

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS: AMPLIANDO CONHECIMENTO¹

ANTIPLATELET: GROWING KNOWLEDGE

Elusa Abib Grassi² e Maria do Carmo Araújo³

RESUMO

O objetivo nesta revisão da literatura foi obter um maior conhecimento sobre os medicamentos antiagregantes plaquetários, perpassando sobre mecanismo de ação, as formas de tratamento e os problemas relacionados a eles. O farmacêutico inserido no contexto da multidisciplinaridade coloca em prática a atenção farmacêutica. Nas doenças tromboembólicas suas ações perpassam desde a profilaxia, tratamento e nos problemas relacionados aos medicamentos, assim contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: doenças tromboembólicas, terapêutica tromboembólica, antiplaquetários.

ABSTRACT

The purpose of this literature review is to understand antiplatelet medicine concerning its action mechanism, the forms of treatment and the problems related to them. The pharmacist placed in the multidisciplinary context puts into practice pharmaceutical care. In thromboembolic diseases his actions pervade the prevention, treatment and drug-related problems, thus contributing to improve the patients' life quality.

Keywords: *thromboembolic disease, thromboembolic therapy, antiplatelet.*

¹ Trabalho de Iniciação Científica - UNIFRA.

² Acadêmica do Curso de Farmácia - UNIFRA. E-mail: elusa_ag@hotmail.com.

³ Orientadora - UNIFRA. E-mail: mcgabb@gmail.com.br

INTRODUÇÃO

A hemostasia compreende uma série de processos que ocorrem em passos sequenciais, que supõem a formação de tampões hemostáticos primários de plaquetas e a conversão destes em tampões estáveis e permanentes tendo como suporte a fibrina, e por fim a lise da fibrina (LORENZI, 1999).

As plaquetas são as principais responsáveis pela manutenção da integridade da vasculatura, pois são capazes de responder rapidamente frente a qualquer alteração no endotélio vascular por meio das suas propriedades de adesão, liberação de substâncias e agregação. Os eventos cardiovasculares resultantes da oclusão por trombos em locais que apresentam ruptura de placas devido à ativação e adesão de plaquetas e formação de coágulo de fibrina representam a principal causa de morte e invalidez em todo o mundo (BAKKER et al., 1994; MARCUS et al., 2001; BIRCK et al., 2002; ZAGO, 2004).

Os fármacos que interferem na hemostase, incluindo os antiagregantes plaquetários, têm sido utilizados nos últimos tempos de uma forma crescente. O seu uso tem aumentado tanto na profilaxia, quanto no tratamento de inúmeras condições tromboembólicas. Neste contexto de evolução na terapêutica antiplaquetária, e seu uso na prevenção e tratamento de patologias arteriais periféricas, situa-se a presente revisão pela qual se objetiva apresentar os principais antiagregantes plaquetários usados no tratamento clínico, assim como seus mecanismos de ação e a importância do profissional farmacêutico, por meio da atenção farmacêutica para uma melhoria na qualidade de vida do paciente.

DESENVOLVIMENTO

HEMOSTASIA

É o conjunto de mecanismos que permite ao organismo manter o sangue em estado fluido e dentro dos vasos. Os fenômenos envolvidos no processo da hemostase são ao mesmo tempo, vasculares, plaquetários e plasmáticos (ZIMMERMANN, 1999).

PLAQUETAS

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados que se produzem como consequência da ruptura dos megacariócitos da medula óssea. Formam-se a partir de vesículas que se desprendem em grandes quantidades das membranas externas destas células. Circulam no sangue em forma de disco biconvexo de aproximadamente 3mm² de diâmetro, 4–7mm³ de volume e 10pg de

peso. Possuem carga elétrica negativa em sua superfície. Sua concentração normal no sangue é de $150-350 \times 10^6/\text{mL}$ e seu tempo de vida média no sangue é de 7-10 dias. Junto com os eritrócitos e leucócitos constituem os elementos formadores do sangue (MESA; ALFONSO, 2000).

