

ANTIPLAQUETÁRIOS: INIBIDORES DE AGONISTAS ESPECÍFICOS

PEDRO JOSÉ DE ALMEIDA*, JOSÉ GUILHERME PINHEIRO PIRES*

Antiplaquetário é termo usado para designar toda droga, procedimento ou condição (clínica, laboratorial, terapêutica, etc) capaz de inibir a adesividade, secreção, agregação ou atividades equivalentes de plaquetas, "in vitro", "ex-vivo" e "in vivo". A inibição de várias condições fisiológicas e patológicas nas quais as plaquetas estão envolvidas (tab. I) constitui o principal motivo em que se fundamenta o crescente interesse no conhecimento dos mecanismos básicos que respondem pelas atividades das plaquetas¹⁻⁷.

Hemostasia e trombose, duas das principais condições apresentadas na tabela I, ocorrem em resposta à lesão vascular. Entretanto, os componentes da placa aterosclerótica que estimulam a formação do trombo arterial são diferentes dos constituintes da parede vascular normal envolvidos na hemostasia^{8,9}. Qualquer procedimento (terapêutico, por exemplo) capaz de inibir a trombogênese, tem o potencial de predispor a hemorragias, a menos que interfira em fatores que sejam ao mesmo tempo de real significância para a trombose arterial e de pequena importância para a hemostasia⁸.

A formação de tromboxane-A₂ (TXA₂) pela plaqueta parece ser de maior importância na formação da trombose arterial do que na hemostasia. Inibindo a formação de TXA₂, a aspirina e demais inibidores da ciclo-oxigenase plaquetária não afetam significativamente a hemostasia em indivíduos normais. Por outro lado, a trombina revela-se como um fator importante tanto para a hemostasia como para a trombose arterial. Experimentalmente, os inibidores das ações desta protease, particularmente os que inibem suas ações sobre as plaquetas, são eficientes; como inibidores da trombose arterial, porém, com grande frequência, produzem hemorragias^{8,10}.

Modificações das funções plaquetárias no sentido de inibir a formação do trombo arterial sem interferir nos elementos que são cruciais para a hemostasia seria um dos principais objetivos a ser alcançado com o uso de um antiplaquetário na clínica. Exceto no manuseio agudo da trombose arterial, procedimentos que interferem na capacidade de uma plaqueta aderir-se à outra, como no caso de anticorpos contra receptores da membrana plaquetária ou de peptídios

TABELA I - Condições fisiológicas e patológicas em que as plaquetas estão envolvidas

1. Hemostasia Hemostasia primária Coagulação do sangue Proteção do endotélio	5. Tumores Disseminação metastática
2. Tromboses Grandes artérias Veias Microtromboses Câmaras/valvas cardíacas Próteses artificiais	6. Vasoespasmo/broncoespasmo Serotonina (5 HT) Tromboxane-A ₂ PAF
3. Aterosclerose Fator mitogênico (PDGF)	7. Inflamações/Fenômenos Imuno alérgicos Permeabilidade vascular Quimiotaxia
4. Fagocitose	8. Transporte de Mediadores Serotonina (5 HT) Noradrenalina Dopamina

que inibem a interação de plaquetas com as proteínas adesivas (colágeno, fibrinogênio, fator de von Willebrand, fibronectina, vitronectina) não devem ser usados rotineiramente, sob o risco de produzirem hemorragias^{8,10,11}.

Visando o entendimento dos mecanismos básicos, enfocamos nesta publicação os diversos procedimentos e condições capazes de atetar as funções plaquetárias através da inibição de agonistas específicos. Convém lembrar que muitas das condições aqui discutidas, incluindo drogas, foram testadas apenas "in vitro" ou em modelos de trombose animal e não se prestam atualmente para uso clínico. Acreditamos, entretanto, que a discussão apresentada contribui para a compreensão da fisiologia da plaqueta, abrindo caminho para o uso clínico racional dos agentes antiplaquetários.

CLASSIFICAÇÃO

O grande número de fatores, assim como o estreito interrelacionamento entre as vias, mecanismos e agonistas envolvidos na ativação plaquetária, dificultam a classificação dos inibidores da atividade plaquetária. O papel de cada um dos fatores, assim como a importância relativa das vias e mecanismos envolvi-

* Departamento de Ciências Fisiológicas da UFES, Vitória, ES.

dos nas respostas plaquetárias, embora não totalmente esclarecidos, constituem uma base racional para a classificação de antiplaquetários. Nesse contexto, a inibição da atividade plaquetária poderia ser dividida na intenção de separar a inibição produzida por ação sobre agonistas específicos da inibição de mecanismos e vias específicas. A classificação apresentada na tabela II tem este propósito, salientando-se que, nesta, apenas o principal mecanismo da inibição é considerado^{4,12}.

