

## AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA, INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA E ASPIRINA

JOSÉ CARLOS NICOLAU, JOSÉ ANTONIO F. RAMIRES  
São Paulo, SP

O papel fundamental das plaquetas e da trombose no desencadeamento das “síndromes coronárias agudas” tem sido amplamente ressaltado. Recentemente, Fuster e col<sup>1</sup>, em extensa revisão, chamavam atenção para os seguintes pontos: a) bases anatomo-patológicas: ruptura, fissura ou ulcerações da placa são achados comuns em necrópsia de pacientes com doença arterial coronária que sofrem infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal ou morte súbita. Nestes casos, mais de 75% das placas ateroscleróticas rotas estão associadas a trombo mural ou oclusivo, e a maioria dos trombos arteriais coronários contém plaquetas na base, sendo arcorados na superfície da placa rota; b) bases fisiológicas: a hemorragia na placa leva a liberação de difosfato de adenosina (ADP) nos eritrócitos, o que aumenta a agregabilidade plaquetária; a estenose intraluminal predispõe ao fluxo turbulento, aumenta o estresse da parede e a estase, ambos podendo promover agregação plaquetária e trombose; o colágeno exposto ativa as plaquetas e a cascata intrínseca da coagulação; a tromboplastina liberada no vaso libera a cascata intrínseca, formando trombina, que leva a formação de fibrina e agregação plaquetária; finalmente, a gordura da placa exposta, ativa ainda mais as plaquetas.

A cascata de eventos que ocorre pode ser resumida e correlacionada com dados clínicos da seguinte forma<sup>2</sup>: a) desenvolvimento inicial de placa aterosclerótica estável; b) a conseqüente obstrução na evolução levaria à diminuição do fluxo coronário, determinando angina estável; c) a placa poderia subsequente apresentar complicação aguda através de fissura ou ruptura, levando à produção e à liberação de tromboxane A<sub>2</sub> pelas plaquetas, formação de fibrina e trombo e, ao final, oclusão coronária. Mas, nesta seqüência de eventos podem ocorrer algumas variações como: após a ruptura, ao invés de haver progressão até oclusão, a placa pode se reendotelizar, provocando aumento de seu volume e piora do grau de obstrução. Conseqüentemente, pode-se desencadear quadro de angina progressiva; o mesmo quadro clínico poderia ser explicado por recanalização rápida após oclusão. Outra variação seria aquela em que, não ocorrendo reendotelização, o paciente permanece com a placa instabilizada, produzindo quadro clínico de angina

instável, onde haveria agregação plaquetária com produção de tromboxane e, conseqüentemente, vasoespasmos e fenômenos trombóticos. A terceira variação que poderia ocorrer seria o desenvolvimento de trombo oclusivo, e o quadro clínico seria o de um IAM. É importante salientar que tanto IAM quanto angina instável podem desencadear arritmias ventriculares graves e eventualmente morte súbita.