MORFOLOGIA E COMPOSIÇÃO QUÍMICA DAS PLAQUETAS

A morfologia e a composição química plaquetária podem ser compreendidas pela presença de uma porção mais externa, onde se encontram antígenos, glicoproteínas, e vários tipos de enzimas através dos quais a plaqueta interage com outras células e com a parede dos vasos (Figura 1). Muitas proteínas plasmáticas e fatores de coagulação (V, XI, fibrinogênio) fixam-se a essa superfície. Na porção mais interna localizam-se quase a totalidade das glicoproteínas da membrana denominadas como GPI, II, III, IV; algumas com função como receptores específicos para determinados fatores da coagulação, (GPIb, receptor para trombina e fator de Von Willebrand; o complexo GPIIb-IIIa e receptor para o fibrinogênio). No citosol estão os microtúbulos que são aparelhos de contração formados por tubulina, que se conectam com microfilamentos formados pela actina e juntos orientam os movimentos plaquetários para a eliminação de produtos secretados e para a retração do coágulo. Várias estruturas encontram-se na zona de organelas, entre elas os grânulos alfa que contêm proteínas como o fator plaquetário 4, a beta-tromboglobulina, o fator de crescimento derivado de plaquetas, os fatores de coagulação (V, VIII - reagente) e albumina. Também há a presença dos corpos densos (D) que contêm cálcio, serotonina, pirofosfato, antiplasmina, ADP e ATP plaquetários (65%) e dos alfas (a) que contêm fibrinogênio, fator V, fator de Von Willebrand. Além disso, há a presença de lisossomas e de mitocôndrias (BIGGS, 1975; BAKKER et al., 1994; LORENZI, 1999; ZAGO et al., 2004).

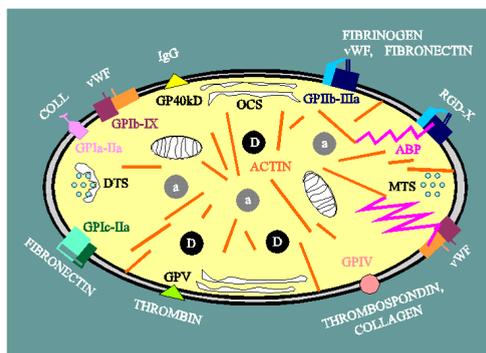


Figura1- Estrutura e morfologia da plaqueta de humanos (LORENZI, 1999).

As plaquetas interferem na hemostasia primária através das propriedades de suas membranas e pelo conteúdo de suas organelas citoplasmáticas. O primeiro sinal de ativação plaquetária é sentido na membrana externa onde fatores agonistas se ligam aos seus receptores específicos, com propagação do fluxo de íons Ca^{2+} do exterior para o interior da célula, ocorrendo assim a adesão das plaquetas às estruturas do subendotélio (LORENZI, 1999; BAKKER et al., 1994).

Assim que um fator agonista como a trombina ou o colágeno se liga à membrana celular a agregação plaquetária é estimulada, ocorrendo a fase de secreção sendo liberadas substâncias contidas nos grânulos densos (ADP, cálcio, serotonina), catepsinas, enzimas, tromboxane A₂ e fator plaquetário III, um fosfolípido da membrana que promove ativação de fatores plasmáticos da coagulação (BAKKER et al., 1994; LORENZI, 1999; BIRCK et al., 2002).

DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS

A trombose seja arterial ou venosa é um evento multifatorial e os fatores de risco podem ser genéticos ou adquiridos. Considera-se trombose a formação de um coágulo que obstrui o fluxo sanguíneo podendo ocasionar isquemia ou infarto dos órgãos. A formação de trombos é consequência de lesão vascular, ativação do processo de coagulação e de distúrbios da corrente sanguínea, podendo localizar-se na circulação venosa ou na arterial. Na trombose arterial, a ativação das plaquetas e as lesões à parede dos vasos (placas ateroscleróticas) são fatores prevalentes no que produz trombos ricos em plaquetas; na trombose venosa a estagnação sanguínea e a coagulação são consideradas os principais fatores, sendo os trombos ricos em fibrina e eritrócitos (LLANOS, 2001).