TABELA II - Inibição da Atividade Plaquetária

A. POR INIBIDORES DE AGONISTAS ESPECÍFICOS	
I.	Inibidores da Trombina
II.	Inibidores do ADP
III.	Inibidores do Colágeno
IV.	Antagonistas do PAF
V.	Antagonistas de endoperóxidos e do Tromboxane A ₂
VI.	Antagonistas da Adrenalina
VII.	Antagonistas da Serotonina
VIII.	Antagonistas da Vasopressina
B. POR AÇÃO SOBRE MECANISMOS OU VIAS ESPECÍFICAS	
I.	Ação sobre a membrana plaquetária
II.	Alteração do cálcio citosólico
III.	Aumento do AMPc intraplaquetário
IV.	Inibição da via do ácido araquidômico
V.	Inibição da contração do citoesqueleto (CK) plaquetário
VI.	Inibição da produção de energia
VII.	Alteração na exposição do receptor do fibrinogênio (GP IIb/IIIa)
VIII.	Outros

Inibidores de agonistas específicos

Nesta revisão, abordamos os procedimentos ou condições capazes de impedir direta ou indiretamente a ação de agonistas plaquetários específicos. A análise dos procedimentos e condições que interferem sobre os mecanismos ou vias específicas de agregação plaquetária será objeto de outra publicação.

Inibidores da Trombina — Dos agentes agregantes e indutores da secreção aos quais as plaquetas estão expostas “in vivo”, a trombina é o mais potente. Em doses altas, a trombina promove ativação plaquetária adicional, que não depende da produção de TXA₂ ou da secreção de difosfato de adenosina (ADP). Desta maneira, mesmo que a produção de TXA₂ seja bloqueada (pela aspirina, por exemplo) e que o ADP seja inibido ou removido, a trombina produz efeito máximo como agregante e indutor da secreção. Em baixas doses, isto é, em concentrações liminares, uma terceira via, que independe da formação de TXA₂ e da secreção de ADP, deixa de ser estimulada¹². Nesta condição, a depleção de ADP concomitante ao bloqueio da formação de TXA₂ inibe a agregação plaquetária^{12,13}.

Salientamos, em trabalho anterior, que a capacidade de atuar por mecanismos diversos e interdependentes é uma característica da trombina como ago-

nista plaquetário¹³. Mesmo interagindo com as glicoproteínas **Ib** e **V**, estas não parecem ser os únicos receptores plaquetários para a trombina^{9,13}. Por outro lado, a interação trombina-receptor tem aspectos interessantes e peculiares. Tem-se postulado que a inibição do efeito da trombina com o uso de quimiotripsina e plasmina deve-se a um desacoplamento parcial entre a ligação trombina-receptor e os mecanismos subjacentes¹². A dessensibilização (“down regulation”) da ativação plaquetária induzida por doses repetidas de trombina parece também ser devida a modificações nos receptores de membrana¹⁴. Por outro lado, tanto a ativação da fosfolipase-C (PL-C), com a consequente produção de 1, 4, 5-inositol trifosfato (IP3), como a da fosfolipase-A₂ (PL-A₂), com consequente transformação do ácido fosfatídico (PA) em ácido lisofosfatídico (LPA), são prováveis mecanismos acionados pela trombina, os quais independem de sua ação sobre os receptores. Tais mecanismos resultam em ativação plaquetária por aumento da mobilização de íons cálcio (Ca⁺⁺), com o consequente aumento do Ca₊ livre intraplaquetário^{12,13,15}.