Várias técnicas têm sido utilizadas no sentido de confirmar a relação das síndromes coronárias agudas com ruptura da placa e trombose. Dentre estas, ressaltam-se a cirurgia<sup>3</sup> e a angioscopia<sup>4</sup>, que visualizam diretamente o interior da coronária, a lise do trombo com a utilização de agentes trombolíticos, comprovada angiograficamente<sup>5</sup>, e o aspecto da placa à coronariografia. Esta última modalidade tem sido a mais utilizada por sua facilidade de emprego na maioria dos Serviços de Cardiologia. A partir de dados angiográficos, Ambrose e col<sup>6</sup> propuseram uma nova classificação das lesões ateroscleróticas: a) concêntrica (estreitamento simétrico da artéria coronária, com bordas lisas e discretamente irregular); b) excêntrica, tipos 1 (estenose assimétrica com bordas lisas e colo largo) e 2 (estenose assimétrica em forma convexa intraluminal, com bordas irregulares e base estreita ou “pescoço”), e c) com múltiplas irregularidades. A lesão excêntrica tipo 2 talvez seja a mais importante, pois se correlaciona mais freqüentemente à placa rota. Baseados nesta classificação, os autores fizeram algumas comparações: portadores de angina instável apresentam, de forma significativa, maior incidência de lesão excêntrica tipo 2, ao passo que pacientes com angina estável apresentam mais freqüentemente lesão concêntrica ou excêntrica tipo 1<sup>6</sup>; em pacientes com IAM e lesão aterosclerótica em artéria coronária, outra daquela que produziu o IAM, os autores observaram incidência significativamente maior de placa excêntrica tipo 2 na artéria relacionada ao IAM em relação à outra, o que foi verdade tanto para pacientes submetidos a agentes trombolíticos quanto para os tratados de forma convencional<sup>7</sup>. Mais recentemente, demonstrou-se à angiografia que indivíduos com angina instável têm lesões similares às aquelas encontradas em pacientes com IAM sem onda Q, ou seja, a incidência de lesão excêntrica tipo 2 é elevada e semelhante nos dois grupos<sup>8</sup>. No Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto foram analisadas as cinecoronariografias de 75 pacientes tratados consecutivamente com droga trombolítica e submetidos a

Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.  
Correspondência: José Carlos Nicolau—Instituto de Moléstias Cardiovasculares  
Rua Castelo D'Água, 3030—15015, São José do Rio Preto, SP.

estudo hemodinâmico 48 horas em média após a sua infusão, observando-se que apenas 18% deles apresentavam lesão concêntrica ou excêntrica tipo 1, sendo o restante excêntrica tipo 2 (54,5%) ou com múltiplas irregularidades; além disso, encontrou-se aspecto de trombo intraluminal residual em 14,7% destes pacientes (Garzon, comunicação pessoal).

Com esses dados, pode-se sugerir que os pacientes com reperfusão espontânea precoce ou pós-trombolítico, com IAM sem onda Q ou com angina instável, têm em comum os mesmos mecanismos fisiopatológicos, com diferentes graus de comprometimento, mecanismos estes em cujo desencadeamento as plaquetas têm papel fundamental. Com isto, pode-se admitir que o que for verdade para um quadro poderá ser a explicação para os outros.

Vamos analisar alguns dados que avaliaram o papel da aspirina em diversas situações clínicas.

a) Prevenção Primária: o estudo dos "Physicians", publicado recentemente, analisou 22071 médicos nos Estados Unidos da América, alocados para ingerirem placebo ou 325 mg de aspirina em dias alternados. Este trabalho encontrou diminuição significativa na incidência de IAM fatal e não-fatal, não houve diferença significativa em relação à incidência de acidente vascular cerebral (discretamente maior no grupo aspirina), porém, no geral, não houve redução na mortalidade por causas cardiovasculares no grupo tratado<sup>9,10</sup>. Trabalho semelhante foi realizado na Inglaterra, incluindo 5139 indivíduos, não tendo demonstrado diferenças significativas em relação a IAM fatal e não fatal no grupo tratado em relação ao com placebo<sup>11</sup>. Em resumo, a recomendação atual é usar aspirina para prevenção primária de IAM somente em pacientes com alto risco para doença isquêmica.

b) Angina Instável: estudo cooperativo norte-americano publicado em 1983 encontrou diminuição de 51% na incidência de óbitos ou de IAM em um grupo de pacientes tratados contra um controle, com diminuição de 51% no IAM global e de 51% no IAM não-fatal<sup>12</sup>. Dois anos após, estudo cooperativo canadense encontrou resultados superponíveis<sup>13</sup>. Em 1988, Théroux e col<sup>14</sup> confirmaram diminuição significativa na incidência de IAM no grupo aspirina contra placebo, porém não encontraram efeito adicional em sua associação com heparina endovenosa. Em resumo, pacientes com angina instável devem utilizar aspirina sempre que não houver contra-indicação ao seu uso.