Os eventos cardiovasculares resultantes da oclusão por trombos em locais que apresentam ruptura de placas devido à ativação e adesão de plaquetas, e formação de coágulo de fibrina representam a principal causa de morte e invalidez em todo o mundo (ZAGO et al., 2004).

TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA COM ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Os antiagregantes plaquetários são agentes diversos, que tem em comum a propriedade de inibir a formação do trombo induzido predominantemente por plaquetas sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da coagulação (ROBLERS et al., 2001).

Estes fármacos promovem a inibição das funções plaquetárias como

adesividade e agregação, e liberação ou secreção de substâncias, através de diferentes vias (Quadro 1). Entre estas vias destacam-se a inibição da ciclooxigenase, da tromboxano sintetase, da fosfodiesterase. Também sofrem ação as vias de inibição do ADP e da ligação do fibrinogênio com receptores das glicoproteínas IIb/IIIa, a dos antagonistas dos receptores das glicoproteínas IIb/IIIa e inibidores de agonistas específicos como a trombina, serotonina, adrenalina (PATRONO et al., 2001; CASTRO et al., 2006).

Antiagregantes plaquetários são usados devido a evidências experimentais onde a adesão e agregação plaquetárias ao endotélio vascular é o evento primário no desenvolvimento de trombose, tromboembolismo arterial, vasoespasm coronariano e, possivelmente, no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas (SILVA, 2010).

Alvo biológico da inibição	Fármaco	Ação antitrombótica
OX-1 (ciclooxigenase)	Ácido acetilsalicílico (AAS)	Bloqueio irreversível da síntese de tromboxano A2 (TXA2)
GPIIb/IIIa (receptor de fibrinogênio; complexo de glicoproteínas IIb/IIIa)	Abciximab (anticorpo monoclonal humanizado)	Antagonistas reversíveis da ligação de fibrinogênio ao seu receptor
P2Y12 (receptor deADP)	Clopidogrel, Ticlopidina	Antagonista irreversível da ligação de ADP ao seu receptor; Antagonista reversível
Fosfodiesterases III	Cilostazol	Inibição da FosfodiesteraseIII, aumento dos níveis de nucleotídeos cíclicos

Quadro 1- Terapêutica Antiplaquetária (SOARES et al., 2010).

CLASSE DOS INIBIDORES REVERSÍVEIS DA CICLO-OXIGENASE

Ácido acetil salicílico–aas

O Ácido Acetil Salicílico pertence a uma classe de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs). Além de ser muito utilizada para dor, febre e inflamação, o ácido acetil salicílico também tem um importante efeito inibitório

sobre as plaquetas no sangue (WEKSLER et al., 1983).

O Ácido Acetil Salicílico atua inibindo a ação da ciclo-oxigenase. Ao inibir a Cox –1 diminui a síntese de tromboxane A₂ e, como consequência, da agregação plaquetária. Na inibição da Cox–2, com seu efeito anti-inflamatório, diminui a inflamação vascular no sítio da placa ateromatosa e esse, por sua vez, reduz a infiltração de células mononucleares na placa ateromatosa. COX-1 e COX-2 são enzimas (tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas sintases) que catalisam a produção de mediadores lipídicos usando como matéria-prima o ácido araquidônico (PALOMO et al., 2009).

O efeito do AAS ao nível plaquetário é irreversível, pois devido às plaquetas não possuírem núcleo são incapazes de sintetizar novas moléculas de enzima para substituir as inativas. Isso não ocorre no endotélio vascular, pois este tem a capacidade de sintetizar as novas moléculas. O seu tempo de ação persiste por aproximadamente 10 dias (tempo de meia vida das plaquetas), porém não afeta a adesão plaquetária ao endotélio e a placa aterosclerótica, inibindo parcialmente a agregação induzida pela trombina, colágeno ou ácido araquidônico, bloqueando a produção plaquetária de diacilglicerol, ações menos duradouras que a inibição da ciclo-oxigenase (OLIVEIRA, 2001; SILVA, 2010).

