

## Revisão

# Resistência à terapia antiplaquetária

Suiane Costa Ferreira

*Enfermeira, Especialista em terapia intensiva pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Mestranda em Educação e Contemporaneidade pela UNEB, Docente da graduação e pós-graduação em enfermagem da Faculdade Maria Milza*

---

### Resumo

A gravidade da enfermidade coronariana obriga a admissão de indivíduos acometidos em unidades de terapia intensiva, para tratamento durante a fase aguda do processo isquêmico e redução da morbimortalidade. Uma das condutas preconizadas neste atendimento é o uso de terapia com antiagregante plaquetário para atuar no evento aterotrombótico, entretanto novos estudos alertam para o evento de resistência terapêutica antiplaquetária. O presente estudo propõe-se a trazer, à luz das evidências atuais, o impacto da resistência à terapia antiplaquetária na prática diária da medicina. Apesar da ocorrência deste evento, esses medicamentos continuam a participar da terapia validada contra complicações aterotrombóticas das doenças cardiovasculares, diminuindo a taxa de morbimortalidade das unidades de terapia intensiva, tornando-se imprescindível que novas pesquisas sejam realizadas a fim de elucidar os mecanismos de resistência das drogas assim como formas seguras de avaliação da eficácia dos antiagregantes.

**Palavras-chave:** agregação plaquetária, aspirina, resistência a drogas.

### Abstract

#### *Resistance to antiplatelet therapy*

Individuals with severe coronary artery disease require intensive care unit admission for treatment during stage of acute ischemic process and for reducing morbidity and mortality. The use of antiplatelet therapy for preventing atherothrombotic event is recommended, however new studies point out the antiplatelet therapy resistance event. This study aims at making evident the impact of antiplatelet therapy resistance in daily practice of medicine. Nevertheless, these drugs are still participating in the therapy against atherothrombotic complications of cardiovascular disease, reducing morbidity and mortality rate of intensive care units. New researches are needed to elucidate the mechanisms of drug resistance as well as safest ways of evaluating the effectiveness of antiplatelet agents.

**Key-words:** platelet aggregation, aspirin, drug resistance.

## Resumen

### *Resistencia a la terapia antiplaquetaria*

Individuos con enfermedad arterial coronaria requieren ingreso en unidad de cuidados intensivos para tratamiento durante la fase aguda del proceso isquémico y para reducir la morbilidad y mortalidad. Se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria para prevenir el evento aterotrombótico, sin embargo nuevos estudios advierten para el efecto de resistencia a la terapia antiplaquetaria. Este estudio se propone evidenciar el impacto de la resistencia a la terapia antiplaquetaria en la práctica diaria de la medicina. No obstante, estos fármacos siguen siendo utilizados en la terapia de prevención de complicaciones aterotrombóticas de enfermedades cardiovasculares, reduciendo la morbilidad y mortalidad de unidades de cuidados intensivos. Nuevas investigaciones se hacen necesarias para aclarar los mecanismos de resistencia a los medicamentos, así como formas seguras de evaluar la eficacia de los agentes antiplaquetarios.

**Palabras-clave:** agregación plaquetaria, aspirina, resistencia a los medicamentos.

## Introdução

As doenças cardiovasculares possuem um papel importante nos indicadores de morbimortalidade no Brasil.

As síndromes coronarianas agudas, incluindo angina estável, infarto agudo do miocárdio (IAM) com ou sem elevação do segmento ST e morte súbita, são responsáveis por mais de dois milhões de hospitalizações e 30% de todas as causas de morte nos Estados Unidos [1,2].

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório constituem a principal causa de morte para ambos os sexos, em 2006 foram responsáveis por 29,4% (302.682) dos óbitos no país [3].

Com relação à causa de internação no Sistema Único de Saúde, as doenças do aparelho circulatório ocupam o terceiro lugar, sendo o número de internações da rede pública de 46.526 no ano de 2002 [1,4].

Entre todas as causas específicas de óbitos por doenças do aparelho circulatório, no ano de 2006, as doenças isquêmicas do coração ocupavam o segundo lugar com 8,8%. E, dentre estas, o IAM correspondeu a 6,7% da proporção de óbitos [3].

