

ENSINO MÉDIO INTEGRADO AO ENSINO TÉCNICO EM ANÁLISES CLÍNICAS  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Renan Santos Sampaio

ASPIRINA: IMPORTÂNCIA NA MEDICINA E IMPACTOS NA SOCIEDADE

Rio de Janeiro

2013

Renan Santos Sampaio

ASPIRINA: IMPORTÂNCIA NA MEDICINA E IMPACTOS NA SOCIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para a aprovação no curso técnico de nível médio em saúde na habilitação Análises Clínicas.

Orientadora: Virginia Finete

Co-orientador: Flávio Paixão

Rio de janeiro

2013

Renan Santos Sampaio

ASPIRINA: IMPORTÂNCIA NA MEDICINA E IMPACTOS NA SOCIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para a aprovação no curso técnico de nível médio em saúde na habilitação Análises Clínicas.

Aprovado em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

---

---

## RESUMO

A Aspirina foi criada em 1897, sintetizada a partir da salicina, substância química presente na casca de salgueiro e outras plantas que já eram utilizadas medicinalmente desde antes de 400 a.C. A Aspirina ou ácido acetilsalicílico, é um dos medicamentos mais consumidos da história. Mesmo após um século de sua comercialização, ainda é objeto de vários estudos científicos: cada vez mais são descobertas novas propriedades medicinais desse medicamento. Atualmente, a aspirina deixou de ser apenas um analgésico, e já é recomendada por médicos cardiologistas para o tratamento de cardiopatias. Além disso, existem vários estudos que comprovam sua eficácia no tratamento de neoplasias, entre outras doenças. Contudo, vale lembrar que não são unanimidade entre os cientistas as vantagens da aplicação diária da aspirina, pois ao mesmo tempo em que o consumo regular pode gerar muitos benefícios, este também gera muitos riscos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise do significado das aplicações da aspirina na medicina e seu impacto em nossa sociedade.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Esquema das plantas precursoras do AAS.....	8
Ilustração 2	Fóssil primitivo com trepanação craniana .....	12
Ilustração 3.	Propaganda da Aspirina.....	15
Ilustração 4	Cena do filme “Cinema, Aspirina e Urubus”.....	16

## LISTA DE SIGLAS

ASS	Acido Acetilsalicílico
Cox	Cicloxygenase
PG	Prostaglandina
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano
EAM	Enfarto do Miocárdio
AVC	Acidente vascular cerebral
DA	Doença de Alzheimer
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	3
<b>2 ASPIRINA E O SEU CONTEXTO HISTÓRICO</b> .....	4
<b>3 ASPIRINA E O SEU IMPACTO NA SOCIEDADE</b> .....	10
3.1 A DOR.....	10
3.2 MUDANÇA NA VISÃO DA DOR.....	12
3.3 ASPIRINA E A PUBLICIDADE.....	14
3.4. O CONSUMO DA ASPIRINA DURANTE OS ANOS.....	16
<b>4 NOVAS APLICAÇÕES DO AAS NA MEDICINA</b> .....	18
4.1 MECANISMOS DE AÇÃO.....	18
4.2 AAS E OS PROBLEMAS CARDIOVASCULARES.....	21
4.3 AAS EM PACIENTES COM DIABETES MELITUS.....	25
4.4 AAS E O MAL DE ALZHEIMER.....	25
4.5 AAS E O CÂNCER.....	26
4.6 AAS E O SEUS RISCOS.....	27
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	30



## 1 INTRODUÇÃO

Analgésico é qualquer medicamento que diminui ou interrompe as vias de transmissão nervosa, suprimindo a dor; estes são os medicamentos mais consumidos da atualidade. O termo analgésico abrange um variado grupo de drogas usadas para aliviar a dor, incluindo desde anti-inflamatórios não esteróides (AINE), tais como os salicilatos à drogas narcóticas como a morfina e drogas sintéticas com propriedades narcóticas, como o tramadol e o demerol.