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, ele é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico, como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico (ANVISA, 2011a).

Triflusal

Apresenta semelhanças estruturais dos salicilatos, mas não é derivado do Ácido Acetilsalicílico. Bloqueia irreversivelmente a COX–1 e inibe ligeiramente a COX–2, de maneira que a síntese de prostaciclina só se reduz levemente. Tanto triflusal como seu metabólito ativo, o ácido 2-hidróxi-4trifluorometilbenzoico, inibem a degradação de AMPc plaquetário e endotelial diminuindo a ativação plaquetária e a interação com células endoteliais (PALOMO et al., 2009).

Após ingestão oral, a inibição da agregação plaquetária ocorre em 24

horas. O triflusal é extensivamente metabolizado no fígado e sua meia-vida de eliminação é de 0,8 horas (ANVISA, 2011b).

CLASSE DOS INIBIDORES DA ADENOSINA DIFOSFATO - ADP

Ticlopidina

Ticlopidina é uma alternativa para aqueles pacientes que apresentam uma intolerância ao Ácido Acetilsalicílico (PALOMO et al., 2009).

Esse fármaco é um inibidor seletivo da adenosina difosfato-ADP (indutor da agregação plaquetária), não tendo efeito direto no metabolismo do ácido aracdônico. Seu efeito na inibição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e trombina tem um papel secundário em seu mecanismo de ação. Sua ação está intimamente ligada à transformação propiciada pelo fígado em um metabólito ativo, que provavelmente induz a alterações irreversíveis em um receptor P2Tac, também inibe a estimulação da atividade da adenilato ciclase. Inibe a agregação plaquetária por impedir a ligação do fibrinogênio às plaquetas ativadas após interação com a glicoproteína plaquetária IIb/IIIa e impede ainda a retração do coágulo persistindo o efeito vários dias após interrupção da terapêutica (OLIVEIRA, 2001).

A ticlopidina não tem ação significativa *in vitro*, mas apenas *in vivo*; entretanto, não há evidência de metabólito ativo circulante. A absorção da ticlopidina é rápida, após administração por via oral em dose única, valores plasmáticos máximos são alcançados em cerca de 2 horas. A absorção é praticamente completa, e a biodisponibilidade é aumentada quando o medicamento é administrado após as refeições (ANVISA, 2011c).

Clopidogrel

Este medicamento está relacionado química e farmacologicamente com a ticlopidina, mas apresenta um perfil de efeitos secundários mais favoráveis (PALOMO et al., 2009).

Seu mecanismo de ação é baseado na inibição irreversível da agregação plaquetária induzida pelo ADP. Associado ao Ácido Acetilsalicílico é superior e melhor tolerado que o uso combinado de ticlopidina e Ácido Acetilsalicílico. São potenciados os seus efeitos adversos pelos anticoagulantes, corticosteroides e anti-inflamatórios nãoesteroidais, pelo que não devem ser usados em simultâneo com qualquer fármaco destes grupos (OLIVEIRA, 2001).

O clopidogrel é um pró-fármaco, e deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y₁₂ e, subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, ou seja, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária (ANVISA, 2011d).

CLASSE DOS INIBIDORES DAS GLICOPROTEÍNAS IIB / IIIA

Abciximab

É utilizado como um adjunto da angioplastia coronária percutânea para a prevenção de complicações isquêmicas ou quando a angioplastia é planejada dentro de 48 horas da administração do fármaco. Seu mecanismo de ação é de um bloqueador não competitivo do receptor da GP IIB/IIIa. A velocidade de dissociação da droga do receptor das plaquetas é lenta (LEE et al., 1998).

O abciximab é administrado por via endovenosa, em combinação com AAS e heparina. O mesmo só deve ser usado uma única vez para evitar o risco adicional de trombocitopenia (LLANOS, 2001; PALOMO et al., 2009).