c) Infarto Agudo: o estudo "ISIS 2", multicêntrico realizado em 16 países com 17187 indivíduos, sob forma randomizada nas primeiras 24 horas de evolução de IAM, encontrou em cinco semanas de evolução, diminuição de 23% nas mortes vasculares em um grupo tratado com aspirina contra um que recebeu placebo, o que foi altamente significativo (2

$p < 0.00001$ )<sup>15</sup>, o que fez da droga ótima opção para o tratamento "conservador" do IAM.

d) Pós-Infarto: durante a década de 70, seis importantes trabalhos randomizados foram desenvolvidos utilizando aspirina em pacientes pós-IAM<sup>16,21</sup>; apesar de todos demonstrarem tendência à diminuição na incidência de reinfarto e morte no grupo tratado, os resultados não foram suficientemente convincentes<sup>23</sup>. Em 1986, foi publicado o estudo "PARIS II" com 3128 indivíduos que foram randomizados entre quatro semanas e quatro meses pós-IAM, e divididos em grupo tratado (dipiridamol + aspirina) e grupo placebo. As conclusões foram: diminuição significativa (30%) na incidência de IAM e morte cardíaca a favor do grupo tratado, mortalidade global igual nos dois grupos e, talvez o mais importante, diminuição de 48% na mortalidade e reinfarto a favor do grupo tratado em pacientes com IAM sem onda Q<sup>23</sup>. As explicações para o relativo insucesso da aspirina na prevenção secundária seriam estas: as amostras poderiam ser inadequadas, face à pequena incidência de reinfarto após IAM transmural; os estudos foram feitos precocemente após o IAM, quando a morte súbita é relacionada muito mais à disfunção ventricular do que ao processo trombótico; a aspirina bloqueia a agregação plaquetária resultante da ativação das prostaglandinas (como veremos adiante), mas não a vinculada a outros mecanismos, como por exemplo difosfato de adenosina ou geração de trombina. Note-se que o "Federal Drug Administration" aprovou o uso de aspirina em pacientes com IAM prévio e angina instável<sup>24</sup>.

e) Reoclusão Pós-Trombolítico: vários estudos, com dezenas de milhares de pacientes estudados, têm demonstrado maior incidência de reoclusão em grupos submetidos a trombolítico, quando comparados a controles<sup>15,25,26</sup>, o estudo "ISIS"<sup>15</sup> analisou o papel da aspirina na prevenção desta complicação, encontrando diminuição de 44% na incidência de reinfarto no grupo tratado em relação ao placebo, sendo hoje admitido internacionalmente o importante papel coadjuvante da aspirina em pacientes submetidos à terapêutica trombolítica.

f) Revascularização Miocárdica com Ponte de Safena: do ponto de vista fisiopatológico, o processo se inicia através da lesão endotelial que sempre ocorre na veia que é transplantada da perna; a partir disso, podemos esperar no primeiro ano pós-cirurgia<sup>27</sup>: 1) oclusão aguda por deposição de plaquetas e formação de trombos e/ou 2) processo mas lento, com proliferação das fibras musculares lisas da íntima, levando à oclusão da ponte ou a estreitamento da luz. A partir do primeiro ano, o processo aterosclerótico passa a ter importância cada vez maior. Em artigo recente, Penny e col<sup>23</sup> referiram índices de oclusão das pontes de 10 a 15% no primeiro mês, 16 a 20% no final do primeiro ano,

2% ao ano entre o segundo e o quinto, e 5% ao ano entre o quinto e o décimo. No sentido de evitar essa evolução, esses mesmos autores haviam utilizado associação de dipiridamol (iniciado dois dias antes da operação) e aspirina (iniciada sete horas após o procedimento), e encontraram índices significativos menores de oclusão de ponte nos indivíduos tratados em relação ao grupo placebo, tanto para um mês<sup>29</sup> quanto para um ano de evolução<sup>30</sup>. A recomendação desses autores, em 1988, é no sentido de se utilizar dipiridamol pré-operatoriamente e aspirina (325 mg) no mínimo entre sete dias e um ano pós-cirurgia. Além disso, eles sugerem a possibilidade de utilização dos ácidos graxos "ômega-3", e lembram da obrigatoriedade do controle dos fatores de risco<sup>29</sup>.

