

Antiagregantes plaquetários

GLÁUCIA MARIA MORAES OLIVEIRA

Mestre em Cardiologia-UFRJ. Coordenador do CTI do Prontocor-Lagoa. Médico Intensivista do Hospital São Vicente de Paulo. Especialista em Cardiologia-SBC e em Terapia Intensiva-AMIB.

Os antiagregantes plaquetários são agentes diversos, que têm em comum a propriedade de inibir a formação do trombo, sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da coagulação. Promovem a inibição das funções plaquetárias como adesividade e agregação, inibem a reação de liberação ou secreção das plaquetas, reduzem os agregados plaquetários circulantes e inibem a formação do trombo, induzido predominantemente por plaquetas¹. Podem atuar na:

- Via do ácido aracdônico: alteração dos fosfolípidios da membrana plaquetária (ácidos graxos ômega 3), inibição da fosfolipase A2 (quinacrina), inibição da ciclooxigenase (aspirina, triflusal), inibição da tromboxano sintetase (dazoxibem), antagonistas dos receptores de TXA2 e PGH2 (ridrogrel, sulotroban).
- Aumento do AMP cíclico plaquetário: estimulação

da adenilato ciclase (PGI2, PGD2, PGE1, iloprost, dipiridamol), inibição da fosfodiesterase (dipiridamol, triflusal).

- Inibição do ADP e da ligação do fibrinogênio com receptores das glicoproteínas IIb/IIIa (ticlopidina, clopidogrel).
- Antagonistas dos receptores das glicoproteínas IIb/IIIa: inibição não competitiva irreversível (Abciximab), inibição competitiva reversível (eptifibatide, lamifiban, tirofiban).
- Inibidores de agonistas específicos: inibição da trombina (heparina, hirudina, hirulog, argatroban), antagonistas da serotonina (Ketanserina), antagonistas da adrenalina (bloqueadores dos receptores α_2 -adrenérgicos), inibição do fator de ativação plaquetária (ginko biloba).²

Diante da diversidade farmacológica desses agentes, iremos descrevê-los isoladamente, privilegiando

aqueles de aplicação clínica e salientando a equação risco/benefício na prática diária dos que lidam com este importante arsenal terapêutico.

ASPIRINA - AAS

1- Mecanismo de ação:

Dos agentes antiagregantes, o AAS é o mais empregado e conseqüentemente o mais bem conhecido de sua classe. Uma metanálise de aproximadamente 50 estudos demonstrou que esta droga é capaz de reduzir em 15% a mortalidade por eventos vasculares fatais e 30% dos não fatais. Foi isolado em 1829 por Leroux, sendo seus efeitos na função plaquetária descobertos no fim da década de 1960.³

Seu principal mecanismo de ação é a inibição irreversível da atividade das isoenzimas cicloxigenase - COX 1 (plaquetas, estômago e rim) e COX 2 (SNC, traquéia, rim, células endoteliais, testículos, ovários etc), que propiciam a transformação do ácido aracdônico em PGH₂, que é o precursor imediato da PGD₂, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂ e TXA₂, ocorrendo bloqueio da produção de tromboxane A₂. Esta inibição decorre da acetilação da molécula da serina (posição 529 na COX-1 e 516 na COX-2).

É importante lembrarmos que as plaquetas produzem a PGH₂ que é responsável pela liberação do tromboxane A₂ (TXA₂), um potente agregante plaquetário e vasoconstrictor. Este tem suas ações contrabalançadas pela liberação da prostaciclina (PGI₂) das células endoteliais vasculares, produzindo vasodilatação e inibindo a agregação plaquetária. O TXA₂ é por essência um derivado da COX-1 (plaqueta) e altamente sensível à ação do AAS, enquanto que a prostaciclina advém tanto da COX-1 (resposta de curta duração à estimulação de agonistas como a bradicinina) como da COX-2 (ação de longa duração em resposta ao estresse laminar de bainha que é insensível às doses convencionais da aspirina).