Dipiridamol

É um antiagregante oral que exerce sua ação bloqueando a fosfodiesterase, enzima encarregada da degradação de AMPc com o qual aumenta seus níveis nas plaquetas (LLANOS, 2001).

É um derivado pirimido-pirimidínico que atua tanto inibindo o nucleotídeo fosfodiesterase cíclico, quanto bloqueando a captação de adenosina pelo endotélio vascular e hemácias. Seu efeito na adesão plaquetária é muito mais acentuado do que na agregação (OLIVEIRA, 2001).

O dipiridamol inibe a recaptção de adenosina nos eritrócitos, nas plaquetas e nas células endoteliais *in vitro* e *in vivo*. Essa atinge no máximo 80%, sendo dose-dependente em concentrações terapêuticas (0,5 - 2 mcg/ml). A adenosina acumulada no sangue atua no receptor A₂ das plaquetas, estimulando a adenilciclase plaquetária e aumentando assim os níveis de AMPc plaquetário (ANVISA, 2011e).

Este fármaco é amplamente prescrito como antitrombótico, comumente em associação com a aspirina (SILVA, 2010).

Cilostazol

Um antiagregante plaquetário e antitrombótico com ação vasodilatadora, não existe evidências de prolongamento do tempo de sangramento quando comparado ao ácido acetilsalicílico (AAS), ao clopidogrel ou à ticlopidina. É um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase III, promovendo o aumento da adenosina cíclica -3',5'- monofosfato (AMPc) nos trombócitos e nas células musculares lisas, diminuindo o cálcio intracelular com conseqüente relaxamento e vasodilatação. O AMPc, por sua vez, é um dos reguladores das reações inflamatórias e imunológicas. O Cilostazol é metabolizado via citocromo P-450, primariamente pela isoenzima CYP3A4, e excretado principalmente pelos rins, não devendo ser utilizado concomitantemente com cetoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, omeprazol, eritromicina, diltiazem e quinidina ou, se for indicado, deve ser observada a redução da dosagem. Esse medicamento está, portanto, diretamente ligado à abertura dos canais de potássio de alta condutância e dependentes de cálcio (Maxi-K) via ativação de proteínas quinases e também de supressão de TNF- α e da expressão de moléculas de adesão (ROSA et al., 2008).

Cilostazol inibe a ação da fosfodiesterase III e ocorre a supressão da degradação da adenosina monofosfato (AMP) cíclico, com o conseqüente aumento de sua concentração nas plaquetas e vasos sanguíneos, produzindo inibição da agregação plaquetária e vasodilatação. O mesmo também inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por uma variedade de estímulos, incluindo trombina, adenosina difosfato (ADP), colágeno, ácido aracônico, epinefrina (ANVISA, 2011f).

É importante ressaltar que nenhum destes fármacos substitui o Ácido Acetilsalicílico no tratamento e prevenção dos pacientes com complicações vasculares, sendo assim não devem ser prescritos ao invés do AAS, nos portadores de doença articular concomitante (OLIVEIRA, 2001).

CONSIDERAÇÕES

RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA ANTIPLAQUETÁRIA

A Resistência antiplaquetária é também conhecida como baixa resposta

ou ausência da mesma ao uso dos antiplaquetários. Essa resistência antiplaquetária pode ser classificada em laboratorial ou clínica. A laboratorial é definida como a falha do medicamento em inibir a função plaquetária *ex vivo* e a clínica é definida como a falha do medicamento em prevenir a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) (SOARES et al., 2008)

USO DA POLITERAPÊUTICA

Em pacientes que fazem uso da politerapêutica, pode ser observada a inadequada inibição da Tramboxane A2 pelo Ácido Acetilsalicílico, em especial o ibuprofeno. Existe um processo competitivo entre essas duas drogas em nível de cox1. Efeito competitivo cardioprotetor entre Ácido Acetilsalicílico e o ibuprofeno o qual acabaria gerando uma queda da ação do Ácido Acetilsalicílico (THOMAZ, 2008).