As doenças isquêmicas possuem forte impacto nos custos diretos e indiretos na área da saúde. Em 2004, os casos de doenças cardiovasculares grave representaram uma despesa de R\$ 11.2 bilhões para o sistema de saúde e de R\$ 2.57 bilhões para o seguro social. Isto representa aproximadamente 0,64% e 0,16%, respectivamente, do Produto Interno Bruto. De acordo com o estudo de Carga de Doenças no Brasil, as doenças isquêmicas do coração foram responsáveis por 1.679.821 YLL (*years of life*

*lost* - anos de vida perdidos) e doença cerebrovascular por 1.475.019 YLL, as duas maiores causas de YLL no Brasil, correspondendo a 17,4% do valor total de YLL [5].

A gravidade da enfermidade coronariana obriga muitas vezes a admissão dos indivíduos acometidos em unidades de terapia intensiva, para tratamento durante a fase aguda do processo isquêmico e redução da mortalidade ou das suas sequelas, e baseiam suas condutas em protocolos e/ou diretrizes nacionais e internacionais.

Uma das condutas preconizadas no atendimento ao processo isquêmico cardíaco é o uso de terapia com antiagregante plaquetário para atuar no evento aterotrombótico.

Uma grande metanálise, incluindo 287 estudos clínicos com cerca de 135.000 pacientes de alto risco (após evento cardiovascular agudo ou com história prévia), demonstrou que o uso de terapia antiplaquetária foi associado a uma redução relativa de 15% na mortalidade vascular, assim como na mortalidade total [6].

Inúmeras diretrizes orientam o uso da terapia antiplaquetária em diversas entidades clínicas, entretanto, novos estudos alertam para o evento de resistência terapêutica antiplaquetária [7-9]. Este fato possui extrema relevância nas discussões na área médica, pelo potencial de gerar consequências cardiovasculares significativas como trombozes nos vasos que foram submetidos a tratamento de IAM, isquemia cerebral, colocação de stents, revascularização aliado a probabilidade de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, que pode preceder ou se desenvolver durante a internação hospitalar, influenciando diretamente nas condutas e tratamentos dos pacientes.

Na terapia intensiva, uma equipe multiprofissional assume o cuidado do paciente crítico, baseando suas ações em evidências científicas, integrando suas competências técnicas com os achados produzidos pelas pesquisas sistemáticas existentes e nos princípios da epidemiologia.

Nesse contexto, o profissional de enfermagem sistematiza o seu cuidar baseando-se na sua experiência profissional para determinação das necessidades (diagnósticos) e das condutas, devidamente pautadas em melhores evidências científicas. Desse modo, o enfermeiro precisa adquirir conhecimento técnico/científico para realizar atividades complexas no ambiente de alto aparato tecnológico como o da terapia intensiva.

Nesta perspectiva, o presente estudo possui como objetivo reunir as atuais evidências científicas sobre o potencial impacto da resistência à terapia antiplaquetária na prática diária da medicina intensiva oferecendo a equipe de enfermagem subsídios para melhor atuar na busca pelo restabelecimento da saúde do indivíduo hemodinamicamente instável e/ou em risco eminente de morte.

## Material e métodos

Trata-se de um estudo na modalidade de revisão bibliográfica que tomou como recorte temporal o período de 2003 a 2010.

A revisão de literatura, computadorizada, utilizou as seguintes palavras-chave: antiplaquetários, aspirina, Clopidogrel, resistência a drogas, sendo acessadas as bases de dados Lilacs, Medline, Scielo e o portal de periódicos da CAPES. Foram analisadas qualitativamente 19 referências, nacionais e internacionais.

### Resistência à terapia antiplaquetária

As plaquetas desempenham importante papel no processo da aterogênese e no desenvolvimento das complicações ditas isquêmicas, como a trombose coronária arterial e outras doenças cardiovasculares [10].

Esse processo isquêmico é consequência da ruptura de placa aterosclerótica ou fissura importante, com agregação de plaquetas e formação de trombos suboclusivos ou oclusivos. A ruptura desta placa expõe seu conteúdo lipídico central e promove a adesão plaquetária e a ativação da cascata de coagulação. As plaquetas ativadas liberam diversas

substâncias vasoativas, incluindo tromboxano A2 (TXA2) e adenosina difosfato (ADP), que promovem a adesão plaquetária e hemostasia primária. A hemostasia secundária ocorre como resultado da conversão de fibrinogênio em fibrina, mediado pela trombina, e subsequente estabilização do agregado plaquetário [1].

