

Otoni M. Gomes

## Antiplaquetários: Quanto? De qual? Para quem?

Até 1960, o conhecimento da fisiologia plaquetária restringia sua ação quase que apenas ao âmbito da hemostasia. Recentemente, entretanto, avolumaram-se os dados de literatura evidenciando a participação dos trombócitos na gênese e fisiopatologia de importantes doenças do sistema cardiovascular<sup>14</sup>.

Assim, cresce progressivamente o interesse pelas pesquisas de Ross e Clomset<sup>5</sup>, sugerindo a participação das plaquetas na formação de lesões ateroscleróticas. Essa hipótese é corroborada pela demonstração da liberação plaquetária de fator mitogênico, capaz de provocar a migração de miocélulas vasculares para a zona da íntima, onde promovem absorção de lipídeos e secreção de fibrina elástica e matriz tecidual, elementos próprios do ateroma. Nessa linha de eventos, incluem-se os estudos de Haerem<sup>6</sup> e Haft<sup>7</sup>, mostrando a formação de agregados plaquetários no coração e coronárias pelo estresse. Destaca-se, finalmente, nesse ciclo de pesquisas, a comprovação da liberação plaquetária do tromboxane A<sup>8</sup>, potente vasoconstritor capaz de desencadear<sup>2</sup> espasmos coronários, o que pressupõe, e a prática médica parece confirmar, ilações fortes da ativação plaquetária com fenômenos de morte súbita.

Tão evidente correlação das plaquetas com as coronariopatias e tromboembolismo arterial tem motivado o emprego sistemático de antiagregantes plaquetários em tais circunstâncias.

Os resultados obtidos, por outro lado, mostram graves discordâncias impedindo o estabelecimento de conceitos generalizantes.

Elwood e col.<sup>9</sup>, estudando 1.239 pacientes medicados com aspirina diariamente observaram diminuição de 12% na incidência de morte súbita, nos primeiros 6 meses e de 25% no 1.º ano; contudo, a análise estatística foi inconclusiva.

As pesquisas do Boston Collaborative Drug Surveillance Group<sup>10</sup>, em 1974, mostraram menor incidência de morte súbita em 7.776 pacientes pós-infarto, e em 13.898 indivíduos sem coronariopatias, com a administração de ácido acetilsalicílico. Estatisticamente, esses resultados também foram pouco conclusivos.

Em 1529 pacientes mantidos com aspirina ou placebo

(estudo duplo-cego) observou-se<sup>11</sup>, num período de 10 a 18 meses, mortalidade de 9,3% com placebo e de 5,8%, com aspirina.

Heikinheimo e Jarvinen<sup>12</sup> e Hammond e Garfinkel<sup>13</sup> não encontraram benefícios na profilaxia do infarto do miocárdio com aspirina.

Os estudos multicêntricos com o sulfinpirazol<sup>14</sup> sobre a prevenção da mortalidade pós-infarto mostraram, após 8,4 meses de seguimento, 4,9% de óbitos, contra 9,5%, no grupo de indivíduos mantidos com placebo. Aos 12 meses de seguimento, os dados foram de 2,7 e 6,3% nos dois grupos, respectivamente, o que sugeriu amplos benefícios com o emprego da droga. Tais dados, entretanto, ainda são julgados inverossímeis, devido a importantes falhas na análise estatística dos resultados, razão pela qual foram rejeitados pela Food and Drug Administration nos E.U.A.<sup>15,16</sup>.

As mesmas dúvidas e inconclusões surgem com os primeiros resultados do emprego do dipiridamol e do dipiridamol associado ao ácido acetilsalicílico, sendo que em nenhuma das investigações acima referidas os pacientes foram triados em função de estudos laboratoriais de ação plaquetária.

É possível que as divergências clínicas relacionadas ao uso dos antiagregantes plaquetários se devam, principalmente, ao caráter individual da resposta farmacodinâmica à administração dessas drogas. Tal hipótese fundamenta-se na análise de resultados obtidos em nossa instituição.

Estudando o efeito da dextrana 70 na coagulação, notamos<sup>17</sup> que não ocorre interferência da droga, significativamente, em 30% dos doentes pesquisados quanto à adesividade plaquetária, em 55% os testes de agregação induzida pela adrenalina e em 25% dos registros tromboelastográficos. O mesmo fenômeno ocorreu durante controle laboratorial de pacientes recebendo dipiridamol: os estudos de agregação plaquetária induzida pelo ADP e adrenalina permaneceram inalterados em 60% e 20% dos casos, respectivamente.

Em 10% dos pacientes estudados “in vitrol”, com dipiridamol<sup>18</sup> e em 15% dos doentes tra-

tados com dipiridamol e aspirina, a adesividade plaquetária permaneceu em níveis normais. Nesses pacientes, não houve modificação da agregação plaquetária induzida pelo ADP ou adrenalina, em 30 % dos testes<sup>19</sup>. Ainda, em série de doentes tratados com dipiridamol<sup>20</sup>, nenhuma modificação foi obtida nos registros tromboelastográficos, mesmo na amplitude dos traçados, no que concerne à função plaquetária.

Complementando essas informações, a mesma falta de resposta aos antiplaquetários vem sendo notada em alguns pacientes submetidos à terapêutica com sulfipirazol, na pesquisa ora em desenvolvimento em nosso serviço.