Na apreciação da ativação plaquetária induzida pela trombina deve-se ter em mente que, em condições fisiológicas, os efeitos da trombina são limitados pela antitrombina III (AT-III) plasmática. Esta é um inibidor fisiológico da trombina. “In vitro” entretanto, a AT-III não age suficientemente rápido, antes que a trombina exerça seus efeitos plaquetários. Nesta condição, a adição de heparina, multiplicando o poder neutralizador da AT-III, inibe as ações plaquetárias da trombina. A ação antitrombínica da heparina deve-se à formação do complexo heparina-antitrombina III, o qual aumenta cerca de mil vezes a taxa de neutralização da trombina pela AT-III^{16,17}. Em doses de 5-10 U/ml, a heparina tanto é efetiva como anticoagulante no sangue ou plasma, como também o é na inibição do efeito da trombina sobre as plaquetas¹². Por um mecanismo diferente, o polipeptídeo hirudina inibe especificamente a trombina sem necessitar de um cofator plasmático. Em suspensão de plaquetas lavadas, a hirudina é um excelente inibidor da trombina adicionada; entretanto, como anticoagulante no plasma, sua ação só é significativa em concentrações relativamente altas (acima de 5 U/ml), em cujo caso haverá inibição de toda a trombina formada^{12,18}.

Os anticoagulantes orais ou antivitaminas K, representados pelos derivados cumarínicos e indandionínicos, atuam indiretamente como inibidores da trombina, diminuindo a síntese de protrombina¹⁷.

Embora tenham o objetivo principal de inibir a formação de fibrina, vários inibidores sintéticos da trombina foram obtidos. Entre estes, alguns derivados da arginina e alguns peptídios sintéticos têm sido ensaiados^{12,19}.

Inibidores da ADP — Comparado à trombina e ao colágeno, o ADP é um agonista fraco. Caracteristicamente, produz uma agregação plaquetária em duas fases, sendo que a primeira é a que deve ser considerada como a induzida especificamente pelo ADP. Na

realidade, a segunda fase é considerada como um artefato que decorre da ativação da via do ácido araquidônico (AA), com a conseqüente formação de TXA_2 e liberação secundária de ADP. Por outro lado, a ativação das plaquetas pela via do AA dá-se meramente pelo estreito contato das plaquetas entre si, tal como ocorre nos meios com baixas concentrações de Ca^{++} . A segunda fase da agregação induzida pelo ADP, observada em plaquetas humanas, está ausente em plaquetas de vários animais, mesmo sob condições de baixas concentrações de Ca^{++} . Por outro lado, plaquetas humanas mantidas sob concentrações fisiológicas de Ca^{++} não apresentam a segunda fase da agregação induzida pelo ADP, mas tão somente a primeira fase ou agregação reversível. Para a indução desta última, o ADP age sobre um receptor purinérgico homólogo dos receptores de ATP e adenosina²⁰.

Podemos dividir os inibidores do ADP em dois tipos: inespecíficos e específicos. No primeiro estão incluídos os sistemas enzimáticos depletos de ADP capazes de transformar o ADP em trifosfato de adenosina (ATP) ou em monofosfato de adenosina (AMP). O grupo de inibidores específicos é preenchido pelos análogos estruturais do ADP, os quais competem especificamente com este pelos seus receptores.

1) Inibidores inespecíficos do ADP — Os sistemas enzimáticos citados atuam depletando o ADP de origem plaquetária através de sua conversão em ATP ou em AMP. A apirase, uma enzima extraída da batata, é comumente usada em estudos experimentais no sentido de degradar o ADP em AMP. A apirase também converte o ATP em ADP de tal maneira que, em sua presença, o ATP liberado das plaquetas é convertido em ADP antes que todo este seja convertido em AMP^{21,22}.

O sistema creatina-fosfato/creatina fosfoquinase (CP/CPK), assim como o sistema fosfoenol-piruvato/piruvato quinase (PEP/PK) convertem o ADP em ATP. Tais sistemas têm duplo efeito inibidor, pois o ATP é um inibidor competitivo da agregação induzida pelo ADP. Acredita-se que altas concentrações de CP/CPK tenham efeito inibitório sobre a agregação, que independe da conversão de ADP em ATP^{21,22}.

Outros compostos como a furosemida e o piridoxal-5'-fosfato que foram originalmente considerados como inibidores específicos da agregação induzida pelo ADP, são atualmente considerados como inibidores inespecíficos¹².

3) Inibidores específicos do ADP — São representados pelos análogos estruturais do ADP. É oportuno lembrar que plaquetas agregadas pelo ADP e subseqüentemente desagregadas tornam-se refratárias (durante algum tempo) a novas doses de ADP²³; poder-se-ia assim postular que a agregação induzida pelo ADP pode ser inibida pelo próprio ADP. O mecanismo desta refratariedade transitória não é conhecido¹².