Seu tempo de ação persiste por aproximadamente 10 dias, que é o tempo de meia-vida das plaquetas (podendo assim ser ingerida uma vez ao dia), porém não afeta a adesão plaquetária ao endotélio e à placa aterosclerótica, inibindo parcialmente a agregação induzida pela trombina, colágeno ou ácido araquidônico, bloqueando a produção plaquetária de diacilglicerol, ações que são menos duradouras que a inibição da ciclooxygenase.⁴

Assim fica claro que permanece o papel trombogênico

das plaquetas pela ativação de outras vias, o que explica tanto a manutenção da hemostasia, quanto a falha da profilaxia antitrombótica em alguns casos. Há relatos de efeitos não prostaglandínicos (efeito antivitaminas K, inibição da geração de trombina) da atuação do ácido acetil-salicílico que estão relacionados ao emprego de maiores doses.⁵

Por outro lado, o ácido acetil salicílico bloqueia a síntese da PGI₂ nas células endoteliais, promovendo a quebra de seu efeito inibidor da agregação e de adesão plaquetária e do efeito vasodilatador. Parece que o efeito vascular tem menor duração que o plaquetário, sendo de importância reduzida. Isto decorre da capacidade destas células, por serem nucleadas, de ressintetizarem a enzima, além da diminuição de sensibilidade da COX-2 à aspirina, necessitando de doses maiores e mais freqüentes para o bloqueio efetivo.

2- Farmacocinética:

Após sua ingestão, é completamente absorvida no estômago e porção superior do intestino delgado. Seu início de ação se faz entre 20 e 30 minutos, com pico de ação em uma a duas horas na preparação habitual e em três a quatro horas com as de revestimento entérico. Tem meia vida plasmática de 15 a 20 minutos. Seu efeito persiste pelo tempo de vida das plaquetas (10 dias) devido à inativação plaquetária irreversível da COX-1. Como aproximadamente 10% das plaquetas são renovadas por dia, no final de 10 dias aproximadamente todas as plaquetas funcionarão normalmente.¹

É sabido que a absorção tem velocidade crescente para as soluções aquosas, seguida pela apresentação tradicional (não revestida), pelos comprimidos revestidos com metilcelulose e, por último, pela apresentação na forma de cápsula.

Após a absorção, são encontrados no sangue, na saliva, no líquido sinovial e cefalorraquidiano e na bile. No sangue sofre processo de hidrólise a ácido acético e ácido salicílico. Seus metabólitos são excretados pelos rins. A posologia varia de 50 a 1500 mg/dia, não havendo benefícios com as altas doses em relação à redução de risco de IAM e morte cardiovascular, aumentando os efeitos colaterais da mesma, especialmente os gastrointestinais.⁶

Estudos randomizados demonstraram que baixas doses, como 75 mg, são efetivas para a redução do risco do IAM, ou morte em pacientes com SCA sem supra de ST e angina crônica. São também efetivas em diminuir a mortalidade e a ocorrência de AVE em

pacientes com isquemia cerebral transitória e de AVE após endarterectomia de carótida. Assim não parece haver uma dependência de doses crescentes para maior eficácia antitrombótica.⁷

As doses entre 75-325 mg são as mais empregadas, sendo que a manutenção com as baixas doses deve ser precedida de uma dose inicial de 160 a 325 mg, mastigada, para que obtenhamos os efeitos antiplaquetários requeridos.¹

É descrita uma perda de resposta ao tratamento com aspirina ao longo do tempo, denominada como resistência à aspirina. Foi relatada tanto na doença cerebrovascular, quanto na doença isquêmica cardíaca e periférica. Em estudos de pequeno porte realizados em pacientes com AVE isquêmico, observaram-se eventos isquêmicos recorrentes durante uso de aspirina, menos freqüentes quando as doses eram maiores que 500 mg/dia. Porém tanto o mecanismo quanto a relevância clínica da resistência deve ainda ser estabelecida. Até este momento, nenhum teste para aferir a eficácia da aspirina sobre a função plaquetária, em um dado indivíduo, está referendado.⁴

3- Aplicações clínicas:

O AAS se mostrou efetivo em pacientes com as seguintes condições:^{2,4}

- SCA sem supra de ST: morte e IAM foram reduzidos de forma similar em quatro grandes estudos com as seguintes doses: 75 mg, 325 mg, 650 mg e 1300 mg/dia.
- Angina estável: redução de morte súbita e IAM com a dose de 75 mg.
- Revascularização miocárdica cirúrgica: redução da oclusão precoce com doses diárias de 100mg, 500 mg e 1500 mg.
- Profilaxia de trombos em pacientes com próteses valvares cardíacas recebendo warfarina concomitante, nas doses de 100 mg, 500 mg e 1500 mg/dia.
- Profilaxia de trombos em fístulas arteriovenosas de pacientes que realizam hemodiálise por longo tempo, na dose de 160 mg/dia.
- IAM: redução da mortalidade precoce (35 dias), reinfarto não fatal e AVE na dose de 162,5 mg/dia.
- Isquemia cerebral transitória em doses que variaram de 50mg a 1200 mg/dia.
- AVE isquêmica para diminuição da mortalidade e da recorrência de AVE nas doses de 160mg a 300 mg/dia