CONCLUSÃO

Apesar de todo o progresso da terapêutica antiplaquetária, os fenômenos trombóticos continuam a ocorrer representando uma das questões de saúde pública mais importante na atualidade. Sendo que as doenças tromboembólicas são responsáveis por um grande número de óbitos no Brasil.

O farmacêutico, inserido no contexto da multidisciplinaridade, colocando em prática a atenção farmacêutica, situa sua ação tanto na profilaxia das doenças tromboembólicas, quanto no tratamento e nos problemas relacionados ao medicamento, participando e complementando a eficácia da recuperação da saúde do paciente, contribuindo para melhora da sua qualidade de vida.

Neste sentido, este estudo se fez importante, pois permitiu a ampliação de conhecimentos sobre os fenômenos hemostáticos, defeitos na hemostasia primária com ênfase nas patologias tromboembólicas e os fármacos antiagregantes plaquetários mais utilizados no seu tratamento.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Bula do “ácido acetyl salicílico”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 30 maio 2011a.

_____. **Bula do “triflusal”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 30 maio 2011b.

_____. **Bula da “ticlopidina”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 30 maio 2011c.

_____. **Bula do “clopidogrel”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 30 maio 2011d.

_____. **Bula do “dipiridamol”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em 30 maio 2011e.

_____. **Bula do “cilostazol”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 30 maio 2011f.

BAKKER, W. W. et al. Platelets and ectonucleotidases. **Platelets**, v. 5, p. 121-129, 1994.

BIGGS, R. **Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis**. Barcelona: JIMS, 1975. p. 606.

BIRCK, A. et al. Role of extracellular atp metabolism in regulation of platelet reactivity. **Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 140, p. 166-175, 2002.

CASTRO, H. C. et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 321-332, 2006.

LEE, G. R. et al. **Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole. 1998. p. 2623.

LLANOS, B. Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. **Información Terapéutica del sistema Nacional de Salud**, v. 25, n. 4, p. 93-104, 2001.

LORENZI, T. **Manual de hematologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi. 1999. p. 641.

MARCUS, A. J. et al. Inhibition of platelet recruitment by endothelial cell CD 39/ ecto-ADPase: Significance for occlusive vascular diseases. **Italian Heart Journal**, v. 2, p. 824-830, 2001.

MESA, M. G.; ALFONSO, C. C. Características estructurales Y funcionales de las plaquetas. **Rev. Cubana Angiología Y Cirugía Vascular**, v. 1, n. 2, p.132-41, 2000.

OLIVEIRA, G. M. M. Antiagregantes plaquetários. **Revista SOCERJ**, v. 14, n. 1, p. 21-27, 2001.

PALOMO, I. F. et al. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. **Vitae**, v. 16, n. 1, p. 133-143, 2009.

PATRONO, C. et al. Platelet-active drugs: the relationships among doses, effectiveness, and side effects. **Chest**. Jan; n. 119 (1 suppl): 39S-63S, 2001.

ROBLERS, P.; MICHAILIDIS, D. P.; STANSBY, G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. **British Journal of Surgery**, Jun., n. 88, p.787-800, 2001.

ROSA, M. P.; BARONI, G. V.; PORTAL, V. L. Contribuição na prevenção da isquemia cerebral pelo cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: revisão de literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 7, n. 1, p. 49-55, 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010. p. 593-594.

SOARES J. S. et al. Aspectos Farmacogenéticos Associados à Resistência Terapêutica Antiplaquetária em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda. **Revista Brasileira de Cardiologia**. v. 23, n. 2, p. 131-142, 2010.

THOMAZ, J. B. 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**, n.1, p. 13-26, 2008.

WEKSLER, B. B.; PETT, S. B.; ALONSO D.; et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. **New England Journal of Medicine**. n. 308, p. 800-805, 1983.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1. ed. São Paulo: Atheneu. v. 1, p. 70-73, 2004.

ZIMMERMANN, H. Nucleotides and CD39: Principal modulatory players in haemostasis and thrombosis. **Nature Medicine**, v. 5, p. 987-988, 1999.