar aos aspectos metodológicos, já de si fonte de variabilidade reconhecida, a dose administrada pode igualmente afectar a avaliação dos níveis de prevalência da “Resistência Laboratorial à Aspirina”. Como se pode verificar na Tabela 2, para o aparelho PFA-100®, a prevalência situa-se aproximadamente entre os 10% e os 30%, consoante as doses administradas (325 mg e 100-161 mg, respectivamente).

Em resumo, é uma evidência que actualmente o diagnóstico laboratorial de “Resistência Laboratorial à Aspirina” se encontra extremamente dependente da metodologia adoptada. Nesse sentido é crítico que a medição laboratorial do efeito da Aspirina na função plaquetar (e consequente identificação de doentes resistentes) passe pelo desenvolvimento e avaliação de testes da função plaquetar

específicos, padronizados, de fácil manuseamento, com grande rapidez e reprodutibilidade de resultados. Estes devem ser devidamente validados e correlacionar-se, de um modo independente, com um aumento do risco de acidentes vasculares isquémicos. É igualmente determinante que se procedam a estudos adicionais com vista a um desenvolvimento e/ou aperfeiçoamento dos métodos utilizados tendo sempre em conta potenciais interferentes (dose, adesão à terapêutica, interacções farmacológicas, etc.) procurando obter um elevado grau de padronização e especificidade na metodologia utilizada. Simultaneamente, é também do maior interesse que se estabeleça uma uniformização na definição do conceito de Resistência à Aspirina. Estes dois aspectos (conceito e metodologia) devidamente identificados e padronizados possibilitarão uma estimativa mais credível da prevalência deste fenómeno e uma abordagem mais correcta enquanto ferramenta auxiliar de diagnóstico. ■

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. *BMJ.* 2002; 324: 71-86.

Bhatt D, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2: 15-28.

Blann AD, Lip GY. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis.* 1997; 128: 135-138.

Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood.* 1994; 84: 2068-101.

Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(11): 1980-7.

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.

Dalen JE. Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? *Am J Med.* 2007; 120: 1-4.

De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of aspirin aggregation tests? *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710-1713.

Dippel DW, Van Kooten F, Leebeek FW, van Vliet HH, Mehicevic A, Li SS, Koudstaal PJ. What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in vivo thromboxane production after a transient ischemic attack or ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17(4): 296-302.

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: 1650-5.

FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ, Lawson JA, Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest.* 1983; 71(3): 676-88.

Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt 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: 63-6.

Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 230-235.

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: 961-5.

Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin Resistance. *Lancet.* 2006; 367: 606-17.

Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005; 19(2): 111-23.

Harrison P, Segal H, Blasbery K, Furtado C, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke.* 2005; 36(5): 1001-5.

Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation.* 2004; 110: 1706-8.

Jilma B, Fuchs I. Detecting aspirin resistance with the platelet function analyzer (PFA-100). *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1448-9.

Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke.* 2000; 31:591-5.

Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer - PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 1995; 21(Suppl 2): 106-12.

Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118: 723-27.

Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002; 107: 45-9.

Maclouf J, Folco G, Patrono C. Constitutive, inducible vascular disease. *Thromb Haemostasis.* 2003; 83: 139-142.

Malinin AI, Atar D, Callahan VL. Effect of a single dose with multiple risk factors for platelet function analyzer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 462: 139-142.

Malinin A, Spergling M, Serebruany V. Assessing aspirin resistance with multiple risk factors for platelet function analyzer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 462: 139-142.

Mason PJ, Jacobs AK, Free AH. Atherothrombotic disease. *Circulation.* 2003; 108: 986-93.

Michelson AD, Cattaneo M, Kottke-Marchant K, Kunic R, Rao AK, Platelet Physiology and Standardization Committee. Aspirin Resistance. Aspirin Resistance group on aspirin resistance. *Circulation.* 2003; 108: 1309-11.

Mueller MR, Salat A, Stang D, Koppensteiner R, Ergun U, Wolner E. Variability of platelet function analyzer (PFA-100) and the risk of limb ischemia. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1003-7.

O'Connor CM, Gurbel P. Soluble and surface-bound platelet activity in patients with aspirin resistance. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 13-16.

Patrono C, Garcia Rodriguez JA. Low-dose aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2005; 353: 23-32.

Patrono C. Aspirin resistance: clinical read outs. *J Thromb Haemostasis.* 2005; 5: 1-10.