Entre os análogos estruturais que inibem a agregação induzida pelo ADP incluem-se entre outros, o ATP e seus análogos como o b-g-metileno ATP, o AMPc e seus análogos como o 2-metil-tio-AMP, o

5-fluoro-sulfonilbenzoil adenosina (FSBA) e a adenosina. O FSBA, um derivado da adenosina, embora descrito como inibidor específico do ADP, tem tendência a degradar-se liberando adenosina. Esta, além de inibir os receptores de ADP, ativa o sistema da adenilato-ciclase, resultando em altas concentrações plaquetárias de AMPc (um potente inibidor da agregação). Isto explicaria o efeito do FSBA, de inibição da agregação induzida por outros agonistas além do ADP²⁴.

Inibidores do colágeno — A agregação induzida pelo colágeno envolve a adesão das plaquetas às partículas deste, seguido da ativação da via do AA com a conseqüente produção de endoperóxidos cíclicos (PGG_2 e PGH_2) e TXA_2 , além da liberação do conteúdo dos grânulos alfa (exemplo: beta-tromboglobulina, fator plaquetário 4, fibronectina, fator de von Willebrand etc) e densos (exemplos: ADP, 5-HT, Ca^{++}). Na realidade, poucas plaquetas aderem-se às partículas de colágeno em suspensão, mas a maior parte agrega-se devido à ação sinérgica do TXA_2 e ADP secundariamente liberados¹².

A inibição da adesividade das plaquetas às partículas de colágeno pode ser obtida com as prostaglandinas mais potentes como a PGE, e a prostaciclina (PGI_2), as quais estimulam a adenilato-ciclase. Os inibidores da fosfodiesterase do AMPc, como o dipiridamol e a hexobendina, são menos eficazes. Estas últimas drogas podem ser consideradas como inibidores inespecíficos da agregação plaquetária, atuando em vários mecanismos.

Os inibidores específicos da interação colágeno-plaqueta compreendem substâncias que têm similaridade estrutural com a molécula do colágeno. Entre estes incluem-se os sub-componentes C1q e C1s do primeiro componente do Complemento, a poli-L-hidroxiprolina e vários fragmentos peptídicos da molécula do colágeno^{25,26}.

Antagonistas do PAF — A ativação das plaquetas PAF ("Platelet Activating Factor") faz-se de maneira específica, através de uma ligação saturável deste com um receptor da membrana plaquetária. A agregação induzida pelo PAF apresenta muitas similaridades com a induzida pela trombina. Assim, a sensibilidade das plaquetas ao PAF varia com a espécie animal. Plaquetas de ratos e comundongos são insensíveis ao PAF e não têm receptores para o agonista, enquanto que as de coelhos e cobaias são as mais sensíveis. Plaquetas humanas, do cão e de alguns primatas ocupam posição intermediária.

Em meio contendo baixas concentrações de Ca^{++} , as plaquetas primariamente agregadas pelo PAF produzem TXA_2 e liberam ADP, os quais reforçam e amplificam a fase inicial da agregação PAF-induzida. Desta maneira, o bloqueio da formação de TXA_2 e a depleção de ADP exercem um efeito inibitório sobre a agregação induzida pelo PAF. Entretanto, a fase inicial não é afetada por estas medidas. Devido às similaridades citadas, chegou-se a sugerir que o PAF seria o mediador da terceira via de agregação induzida pela trombina^{27,28}.

Várias substâncias naturais e sintéticas têm demonstrado ação antagonista do PAF em diversos modelos experimentais (quadro I). Alguns destes compostos como o L-652-731, o BN-52021, o RP-48740 e o SRI-63-072 parecem ter boa atividade por via oral. A kadsurenona, um hidrocarboneto terpeno derivado da planta herbácea chinesa **Piner futokadsurae** é um antagonista competitivo do PAF com grande potência e especificidade de ação sobre a agregação plaquetária. Seu derivado sintético L-652-731 com ação antiagregante inibe de maneira específica a ligação do PAF com o seu receptor plaquetário. Entre os ginkgolídeos terpenóides isolados da árvore chinesa **Ginkgo biloba**, com a atividade antagonista do PAF, o ginkgolídeo B ou BN-52021 é o mais potente. O FR-900452 e o FR-49175, obtidos através da fermentação do **Streptomyces phaeofaciens** e do **Penicillium terlikowski** respectivamente, também exibem importante inibição da agregação induzida pelo PAF²⁹.