É importante ressaltar que o emprego do AAS na doença cardiovascular é o mais bem demonstrado

através de estudos controlados e pode ser empregado tanto na prevenção primária de indivíduos de baixo risco, quanto secundária de IAM e AVE agudos e também na revascularização, percutânea ou cirúrgica.

O estudo ISIS-2 (Second International Study of Infart Survival), utilizando a dose de 162,5 mg de aspirina, iniciada até 24 horas do início dos sintomas do IAM suspeito e continuada diariamente até 5 semanas, diminuiu significativamente a incidência de mortalidade vascular (23%) e reinfarto não fatal (43%) e AVE não fatal (46%), com redução da probabilidade de ocorrência de eventos de 30%. Não houve incremento na incidência de AVE hemorrágico ou sangramento gastrointestinal.⁸

Dois grandes estudos avaliaram a importância do uso de AAS no AVE agudo: o IST (International Stroke Trial)⁹ e o CAST (Chinese Acute Stroke Trial),¹⁰ que demonstraram benefício (ainda que de menor relevância que os obtidos com a doença coronária na inibição do TXA2) quando empregaram o AAS na dose de 300 mg e 160 mg, respectivamente até 48 horas do início dos sintomas, tomada diariamente durante 2-4 semanas. Os resultados foram 10 mortes a menos/1000 pacientes devido a AVE não fatal no primeiro mês e 10 pacientes com recuperação completa/1000 pacientes com probabilidade de ocorrência do evento de 10%. O risco de AVE hemorrágico com esta estratégia foi aumentado em 2/1000 pacientes.

As doses diárias recomendadas para a prevenção de IAM, AVE ou morte cardio-vascular em pacientes com diversas manifestações da doença isquêmica cardíaca é de 75 mg a 160 mg indefinidamente. Já na doença cerebrovascular estas doses variam de 30 a 1300 mg/dia, havendo uma sugestão de que deveriam ser empregadas doses maiores de 650 mg a 1300 mg/dia, que ainda não receberam comprovação em estudos randomizados de tamanho adequado, que comparem diretamente baixas com altas doses de AAS⁴.

Quando o enfoque é na prevenção primária, devemos ter em mente que este benefício é tanto maior quanto maior o risco de desenvolver eventos cardiovasculares/ano na população em estudo e que a dose diária não deverá ser maior que 75 mg/dia. Esta assertiva é bem fundamentada nos diversos estudos com diferentes riscos que foram realizados, por exemplo, 22.071 médicos americanos e 5.139 médicos ingleses do sexo masculino (US Physicians Healthy Study,¹¹ - 325 mg em dias alternados e British Doctors Trial,¹² - 500 mg/dia) com risco <1 % de eventos/ano obtiveram redução significativa da incidência de IAM, mas não da mortalidade cardiovascular ou da incidência de AVE. Parece que

o adequado controle dos fatores de risco é capaz por si só de suplantando a relação de risco/benefício do uso alargado do AAS na prevenção primária da mortalidade cardiovascular, até que haja manifestação sintomática da doença como, por exemplo, na angina de peito estável (SAPAT,¹³ com redução de 11%/1000 pacientes tratados/ano, de eventos vasculares em pacientes com risco de 3,2%/ano).