Sanderson S, Emery J, B. Review: Aspirin Resistance. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 139-142.

Serebruany VL, Kereiakes FJ. The flow cytometry method for ex vivo whole blood platelet function analysis. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1003-7.

l aspirin non responder. A
 ke patients. *Thromb Res.*

 ine B, Dichgans J, Topka
 n patients with recurrent
 .2003; 250: 63-6.
 ggio ED, Gurm H, Welsh
 Profile and prevalence of
 rdiovascular disease. *Am J*

 sh PA, White J, Topol EJ. A
 of the natural history of
 ients with cardiovascular
 1: 961-5.
 Resistance. *Lancet.* 2006;

 s. *Blood Rev.* 2005; 19(2):

 <, Furtado C, Silver L,
 irin responsiveness after
 :: comparison of 2 point-
 -h optical aggregometry.

 1 S, FitzGerald GA. Terms
 ity and aspirin resistance.

 resistance with the plate-
 Am J Cardiol. 2001; 88:

 ayashi J. Increased plate-
 uals resistant to low-dose

 Garcia C, Davidson RM,
 n vitro platelet function
 Hemost. 1995; 21(Suppl

 X, Kwok JY, Tse HF, Lau
 rin resistance in patients
 Med. 2005; 118: 723-27.
 , Sorel N, Allal J, Mauco
 n in vitro is associated
 adenosine diphosphate.

Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosa-
 noids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in
 vascular disease. *Thromb Haemost.* 1998; 79(4): 691-705.
 Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany
 VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans
 with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J*
Pharmacol. 2003; 462: 139-43.
 Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S,
 Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects
 with multiple risk factors for vascular disease with a rapid
 platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;
 15: 295-301.
 Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and
 atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:
 986-93.
 Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P,
 Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, Pulcinelli FM, Cerletti C,
 Rao AK; Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific
 and Standardization Committee of the International Society
 on Thrombosis and Haemostasis; Working Group on Aspirin
 Resistance. Aspirin Resistance: position paper of the working
 group on aspirin resistance. *J Thromb and Hemostasis.* 2005;
 3: 1309-11.
 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: 1003-7.
 O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Usefulness of
 soluble and surface-bound P-selectin in detecting height-
 ened platelet activity in patients with congestive heart failure.
Am J Cardiol. 1999; 83: 1345-9.
 Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C.
 Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N*
Engl J Med. 2005; 353: 2373-83.
 Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and
 clinical read outs. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710-13.
 Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinnmonth A. Narrative
 Review: Aspirin Resistance and Its Clinical Implications.
Ann Intern Med. 2005; 142: 370-80.
 Serebruany VL, Kereiakes DJ, Dalesandro MR, Gurbel PA.
 The flow cytometer model markedly affects measurement
 of ex vivo whole blood platelet-bound P-selectin expression

in patients with chest pain: are we comparing apples with
 oranges. *Thromb Res.* 1999; 96(1): 51-6.
 Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber
 K, De Franco 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.
 Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff AM, Coleman JC, Lee
 TT, Hillman RS, Collier BS. Rapid platelet-function assay.
Circulation. 1999; 99: 620-25.
 Szczeklik A, Musial J, Undas A, Sanak M. Aspirin resistance. *J*
Thromb Haemost. 2005; 3: 1655-62.
 Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet
 aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet
 mapping and validation by conventional aggregometry using
 arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:
 1705-9.
 Topol EJ, Gum P, Kottke-Marchant K. Determination of
 the natural history of aspirin resistance among stable patients
 with cardiovascular disease (Reply). *J Am Coll Cardiol.* 2003;
 42: 1336-7.
 Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin
 resistance. *Thromb Res.* 2007; 120(3): 337-46.
 Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R,
 Reisman M, Gray W, Block PC, Block EH, Ladenheim M,
 Simon DI. Incidence of aspirin non responsiveness using the
 Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol.*
 2003; 92: 1492-4.
 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K.
 Towards a definition of aspirin resistance: a typological
 approach. *Platelets.* 2002; 13: 37-40.
 Wong S, Appleberg M, Ward C, Lewis D. Aspirin Resistance
 in Cardiovascular Disease: A Review. *Eur J Vasc Endovasc*
Surg. 2004; 27: 456-65.
 Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K,
 Hohlfeld T. Aspirin resistance after coronary graft bypass
 grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 982-4.