Estudo multicêntrico recente dos "Veterans Administration"<sup>31</sup> dividiu uma população de pacientes pós-operados em quatro subgrupos: aspirina 325 mg/24 h, aspirina 975 mg/24 h, aspirina 975 mg + dipiridamol 225 mg/24h, e placebo; os resultados evidenciaram que todos subgrupos apresentavam diminuição significativa de oclusão dos enxertos de safena quando comparado com o subgrupo placebo; além disso, o que é muito importante, demonstraram-se índices de oclusão semelhantes nos três subgrupos tratados, comprovando o efeito benéfico de doses menores de aspirina.

g) Pós-Angioplastia Coronária: em trabalho retrospectivo onde se analisaram coronariografias realizadas 30 minutos após a última dilatação, demonstrou-se efeito benéfico do tratamento antiplaquetário na incidência de trombose intraluminal, principalmente se for usada a associação aspirina/dipiridamol pré e pós-procedimento<sup>32</sup>. As características do trabalho, entretanto (retrospectivo e não randomizado) exigem cautela na interpretação dos resultados. Outro estudo analisou reestenose pós-angioplastia realizando cateterismos controle entre quatro e sete meses pós-procedimento, não demonstrando diferenças significativas entre o grupo placebo e o tratado com aspirina + dipiridamol<sup>33</sup>; entretanto, este mesmo estudo encontrou diminuição significativa na incidência de IAM peri-angioplastia a favor do grupo tratado. Em resumo, mesmo não se conseguindo prover diminuição na incidência de reestenose pelo uso de aspirina em pacientes submetidos à angioplastia, os dados sugerem que há menor incidência de trombose e de IAM peri-procedimento.

A fim de analisarmos a dose de aspirina a ser utilizada, vamos recorder resumidamente o mecanismo de ação da mesma: na cascata do ácido aracônico existe, por um lado, a produção de hidroperóxidos, sob ação da lipooxigenase, o que não será analisado no momento; no outro lado, sob ação da ciclooxigenase, existe a produção de prostaglandinas, que formarão, ao final, o trom-

boxane A<sub>2</sub> (produzido pelas plaquetas, e que possui atividade vasoconstritora e agregante plaquetária), e a prostaciclina (produzida pela parede do vaso, com atividade vasodilatadora e antiagregante plaquetária). A aspirina age bloqueando a ciclooxigenase, levando, portanto, a bloqueio tanto da produção do tromboxane quanto da prostaciclina. O ideal seria a ação preferencial da droga no sentido de diminuir a produção do primeiro composto, com ação menos intensa na produção de prostaciclina, de tal sorte que, no balanço, teríamos muito mais fenômenos de vasodilatação e antiagregação plaquetária em relação aos fenômenos opostos de vasoconstrição e agregação.

Dois mecanismos têm sido propostos no sentido de se conseguir essa relativa seletividade: 1) demonstrou-se que doses de 80 a 325 mg de aspirina levam à diminuição similar na produção de tromboxane (95 a 99%), com a dose de 80 mg atuando menos na produção de prostaciclina (38 vs 75%)<sup>34</sup>; 2) ao se bloquear a produção de tromboxane pela plaqueta, como a mesma não se regenera, é necessária uma nova plaqueta para reiniciar a produção de tromboxane, o que demanda dias; admite-se entretanto que o mesmo não ocorre com o endotélio vascular, que se recuperaria mais rapidamente. Se a aspirina for então administrada em dias alternados, não haveria tempo suficiente para as plaquetas produzirem tromboxane, mas sim para produção de prostaciclina pelo vaso<sup>35</sup>. Baseado nisso, o estudo dos "Physicians"<sup>9,10</sup> utilizou aspirina em dias alternados.