A prevenção de AVE em pacientes com fibrilação atrial não valvular deverá ainda ser realizada com doses ajustadas de warfarina para um INR entre 2 e 3, restando ao AAS um papel na prevenção em pacientes que não possam receber o cumarínico ou naqueles com fibrilação isolada com baixo risco para AVE. Esta afirmação é baseada na redução do risco relativo em média de 14% com o AAS contra 47% com warfarina, em três grandes estudos.⁴

Um estudo realizado com 13.356 pacientes submetidos à correção de fratura de quadril e 4.088 pacientes que sofreram artroplastia eletiva de quadril ou joelho (PEP trial)¹⁴, que receberam 160 mg /dia de AAS iniciados na véspera da correção cirúrgica e até 5 semanas após, com uso concomitante em 40% dos pacientes de heparina ou heparina de baixo peso molecular, demonstrou redução de trombose venosa profunda sintomática de 36% e do tromboembolismo pulmonar em 58% no primeiro grupo de pacientes (fratura de quadril), embora não houvesse redução da mortalidade total ou por causas cardiovasculares. A grande crítica ao estudo é a não realização de venografia mandatória próxima à alta hospitalar, o que poderia ter diminuído a percepção dos eventos trombóticos venoclusivos. A recomendação de usá-la em detrimento de warfarina ou da heparina de baixo peso molecular ainda não encontra respaldo na literatura (menor eficácia), mesmo em pacientes após a alta hospitalar, ainda que seja segura e com menor custo.

Para testar a hipótese de que o AAS em baixas doses (60 mg) pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres sob alto risco de desenvolver a doença, o "National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units" realizou um estudo com mais de 2.500 mulheres e não observou diminuição da incidência de pré-eclâmpsia e nem melhora da mortalidade perinatal ou da diminuição do crescimento perinatal. Não houve também efeitos adversos significativos nem para as mães ou para os neonatos^{15,16}.

4- Efeitos Adversos:

O balanço entre o risco e o benefício da prevenção de oclusão vascular e o sangramento causado pelo uso de AAS está diretamente relacionado com o risco individual de trombose/hemorragia do paciente. As alterações causadas pela aspirina na hemostasia primária não podem ser separadas dos efeitos antitrombóticos da mesma e não têm relação direta com a dose para os diversos tipos de sangramento, exceto os gastrointestinais.

Os efeitos deletérios gastrointestinais relacionam-se tanto com a inibição da COX-1 plaquetária quanto com a da mucosa gastrointestinal e o risco relativo de sangramento cresce à medida que as doses aumentam (RR=2,3 para 75 mg; RR= 3,2 para 150 mg; RR=3,9 para 300 mg)¹⁷, e este é comparável ao da utilização de outros antiplaquetários e anticoagulantes.

A crença de que as formulações entéricas e tamponadas de AAS diminuiriam o risco de sangramento gastrointestinal não pôde ser comprovada por um estudo multicêntrico caso-controle, em que o risco relativo foi semelhante nas diversas preparações (RR= 2,6 para padrão; RR=2,7 para revestida e RR=3,1 para tamponada)¹⁸. Quando já se estabeleceu a lesão ulcerosa do trato gastrointestinal, o omeprazol mostrou-se mais eficaz do que a ranitidina no tratamento e prevenção dessas lesões.

Não se comprovou a redução de benefício dos antiplaquetários, incluindo o AAS, causado pela ação do enalapril na disfunção ventricular esquerda em metanálise dos estudos do uso desta droga no IAM.

INIBIDORES REVERSÍVEIS DA CICLOXIGENASE

1- Sulfinpirazona

Promove uma inibição competitiva e reversível da ciclooxigenase plaquetária (COX1) com diminuição do tromboxane A2 e mínimo efeito sobre a prostaciclina. A dose diária de 800 mg deve ser dividida em 4 tomadas. Os grandes estudos realizados utilizando esta droga no IAM e na angina instável não foram positivos, provavelmente pelo fraco efeito inibitório da COX1. Na atualidade, tem indicação na artrite gotosa, podendo aumentar a sensibilidade ao anticoagulante warfarina, por deslocá-lo de sua ligação com as proteínas plasmáticas.¹

2- Indobufen

Tem a capacidade de inibir 95% da atividade da COX1 com a dose diária de 400 mg divididos em duas tomadas. Dois estudos realizados em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica mostraram ser esta droga tão eficaz quanto o AAS na prevenção da oclusão dos enxertos e, em um pequeno estudo em portadores de angina instável, apresentou maior capacidade de inibir o TXA2 do que baixas doses de AAS, provavelmente devido à inibição da COX2 dos monócitos. Não está recomendado seu uso clínico até o momento.⁴

3- Flurbiprofen

Foi avaliado em um pequeno grupo de portadores de IAM com baixas taxas de reinfarcto em 6 meses. Porém, também como o indobufen, não está recomendado para uso clínico.⁴

4- Triflusal

É um derivado do ácido salicílico que tem curta meia vida, cerca de 30 minutos, e é rapidamente transformado em 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzóico que tem meia vida de 2 dias. Parece ter um pequeno efeito na produção da prostaciclina. Vários grandes estudos estão em curso para tentar demonstrar os benefícios iniciais obtidos com esta droga, associada à aspirina, na manutenção da patência dos enxertos venosos.