O quadro clínico isquêmico poderá ter maiores ou menores consequências, dependendo da artéria ocluída, da intensidade da isquemia, do tempo de evolução do quadro isquêmico e da presença de circulação colateral, determinando o déficit circulatório, sua viabilidade e o risco de vida do paciente [10].

O ácido acetilsalicílico, ou aspirina, foi introduzido em 1950 para ação antiplaquetária e controle farmacológico do sistema hemostático, pois exerce seus efeitos primariamente pela inibição da biossíntese de prostanoídes, tais como o TXA2, as prostacilinas e outras prostaglandinas. Posteriormente outros agentes orais somaram-se à ação antiplaquetária e antitrombótica como ticlopidina e clopidogrel [10-12].

Estudos clínicos prospectivos têm demonstrado a diminuição da resposta à terapia com aspirina, presente entre 5%-45% da população, dependendo do método determinante laboratorial e/ou clínico, e sua associação com um aumento do risco de eventos aterotrombóticos [1,7-9].

O conceito de resistência à aspirina é definido como a falha da aspirina em produzir uma resposta biológica satisfatória, como inibição plaquetária, ou a incapacidade em prevenir eventos aterotrombóticos [1,7,8,13].

No entanto, essa definição é complicada pela ausência de métodos padronizados de avaliação da função plaquetária e o uso de vários ensaios e agonistas. A ocorrência de um evento isquêmico clínico durante a terapia antiplaquetária é um reflexo do fracasso do tratamento, mas pode não indicar necessariamente que a resistência está presente [8].

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a resistência à aspirina, mas a sua etiologia ainda é mal compreendida e provavelmente envolve uma combinação de fatores clínicos, celulares e genéticos. Um dos mecanismos está relacionado à interação de drogas. A interação mais plausível descrita está relacionada ao ibuprofeno, o qual parece ser capaz de se ligar ao sítio de ligação da aspirina, impedindo que a aspirina se ligue e exerça seu efeito antiagregante plaquetário [8,13,14].

A duração da terapia também pode contribuir para a falta de resposta à aspirina. Pulcinelli *et al.* [1] reportaram os efeitos de 2, 6, 12, e 24 meses de tratamento com aspirina (100 ou 330mg/dia), sobre o ADP e a agregação plaquetária induzida por colágeno, entre 150 pacientes com evidências clínicas de aterotrombose. Apesar da adequada inibição plaquetária, após dois meses de tratamento, a longo prazo, o tratamento com aspirina está associado com progressiva redução da sensibilidade aos seus efeitos. Os pesquisadores também afirmaram que a sensibilidade à aspirina não é dose-dependente.

Os diversos caminhos para ativação plaquetária, mais especificamente, os caminhos envolvendo os ativadores plaquetários não dependentes de TXA<sub>2</sub>, tais como trombina, ADP, epinefrina e colágeno, podem evitar o efeito inibitório mediado pela aspirina conduzindo a uma ativação plaquetária e trombose [1,8,13].

A agregação plaquetária induzida por catecolaminas é, por exemplo, um dos caminhos que podem não ser adequadamente inibidos pela aspirina. Hurlen *et al.* [1] reportaram que, entre pacientes com IAM prévio, a aspirina atingiu efeitos antiplaquetários satisfatórios no repouso, mas falharam em inibir o aumento da agregação plaquetária induzida por exercícios, comprovando que os efeitos antiplaquetários da aspirina podem ser superados ao longo de períodos de aumento da atividade do sistema nervoso simpático.

A síndrome coronariana e a insuficiência cardíaca congestiva aguda estão associadas com hiporesponsividade a terapia antiplaquetária, assim como a hiperglicemia pode diminuir a eficácia da atividade antiplaquetária do ácido acetilsalicílico por aumentar a quantidade de substâncias oxidantes [13].

A interação das plaquetas com outras células, tais como eritrócitos, também pode afetar a inibição mediada pela aspirina. Foi demonstrado que os eritrócitos induzem a um aumento na síntese plaquetária de TXA<sub>2</sub> e liberação de serotonina, tromboglobulina-beta, e ADP [1].