Dentre todos os analgésicos, o Ácido acetilsalicílico, mais precisamente a Aspirina, foi o que mais esteve presente na sociedade durante todo o século XX. Sua ação analgésica, anti-inflamatória e antitérmica fez com que tornasse um sucesso comercial desde o início de sua comercialização. No organismo humano, interfere na produção do hormônio prostaglandina, responsável pela dor e inflamação. A droga promove ainda a vasodilatação (aumenta o diâmetro dos vasos sanguíneos) e a sudorese (transpiração), abaixando a temperatura corporal. Também é um antiagregante plaquetário por ser inibidor da ciclooxygenase (enzima responsável pelo agrupamento das plaquetas, que promovem a coagulação do sangue).

Essa monografia visa elucidar e analisar o contexto histórico e aplicação da aspirina e seus impactos na sociedade.

## 2 A ASPIRINA E SEU CONTEXTO HISTÓRICO

A história da Aspirina começa com as primeiras descrições registradas dos benefícios terapêuticos dos extratos de casca de salgueiro e de outras fontes vegetais de salicilatos. As primeiras descrições foram feitas por Hipócrates, o pai da medicina moderna, em aproximadamente 400 a.C: ele recomendava mascar as folhas do salgueiro para amenizar as dores do de parto e o suco de álamo para doenças oculares (Mueller, Scheidt, 1994).

Posteriormente, relatórios sobre os efeitos analgésicos de folhas de salgueiro incluem os de Dioscórides, médico grego- romano e cirurgião militar do exército, que em 75 d.C, as recomendava para o tratamento de dores reumáticas. No século I d.C, Plínio, o Velho, e Galeno também foram um dos primeiros a descrever as propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias das cascas de salgueiro. Durante a Idade Média, há referências médicas e textos que detalham o valor medicinal de remédios populares feitos a partir das folhas, raízes e casca de salgueiro; da planta gáltéria, e da planta álamo, e outras fontes de salicilatos.

As plantas contendo salicilatos também eram usadas na América. Os nativos americanos utilizavam casca da árvore salgueiro como antipirético. Assim como os alemães da Pensilvânia, possivelmente a partir de conselhos de nativos Americanos, utilizavam, também, extratos contendo salicina (um natural composto salicilato) feita a partir de uma planta chamada “bolsa de pastor” para tratar febres causadas por disenteria. Em 1798, Longmore relatou que o chá contendo gáltéria foi usado frequentemente pelos canadenses, em Quebec, como antipirético.

Um personagem decisivo na história da aspirina foi o reverendo Edward Stone, de Chipping-Norton, em Oxfordshire, Inglaterra. Em torno de 1757, ele redescobriu as propriedades medicinais do salgueiro, a partir de estudo científico, bastante detalhado para a época, comprovando a eficácia da árvore. (Mueller, Scheidt, 1994).

As pesquisas de Stone originaram-se a partir da procura por uma planta que pudesse substituir a cinchona no tratamento de malária e outras doenças que causavam febre. A cinchona era uma planta nativa das florestas tropicas dos Andes, e a sua exportação estava cada vez mais

complicada por causa dos seus altos preços e das interrupções de abastecimento durante as guerras.

Stone baseou sua hipótese de que o salgueiro pudesse substituir a cinchona a partir das semelhanças entre as duas plantas, como o gosto amargo, por exemplo, e de duas visões que predominavam na época: a primeira era de que as curas para doenças podiam ser encontradas exatamente onde a doença ocorreu mais frequentemente; a segunda era de acordo com a então popular “doutrina de assinaturas”, em que remédios estariam escondidos na natureza, na forma de símbolos e mensagens divinas para a cura das enfermidades conforme o formato e a cor da planta.