É fato que a correlação entre a eficiência dos métodos laboratoriais de avaliação da função plaquetária e a prática clínica não se encontra bem fundamentada. Existem dúvidas quanto à especificidade e sensibilidade de cada teste (adesividade, agregação, retração do coágulo, tromboelastograma, tempo de sangramento), para a interpretação fisiopatológica da inibição plaquetária em função da evolução de enfermidades cardiovasculares. Contudo, não parece sensato admitir que uma droga, ou posologia da mesma, que não interfira com nenhum dos parâmetros laboratoriais conhecidos, esteja cumprindo a finalidade de sua prescrição. Por outro lado, tendo em vista a complexidade do mecanismo de ação das plaquetas, parece lógico admitir gama considerável de variações e adaptações individuais ao efeito dos antiagregantes, confirmando e justificando os resultados acima referidos.

Outrossim, as seguintes complicações principais têm sido referidas para os antiplaquetários: úlcera péptica, hemorragia digestiva, alopecia, agranulocitose e distúrbios neurológicos<sup>4</sup>.

Do exposto, pode-se entender como inadmissível a administração de droga antiplaquetária, sem o controle laboratorial de seu efeito, a exemplo da conduta inicial com os anticoagulantes, onde posologia, tipo de droga e resposta clínica e laboratorial do pacientes são interrelacionados, antes do planejamento terapêutico de longa duração.

Sem esses cuidados, o uso dos antiplaquetários pode constituir-se, com frequência, num dispendioso e potencialmente perigoso efeito placebo, justificando plenamente as divergências então reinantes na interpretação de seus resultados.

## Referências

1. Mehta, J.; Mehta, P. - Status of antiplatelet drugs in coronary heart diseases. JAMA, 241: 2649, 1979.
2. Batlouni, M. - Plaquetas, tromboaterogênese e cardiopatia isquêmica. Arq. Bras. Card. 34: 45, 1980.
3. Batlouni, M. - Antiagregantes plaquetários: farmacologia clínica e emprego na cardiopatia isquêmica. Arq. Bras. Card. 34: 149, 1980.
4. Haft, J. I. - Role of blood platelets in coronary artery disease. JAMA, 43: 1197, 1979.
5. Ross, R.; Glomset, J. A. - The pathogenesis of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 295: 369, 1976.
6. Haerem, J. W. - Mural platelet microthrombosis and major acute lesions of main epicardial arteries in sudden coronary death, Atherosclerosis, 19: 529, 1974.
7. Haft, J. L. - Cardiovascular injury induced by sympathetic catecholamines. Prog. Caridovasc. Dis. 17: 73, 1974.
8. Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. - Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandine endoperoxides. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72: 2994, 1975.
9. Elwood, P. C.; Cochrane, A. L.; Burr, M. L.; Sweetnam, P. M.; Welsby, W. G.; Hughes, S. J.; Renton, R. - A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid and the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. Br. Med. J. 1: 436, 1974.
10. Boston Collaborative Drug Surveillance Group - Regular aspirin intake and acute myocardial infarctions. Br. Med. J. 1: 440, 1974.
11. Coronary Drug Project Research Group - Aspirin in coronary heart disease. J. Chronic Dis. 29: 625, 1976.
12. Heinkinheim, R.; Jarvinen, K. - Acetyl salicylic acid and arteriosclerotic thromboembolic disease in the aged. J. Am. Geriatr. Soc. 19: 403, 1971.
13. Hammond, E. C.; Garfinkel, L. - Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. Br. Med. J. 2: 269, 1975.
14. The Anturance Reinfarction Trial Research Group: Sulfipyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 298: 289, 1978.
15. Relman, A. S. - Sulfipyrazone - after myocardial infarction: no decision yet. N. Engl. J. Med. 18: 1476, 1980.
16. Tempce, R.; Pledger, G. W. - The FDA'S critique of the anturance reinfarction trial. N. Engl. J. Med. 18: 1488, 1980.
17. Gomes, O. M.; Fiorelli, A. I.; Zerbini, E. J. - Tromboembolismo: Dextran e fibrinolíticos. Apresentado no Simpósio Brasileiro de Equilíbrio Ácido-Básico e Tromboembolismo e II Jornada da Soc. Anest. Est. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Outubro de 1976.
18. Barros-Moraes, N. L. T.; Serrano, R. R. P.; Pradel H. O. V.; Fiorelli, A. I.; Diniz, E. S.; Varella, A. L. B.; Petit, F. P.; Yoshida, L. U.; Langer, B.; Moraes, A. P.; Dias, L. B.; Boeger, J.; Gomes, O. M. - Estudo comparativo das alterações da coagulação determinadas pelo dipiridamol, AAS e dipiridamol + AAS em portadores de coronariopatias. Arq. Bras. Cardiol. 30 (Sup. 2): 402, 1977.
19. Gomes, O. M.; VergineIli, G.; Antonáscio, F.; Langer, B.; Bittencourt, D.; Miyauch, L. M.; Yoshida, L. U.; Castagna, R. C.; Boeger, J.; Zerbini, E. J. - Anticoagulação oral associada - avaliação de resultados em doentes com próteses valvares. J.B.M. 7: 127, 1978.