Por fim, a resistência à aspirina também pode ser explicada parcialmente por diferenças genéticas nos genes da COX-1 ou nos complexos receptores da glicoproteína IIb/IIIa. Polimorfismos da subunidade IIIa foram identificados, e alelos específicos, P1A1/A2 e P1A2/A2, estão associados a um aumento da formação de trombina e a um baixo limiar de ativação plaquetária, liberação de grânulos alfa e ligação do fibrinogênio. Embora ainda não comprovado,

foi sugerido que mutações e/ou polimorfismos dos genes da COX-1 também podem ajudar a explicar a base estrutural da resistência à aspirina em alguns pacientes [1,8,14].

Mirkhel *et al.* [15] demonstraram numa análise multivariada associação significativa de resistência à aspirina com o tabagismo (razão de risco 11,47, 95% intervalo de confiança 6,69-18,63,  $p < 0,0001$ ), incluindo uma interação significativa entre tabagismo e resistência à aspirina.

Os pacientes que recebem aspirina devem ser periodicamente avaliados por meio da agregação plaquetária e, em caso de resistência, a aspirina deve ser substituída, ou algum outro medicamento associado [7]. Havendo suspeita de resistência à terapia antiplaquetária, a função plaquetária pode ser avaliada pela agregometria por transmissão de luz, fosforilação da fosfoproteína estimulada por vasodilatador ou um dos vários testes rápidos (point-of-care tests). A agregometria por transmissão de luz, baseada na estimulação de agregação plaqueta-plaqueta em plasma rico em plaquetas após a estimulação com vários agonistas, continua sendo o teste padrão de referência histórico [18].

Não há nenhuma prova de que o aumento da dose de aspirina seja útil para reversão do quadro de resistência à aspirina. Dados sugerem que doses maiores de aspirina estão relacionadas apenas ao aumento de hemorragias e complicações gastrointestinais, mas não na condução da eficácia [14].

Existem ainda alternativas terapêuticas que incluem identificação e tratamento das causas não aterotrombóticas de eventos vasculares, melhoria na aderência terapêutica do paciente à aspirina, evitar o uso de medicamentos que podem interagir de modo adverso com os efeitos da aspirina, como o ibuprofeno, abandono do tabagismo, aumentar a frequência da administração da aspirina e substituir ou associar a aspirina a outras drogas antiplaquetárias, capazes de inibir outros caminhos responsáveis pela ativação plaquetária, como bloqueio dos receptores do ADP, antagonistas dos receptores do tromboxane, ou via final comum da agregação plaquetária, como com o bloqueio dos receptores intravenosos da glicoproteínas IIb/IIIa [1].

Com relação à substituição da medicação com função antiagregante plaquetária o uso do clopidogrel como droga de escolha é controverso.

A prevalência da resistência ao clopidogrel varia de 4-30% dependendo do quadro clínico, ensaio, teste e dose de clopidogrel [8,9,13].

Lev *et al.* [8] relataram que 47% dos indivíduos resistentes à aspirina demonstraram resistência ao clopidogrel em simultâneo, sendo improvável que a utilização de clopidogrel em pacientes resistentes à aspirina venha a ser uma opção terapêutica adequada.

Os mecanismos que justificam a resistência ao clopidogrel são mecanismos extrínsecos que refletem redução da biodisponibilidade da droga que pode incluir falha da terapia, doses menores e interação com outras drogas que afetam a biotransformação do clopidogrel em seu metabólito ativo e possíveis mecanismos intrínsecos que podem incluir polimorfismo do receptor P2Y12 e citocromo P450 [13,16,17].

As limitações associadas à dupla inibição da agregação plaquetária com o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel têm inspirado a pesquisa de novos medicamentos antiplaquetários promissores que poderão ser integrados na prática clínica.

Autores trazem como droga para combater a dupla resistência à aspirina e clopidogrel a glicoproteína parenteral IIb antagonista/IIIa.

Novas pesquisas trazem o prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração que inibe mais eficientemente a função plaquetária mediada por ADP. Outros medicamentos antiplaquetários não tienopiridínicos também são objeto de estudos destacando-se o ticagrelor (AZD6140), primeiro fármaco de administração oral que atua antagonizando reversivelmente o receptor P2Y12, e tem uma atividade antiplaquetária maior que o clopidogrel, o cangrelor (análogo do ticagrelor, porém de administração endovenosa) e vários antagonistas dos receptores da trombina [19].