QUADRO I - Antiplaquetários Antagonistas do PAF

Substâncias Naturais & Derivados		Análogos	Outras
Origem	Substâncias		
Piper futokadsurae	kadsurenona L-652-731	CV-3988 ONO-6240	brotizolam PGI ₂
Ginkgo biloba	ginkgolídeo A ou EN 52020 ginkgolídeo B ou BN-52021 ginkgolídeo C ou BN-52022	SRI 63-072 SRI-63-073 SRI-63-119 SRI 63-441 RO 19-3704 RP-48740	glicocorticóides tireotrofina diltiazem
Streptomyces phaeofaciens	FR-900452		
Penicillium terlikowski	Fr-49175		

Entre os análogos do PAF, várias séries de substâncias foram sintetizadas, na intenção de obterem-se antagonistas mais potentes. Embora esta intenção não tenha sido plenamente alcançada, vários análogos sintéticos do PAF com apreciável atividade antagonista foram obtidos. Destacam-se, entre estes, o CV-3988, o ONO-6240, o SRI-63441 e o RO-19-3704. Outras substâncias relacionadas no quadro I exibem propriedades antagonistas do PAF, as quais se correlacionam com sua ação antiplaquetária. Entre estas, o brotizolam, uma triazolobenzodiazepina, inibe especificamente a agregação plaquetária PAF-induzida²⁹.

Antagonistas de endoperóxidos e do tromboxane-A₂ — Ao que parece, os endoperóxidos cíclicos (PGG₂ e PGH₂) e o TXA₂ têm receptores plaquetários comuns. Tais agonistas originam-se da ativação da via do AA e, certamente, desempenham papel importante na segunda fase da agregação induzida por vários agonistas. Nos últimos anos, vários compostos capazes de inibir a interação endoperóxidos (ou TXA₂) - receptor plaquetário têm sido descritos. O BM 13177,

um derivado benzenosulfonâmico é um dos mais conhecidos. Estudos preliminares têm sido feitos também com o composto SQ 28 668. O BM 13177, tem-se mostrado eficiente na inibição da agregação induzida pelo AA, pelo U 46619, um análogo estável dos endoperóxidos (PGG₂/PGH₂), e pelo colágeno^{30,31}. Inibe, além disso, a agregação induzida pelo TXA₂ em plaquetas de pacientes tratados pela aspirina³⁰. Por outro lado, o BM 13177 não inibe a primeira fase da agregação induzida pelo ADP e a agregação induzida pelo ionóforo de cálcio A23187.

Antagonistas da adrenalina — A adrenalina induz agregação plaquetária em duas fases: a primeira, de pequena intensidade e a segunda, proeminente. Em plasma citratado, o íntimo contato entre as plaquetas, propiciado pela baixa concentração de Ca⁺⁺, ativa a via do AA com a formação de TXA₂. O ADP liberado dos grânulos densos e o TXA₂ são os responsáveis pela proeminente segunda fase da agregação induzida pela adrenalina. Esta, conforme já foi salientado, pode ser inibida pelo emprego simultâneo de medidas que inibem a formação de TXA₂ e depletam ADP. Em plasma com concentração fisiológica de Ca⁺⁺ (plasma tratado com hirudina, por exemplo), a adrenalina induz apenas a (pequena) primeira fase da agregação; no entanto, embora a adrenalina em si induza a uma pequena agregação (representada pela primeira fase), seu efeito mais importante é o de atuar sinergicamente com outros agonistas (por exemplo, AA e colágeno)³³.

A primeira fase da agregação induzida pela adrenalina é inibida por bloqueadores dos receptores α₂-adrenérgicos tais como a ioimbina, o Wu 26392 e a rauwolscina. Naturalmente, a inibição específica dos receptores do subtipo α₂ leva também à inibição consequente da segunda fase, a qual depende da primeira^{12,34}.

Bloqueadores da entrada de cálcio, como o verapamil e a nifedipina, inibem a agregação plaquetária induzida pela adrenalina, porém esta inibição não é específica para a adrenalina. Cumpre lembrar que o verapamil tem ação sobre os receptores α-adrenérgicos^{35,36}.