É importante ressaltar que nenhuma destas drogas substitui a aspirina no tratamento e prevenção dos pacientes com complicações vasculares, não devendo ser prescritos ao invés do AAS, nos portadores de doença articular concomitante.²

DIPIRIDAMOL

É um derivado pirimido-pirimidínico que eleva o AMP cíclico plaquetário (um inibidor plaquetário) 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.²

Os principais efeitos colaterais são: cefaléia, náuseas e epigastria, porém não há associação com doença ulcerosa péptica ou aumento de sangramento. É eliminado pela via biliar e tem meia vida de 10 horas, sendo administrado duas vezes ao dia.

No ESPS-2 foram estudados 6.062 pacientes portadores de isquemia cerebral transitória ou acidente

vascular cerebral prévio, submetidos ao uso de placebo ou 25 mg de aspirina ou dipiridamol 200mg ou aspirina e dipiridamol, todos ingeridos duas vezes ao dia. A redução do risco relativo para AVC ou morte foi de 13%, 15% e 24%, respectivamente. Embora críticas possam ser feitas ao estudo, o FDA aprovou recentemente seu uso em tais situações¹⁹.

TIENOPIRIDINAS

A ticlopidina e o clopidogrel são inibidores seletivos da adenosina difosfato-ADP (indutor da agregação plaquetária), não tendo efeito direto no metabolismo do ácido aracdônico. Seus efeitos na inibição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno e trombina têm um papel secundário em seu mecanismo de ação. Sua ação está intimamente relacionada à transformação propiciada pelo fígado em um metabólito ativo, que possivelmente induz a alterações irreversíveis em um receptor P2T_{AC}, além de inibir a estimulação da atividade da adenilato ciclase. Há uma hipótese de que essas drogas promoveriam uma modificação permanente da agregação plaquetária induzida pelo ADP em doses diárias cumulativas, que é corroborada pela recuperação gradual da função plaquetária.

1- Ticlopidina

Tem efeito cumulativo, aumentando aproximadamente três vezes o nível sérico de uma dose isolada de 250 mg, após seu uso contínuo por 2 a 3 semanas. O pico da concentração plasmática ocorre entre 1 e 3 horas e a meia vida varia de 24 a 36 horas (após dose única) até entre 4 e 14 dias, após a dose recomendada de 500 mg/dia dividida em duas tomadas. Esse fato torna-se relevante, já que não é possível obtermos um rápido efeito antiagregante.

Seu emprego tem sido recomendado para pacientes com AVC, isquemia cerebral transitória (ICT), síndrome coronariana aguda sem supra de ST, claudicação intermitente e também para pacientes submetidos a "bypass" aorto-coronário.²⁰ O uso isolado desta droga mostrou-se significativamente mais eficaz do que a aspirina para reduzir a incidência de AVC em pacientes com ICT ou pequenos AVC, embora, quando consideramos o AVC associado com morte ou IAM, não haja esta diferença. Pode ser empregado também na angina instável e no AVCI tromboembólico, reduzindo a incidência combinada de morte vascular, AVC e IAM. Auxilia também na manutenção da patência das pontes aorto-coronárias e no aumento da

distância percorrida ao caminhar e na diminuição das complicações vasculares nas doenças arteriais periféricas.²¹

Vários estudos demonstraram a superioridade da associação aspirina/ticlopidina sobre o uso de aspirina isolada ou associada a warfarina para a prevenção de oclusão de “stent” coronário.²²

Apresenta significativos efeitos colaterais como trombocitopenia, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica trombótica (incidência de 0,02% com o uso da droga contra 0,0004% da população em geral, com mortalidade de 20%), neutropenia e hipercolesterolemia, além de custo elevado, o que limita seu uso em maior escala.²³ Tem sido também postulada a troca dos esquemas com ticlopidina por clopidogrel, em função da maior segurança deste último.