## Conclusão

A redução da resposta ao antiagregante plaquetário acarretando em aumento do número de eventos trombóticos nos pacientes exerce um importante impacto na ocorrência/recorrência de eventos adversos cardiovasculares e tromboembolismo, contribuindo para elevar a taxa de mortalidade nas unidades de terapia intensiva que lidam cotidianamente com pacientes com perfil de comorbidades cardiovasculares.

Torna-se imprescindível que novas pesquisas sejam realizadas a fim de melhor elucidar os mecanismos de resistência das drogas assim como formas seguras de avaliação da eficácia dos antiagregantes.

Apesar da resistência aos efeitos antitrombóticos da aspirina e do clopidogrel, estes medicamentos continuam a participar da terapia validada contra complicações aterotrombóticas das doenças cardiovasculares, havendo também a necessidade de descoberta de novos fármacos.

O profissional enfermeiro deve sempre manter-se informado sobre as novas descobertas científicas a fim de participar de discussões e se posicionar diante das decisões terapêuticas no cuidado ao paciente gravemente enfermo, sempre à luz da medicina baseada em evidências, na busca pela recuperação da saúde do indivíduo e/ou minimização de sequelas.

## Referencias

1. Gabriel SA, Beteli CB, Tanighuchi RS, Tristão CK, Gabriel EA, Job JRP et al. Resistência à aspirina e aterosclerose. *Braz J Cir Cardiovasc* 2007;22(1):96-103.
2. **Lopes JL, Santos JT, Lima SC, Barros ALBL, Mobilização e alta precoce em pacientes com infarto agudo do miocárdio - revisão de literatura.** *Acta Paul Enferm* 2008;21(2): 345-50.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: MS; 2009.
4. Perito MS, Menegali L, Sakae TM. Perfil do atendimento ao paciente internado com síndrome isquêmica aguda sem supradesnível do segmento ST no Hospital Geral Nossa Senhora da Conceição, Tubarão/SC 2006-2007. *ACM Arq Catarin Med* 2009;38(2):80-9.
5. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MFC, Aloyzio Cechella Achutti AC. Impactos econômicos dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em casos secundários. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(3):163-71.
6. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(6):179-264.
7. Gabriel SA, Tristão CK, Izar LC, Domingues C, Gabriel EA, Cliquet MG, et al. Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e fatores de risco coronariano. *Braz J Cardiovasc Surg* 2006;21(3):289-94.
8. Gupta S, Casterella PJ. Oral antiplatelet therapy resistance: definition, diagnosis, and clinical implication. In: *Pharmacology in the Catheterization Laboratory*. Oxford: Blackwell; 2009.
9. Thomas JB. Resistência à aspirina e ao clopidogrel pode colocar em risco as intervenções praticadas em níveis endovasculares e nas derivações tipo "ponte"? *Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular* 2008;1:13-25.
10. Castro HC. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(5):321-332.
11. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: A new independent predictor of vascular events? *J Am College Cardiol* 2003;41(6):966-8.

12. Moreira DM, Morais VD, Dutra OP. Agentes antiplaquetários e antitrombóticos na doença coronariana estável. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 2008;16(13):1-5.
13. Lugo JJ, Hurtado EF, Calderón LI. Resistencia al ácido acetil salicílico y al clopidogrel: una entidad clínica emergente. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15(4):172-83.
14. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1127-9.
15. Michelson AD, Hasan A, Domanski M. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 2006;98(5):577-9.
16. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Schechten M, Bienart R, Goldenberg I et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
17. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance. ***Circulation* 2004;9:3064-7.**
18. Lopes RD, Jolicœur EM, Chan MY. Hiporresponsividade à terapia antiplaquetária. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 2009;17(4):450-2.
19. Soares JS, Brito FCF, Pena FM, Mesquita ET, Acosta EM. Aspectos farmacogenéticos associados à resistência terapêutica antiplaquetária em pacientes com síndrome coronariana aguda. *Rev Bras Cardiol* 2010;3(2):131-42.