Antagonistas da serotonina — A serotonina em si, é um fraco agonista da agregação plaquetária. Assim como adrenalina e a vasopressina, sua importância reside na ação sinérgica com outros agonistas. O receptor plaquetário responsável por sua ação agregante pertence ao subtipo 5-HT₂ (ou S₂) e difere do receptor plaquetário envolvido na captação ativa de serotonina pelas plaquetas. Refratariedade (ou dessensibilização) ocorre quando as plaquetas são expostas à serotonina, o que sugere que a captação ativa da amina do meio, por um mecanismo que independe do receptor 5-HT₂, é importante para a recuperação da refratariedade^{12,37}.

A cetanserina, cinanserina e o ICI 170809, drogas bloqueadoras dos receptores 5-HT₂ são exemplos de drogas inibidoras da agregação induzida pela sero-

tonina. Tais drogas não interfererem com o processo de captação ativa de serotonina do meio³⁷.

Inibidores da vasopressina — O principal papel fisiológico da vasopressina na agregação plaquetária é o de potencializar a resposta das plaquetas a outros agentes agregantes. A primeira fase da agregação por ela induzida requer o uso de altas concentrações. Assim mesmo, a intensidade da agregação é pequena, quando comparada à induzida por outros agonistas. Esta (pequena) primeira fase não é dependente da formação de TXA₂ ou da liberação de ADP. Tal resposta depende do estímulo de um subtipo (V₁) de receptor de vasopressina localizado na superfície plaquetária e é inibida seletivamente por antagonistas da vasopressina como o derivado 1-[b-mercaptopentametileno) — L-arginina-vasopressina^{38,39}.