2- Clopidogrel

Esta droga é rapidamente absorvida e extensamente metabolizada em um derivado do ácido carboxílico (SR 26334), que tem meia-vida aproximada de 8 horas. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP. Esta inibição é dose dependente e pode ser detectada 2 horas após a ingestão de 400 mg, mantendo-se estável por 48 horas e tornando-se mais efetiva com doses diárias de 50 mg, atingindo 50% a 60% de inibição, após a primeira semana do uso da droga. Parece causar, como a aspirina, um defeito permanente em uma proteína plaquetária que desaparece após 7 dias da retirada da droga.

O estudo CAPRIE²⁴ (Clopidogrel vs Aspirin In Patients at Risk of Ischemic Events) testou a eficácia e segurança da dose diária de 75 mg de clopidogrel contra 325 mg de aspirina em pacientes com AVE e IAM recentes e naqueles com doença arterial periférica sintomática. Houve uma modesta diferença entre os dois grupos, com redução do RR de 8,7% (IC 0,3-16,5%, p=0,043), porém, quando os grupos são analisados separadamente, há nítida vantagem nos portadores de doença arterial periférica sintomática com redução do RR de 23,8% (IC 8,9-36,2%, p=0,0028), revelando a heterogeneidade dos resultados obtidos na maior comparação direta entre a aspirina e outro antiagregante plaquetário. Uma maior importância do ADP na gênese da doença periférica talvez seja uma explicação para esses resultados.

Nos 1.020 pacientes submetidos com sucesso ao implante de “Stent”, o estudo CLASSICS mostrou que

o clopidogrel associado à aspirina é superior e melhor tolerado que o uso combinado de ticlopidina e aspirina (p<0,005). A dose de 300 mg utilizada antes do procedimento, como dose de ataque, não aumentou o risco de sangramento.²⁵

O benefício da adição de baixas doses de aspirina e clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos em pacientes de alto risco (SCA sem supra de ST) foi testado no estudo CURE (duplo-cego, randomizado e multicêntrico), com 12.500 pacientes durante 3-12 meses de tratamento e com seguimento médio de 9 meses. Na análise dos eventos combinados, foram observados diminuição da incidência de morte cardiovascular, IAM e AVE em 1/5 dos pacientes; diminuição da incidência de morte cardiovascular associada a IAM, AVE e angina refratária em 1/6 dos pacientes. Houve também diminuição de revascularizações recentes, isquemia severa e insuficiência cardíaca em 1/4 a 1/5 dos casos. Observou-se um pequeno aumento no número de sangramentos. Assim a associação destas duas substâncias, em baixas doses, nos pacientes com SCA sem supra de ST, está recomendada pelo menos nos três primeiros meses após o evento agudo. Aguardamos a publicação dos resultados finais para uma melhor análise crítica dos mesmos.

Os efeitos colaterais descritos são diarreia e rash cutâneo. Foi relatada a ocorrência de púrpura trombocitopênica trombótica, que ocorre nas primeiras 2 semanas do uso do medicamento.²⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Farmacologia Cardiovascular Aplicada à Clínica- 2ª edição- Antonio Alves de Couto - Revinter - Rio de Janeiro - 1998 .
2. Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular – 1ª edição- Michel Batlouni – Editora Atheneu – São Paulo – 1999.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration- Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
4. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among doses, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119 (suppl): 39S-63S.
5. Weksler BB, 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: 800-805.

6. Cardiovascular Drug Therapy – Franz H. Messerli – 2^a edition W. B. Saunders Company – Philadelphia – 1990.
7. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179-2184.
8. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspect acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
10. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST- randomised placebo- controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
11. Steering Committee of the Physicians' Healthy Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Healthy Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
12. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
13. Hennekens CH, Peto R, Hutchison GB, et al. An overview of the British and american aspirin studies. *N Engl J Med* 1988; 318, 923-924.
14. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-1302.
15. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998: 338- 701-705.
16. Duley L. Aspirin for preventing and treating pre-eclampsia. *BMJ* 1999; 318: 751-752.
17. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-830.
18. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416.
19. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al- European Stroke Prevention Study: II, Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
20. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-1672.
21. Janzon L., Bergqvist D, Boberg J, et al Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: effects of ticlopidine: results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-308.
22. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic- drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
23. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting: EPISTENT Investigators Evaluation of Platelet II b/III a Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281: 806-810.
24. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
25. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a loading dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting- The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
26. Bennet CL., Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-1777.