Em conclusão, parece-nos estar hoje muito bem estabelecido o papel da aspirina em determinadas síndromes isquêmicas, mas informações adicionais são necessárias em relação a pontos não totalmente elucidados, como por exemplo menor dose eficaz e alternância nas tomadas.

## REFERÊNCIAS

1. Fuster V, Cohen M, Chesebro JH—Usefulness of aspirin for coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 637-40.
2. Bashour TT, Myler RK, Andraea GE, Stertz SH, Clark DA, Ryan CJM—Current concepts in unstable myocardial ischemia. *Am Heart J*, 1988; 115: 850-61.
3. De Wood MA, Spores J, Notske R et al—Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980; 303: 897-902.
4. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W et al—Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med*, 1986; 315: 913-9.
5. Rentrop KP, Blanke H, Karsch et al—Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol*, 1979; 2: 354-8.
6. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al—Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *JACC*, 1985; 5: 609-16.
7. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al—Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *JACC*, 1985; 6: 1233-8.
8. Ambrose JA, Hjemdahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V—Angiographic demonstration of a common link between uns-

- table angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 244-7.
9. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med*, 1988; 318: 262-4.
  10. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med*, 1989; 321: 129-35.
  11. Peto R, Gray R, Collins R—Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*, 1988; 296: 13-6.
  12. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al—Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med*, 1983; 309: 396-403.
  13. Cairns JA, Gent M, Singer J et al—Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1369-75.
  14. Théroux P, Ouimet H, McCans J et al—Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1105-11.
  15. ISIS 2 (Second International Study for Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1988; II: 350.
  16. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML et al—A randomized controlled trial of acetyl-salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*, 1974; 1: 436-40.
  17. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chronic Dis*, 1976; 29: 625-42.
  18. Breddin K, Loew D, Lechner K, Uberla K, Walter E—Secondary prevention of myocardial infarction: comparison of acetylsalicylic acid, phenprocoumon and placebo: a multicenter two-year prospective study. *Thromb Haemostas*, 1979; 225-36.
  19. Elwood PC, Swentnam PM—Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 1979; 2: 1313-5.
  20. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA*, 1980; 243: 661-9.
  21. Persantine—Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 1989; 62: 449-61.
  22. Harker LA—Clinical trials evaluating platelet-modifying drugs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and thrombosis. *Circulation*, 1986; 73: 206-23.
  23. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P—Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 251-69.
  24. Aspirin for heart patients. *FDA Drug Bull*, 1985; 15: 34-6.
  25. Schoröder R, Neuhalls KL, Leizo RA, Linderer T, Tebbe U — A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute-myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 197-203.
  26. Gruppo Italiano per lo Studio delta Streptoehinase nell' infarto miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988; I 397-401.
  27. Chesebro JH, Fuster V—Terapia antiplaquetária perioperatória para cirurgia de ponte aortocoronária arterial. *Coneitos Modernos sobre Doenças Cardiovasculares*, 1985; III.
  28. Penny WJ, Chesebro JH, Heras M, Fuster V—Antithrombotic therapy for patients with cardiac disease. *Curr Probl Cardiol*, 1988; XIII.
  29. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V et al—Estudo de uma droga inibidora plaquetária em operações de ponte de artérias coronárias. *N Engl J Med*, 1982; 307: 73-8.
  30. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR et al—Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med*, 1984; 310: 209-14.
  31. Goldman S, Copeland J, Moritz T et al—Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy; results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 1988; 77: 1324-32.
  32. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L et al—Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation*, 1987; 76: 125-34.
  33. Schwartz L, Bourassa MA, Lesperance J et al—Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1714-9.
  34. Weksler BE, Pett SB, Alonso D et al—Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med*, 1983; 308: 800-5.
  35. Weksler, Tack-Goldman K, Subramarian VA, Gay WA—Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis. *Circulation*, 1985; 71: 332-40.