REFERÊNCIAS

- Born GVR — A personal and historical overview of platelet research. In Hoult JRS, Page CP (organizers) — *New Concepts in the Physiology and Pharmacology of Platelet Activation*. London, Inst of Education, 1988. p.3.
- Sinzinger H — Role of platelets in atherosclerosis. *Sem thromb Haemostasis*, 12: 124, 1986.
- Marcus AJ, Safer LB et al — Inhibition of platelet function in thrombosis. *Circulation*, 72: 702, 1985.
- Packham MA, Mustard JF — Pharmacology of platelet-affecting drugs *Circulation*, 62(suppl V): 26, 1980.
- Tracy PB, Mann KG — Platelet involvement in coagulation. In Holmsen H — *Platelet Responses and Metabolism vol. 1: Responses*. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc. 1986.
- Stormorken H — Platelets in hemostasis and thrombosis. In Holmsen H — *Platelet Responses and Metabolism vol. 1: Responses*. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc. 1986.
- Stimler NP, O'Flaherty JT — Spasmogenic properties of platelet activating factor: evidence for a direct mechanism in the contractile response of pulmonary tissue. *Am J Pathol*, 113: 75, 1983.
- Mustard JF — Involvement of platelets in thrombosis and hemostasis: New approaches to prevention. In Hoult JRS, Page CP (organizers) — *New Concepts in the Physiology and Pharmacology of Platelet Activation*. London, Inst of Education, 1988. p.5.
- Almeida PJ, Pires JGP — Bases bioquímicas da atividade plaquetária na hemostasia e na trombogênese. Parte I. *Arq Bras Cardiol*, 48: 187, 1987.
- Chesebro JH, Fuster V — Platelet inhibitor drugs before and after coronary artery bypass surgery and coronary angioplasty: The basis of their use, data from animal studies, clinical trial data and current recommendations. *Cardiology*, 73: 292, 1986.
- Brauwald WT, Friedewal WT, Fruberg (ed) — *Proceeding of the Workshop on Platelet-Active Drugs in the Secondary Prevention of Cardiovascular events*. *Circulation*, 62 (suppl V) nº 6, part. 2, 1980.
- Packham MA, Mustard JF — Interactions of platelet activating pathways: Studies with inhibitors specific for individual pathways. In Holmsen H — *Platelet Responses and Metabolism Vol. I: Responses*. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc. 1986. p.267.
- Almeida PJ, Pires JGP — Bases bioquímicas da atividade plaquetária na hemostasia e na trombogênese. Parte III. *Arq Bras Cardiol*, 48: 314, 1987.
- McGowan EB, Detwiler TC — Characterization of the thrombin-induced desensitization of platelet activation by thrombin. *Thromb Res*, 31: 297, 1983.
- Shuman MA, Botney M, Fenton JWH — Thrombin-induced platelet secretion. Further evidence for a specific pathway. *J Clin Invest*, 63: 1211, 1979.
- Rosemberg, RD — Heparin-antithrombin system. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW — *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, JB Lippincott, 1982. p.962.
- Wintrobe MM — *Clinical Hematology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, 8th ed, p. 1255.
- Chang JY — The functional domain of hirudin, a thrombin-specific inhibitor, *EBS Lett*, 164: 307, 1983.
- Hauptman J, Barth A, Shonberger FP, Marckwardt F — Comparative study on the antithrombotic effects of a synthetic thrombin inhibitor and of heparin in animal models. *Biom Biochim Acta* 42: 959, 1983.
- Daly JW — Adenosine receptors: Targets for future drugs. *J Mec Chemistry*, 25: 197, 1982.
- Born GVR — Adenosine diphosphate as a mediator of platelet aggregation in vivo: an editorial view. *Circulation*, 72: 741, 1985.
- Born GVR, Kratzer MAA — Source and quantification of extracellular adenosine triphosphate during haemostasis in rats, rabbits and man. *J Physiol*, 354, 419, 1984.
- Hallam TJ, Ruggles PA, Serutton MC, Wallis RB — Desensitization in human and rabbit blood platelets. *Thromb Haemostasis*, 47: 278, 1982.
- Figures WR, Niewiarowski S, Morinelli TA, Collman RF, Collman RW — Affinity labeling of a human platelet membrane protein with 5'-p-fluorosulfonylbenzoyl adenosine. Concomitant inhibition of ADP induced platelet aggregation and fibrinogen receptor. *J Biol Chem*, 256: 7789, 1976.
- Cazenave JP, Assimeh SN, Painter RH, Packham MA, Mustard JF — Clq inhibition of the interaction of collagen with human platelets. *J Immunol*, 116: 162, 1976.
- Wautier JI, Legrand YJ, Fauvel F, Caen JP — Inhibition of platelet collagen interaction by the CIs subcomponent of the first component. *Thromb Res*, 21: 3, 1981.
- Handley DA, Saunders RN — Platelet activating factor and inflammation in atherosclerosis: Targets for drug development. *Drug Dev Res*, 7: 361, 1986.
- Vargaftic BB, Chignard M, Benveniste J — Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. *Biochem Pharmacol*, 30: 263, 1981.
- Saunders RN, Handley DA — Platelet activating factor antagonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 27: 237, 1987.
- Gresele P, Deckmyn H, Arnout J et al — BM 13.177, a selective blocker of platelet and vessel wall thromboxane receptors is active in man. *Lancet*, 1: 991, 1984.
- Friedhoff LT, Manning J, Cooper W, Willard DA — Effects of orally administered SQ 28.668, a thromboxane A₂/prostaglandin endoperoxide antagonist on ex vivo platelet aggregation and bleeding time (BT) in healthy men. *Thromb Haemostasis*, 54: 269, 1985.
- Glusa E, Marckwardt F — Adrenaline induced reactions of human platelets in hirudin plasma. *Haemostasis*, 9: 188, 1980.
- Lages B, Weiss HJ — Dependence of human platelet functional responses on divalent cations: aggregation and secretion in heparin- and hirudin-anticoagulated platelet-rich plasma and the effects of chelating agents. *Thromb Haemostasis*, 45: 173, 1981.
- Owen NF, Feinberg H, Le Breton GC — Epinephrine induces Ca⁺⁺ uptake in human blood platelets. *Am J Physiol*, 239: 1148, 1980.
- Han P, Boatwright C, Ardlie NG — Effect of the calcium-entry-blocking agent nifedipine on activation of human platelets in comparison with verapamil. *Thromb Haemostasis*, 50: 513, 1983.
- Barnathan ES, Addonizio VP, Shattil SJ — Interaction of verapamil with human platelet α -adrenergic receptors. *Am J Physiol*, 242: 1119, 1982.
- De Clerck F, David JL, Janssen PAJ — Inhibition of 5-hydroxytryptamine-induced and amplified human platelet aggregation by ketanserin (R 41468), a selective 5HT₂-receptor antagonist. *Agents Actions*, 12: 388, 1982.
- Haslan RJ, Rosson GM — Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *Am J Physiol*, 223: 958, 1972.
- Thomas ME, Osmani AH, Serutton MC — Some properties of the human platelet vasopressin receptor. *Thromb Res*, 32: 557, 1983.