Assim, observando que a ocorrência de febre era mais comum em áreas pantanosas, e que esses locais eram exatamente onde a árvore do salgueiro branco (*Salix alba vulgaris*) era abundante, e a partir de estudos que duraram seis anos com cinquenta pacientes que apresentavam sintomas inflamatórios e febre, Stone relatou as suas descobertas em uma carta para o Conde de Macclesfield, presidente da Royal Society, em 25 de abril de 1763; e evidenciou para comunidade científica da época as propriedades medicinais do salgueiro. O reverendo não só conferiu credibilidade científica para o uso da casca de salgueiro que antes era apenas mais um “remédio” popular para febres e doenças inflamatórias, como também deu o impulso para o passo seguinte, que seria o de isolar e purificar o princípio ativo da casca de salgueiro, para estudos posteriores e produção para uso clínico. (Mueller, Scheidt, 1994).

As primeiras tentativas de isolamento do princípio ativo a partir de uma fonte natural de salicilatos foram feitas por Fontanae e Brugnatelli enquanto estiveram trabalhando com casca de salgueiro na Itália entre 1826 e 1829; eles isolaram pequenas quantidades do composto glicosídeo salicina. Em Munique em 1828, Buchner também isolou a salicina. Leroux alcançou o mesmo feito em Paris em 1829 e demonstrou o seu efeito antipirético. Merck também isolou a salicina da casca de salgueiro, em Darmstadt em 1833.

Verificou-se que os Arbustos do gênero *Spiraea* continham salicilatos em quantidades maiores do que o salgueiro. A Salicina é encontrada nos salgueiros e nas árvores do gênero *Populus* e no espinheiro preto. O salicilato de metila ocorre em algumas espécies da família *Fagaceae*, café, alcaçuz, oliveiras, gaultéria, grammas e diversos arbustos; e pequenas quantidades

de salicilatos são encontradas na laranja, maçã, morango, cereja, ameixa, framboesa, uva, e em outras numerosas árvores e plantas.

Em 1831, Pagenstecher, um farmacêutico suíço, destilou o salicilaldeído a partir da *Spiraea ulmaria*, atualmente Filipêndula ulmaria. Em 1835, o químico suíço Lowig é o primeiro a produzir o ácido salicílico a partir do salicilaldeído (que ele chamou de "Spirsaure"; Spir é por causa do gênero *Spiraea*, esauire é, em alemão, a palavra "ácido").

Em 1838, Piria também isolou o ácido salicílico, a partir do glicosídeo salicina da casca de salgueiro. Em 1839, Dumas mostrou que os compostos Lowig e Piria eram idênticos; ambas substâncias eram ácidos salicílicos, porém uma foi isolada da salicina da casca do salgueiro, e outra do salicilaldeído da *spirea ulmaria*. Em 1843, o americano William Procter e o francês Auguste Cahours isolaram o salicilato de metila a partir de óleo de gaultéria (*Gaultheria procumbens* e *G. hispidula*), outro velho remédio popular.

O salicilato de metila, atualmente tem diversas aplicações em produtos de higiene e cosméticos (pasta de dente, xampu, perfume, sabão, detergente e etc.), além de ser utilizado como flavorizante na indústria alimentícia e também usado como princípio ativo para medicamentos de tratamento de dores reumáticas locais como "Gelol", "Salompas" e similares.

No ano de 1844, Cahours concebeu a terceira via da síntese do ácido salicílico a partir do salicilato de metila. Os avanços foram constantes no isolamento de salicilatos em compostos naturais, mas agora o desafio era a produção do ácido salicílico por meio de uma via sintética, para que pudesse haver uma produção em massa.

As pesquisas para a produção sintética ocorreram principalmente na Alemanha, devido à liderança alemã em conhecimento de química naquele momento. Gerland foi o primeiro a produzir ácido salicílico por meios sintéticos em 1852. Após, um químico francês, Charles Gerhardt, foi o primeiro a sintetizar o ácido acetilsalicílico, AAS, numa forma bruta, em 1853, porém o composto mostrou-se impuro e instável; e a descoberta de Gerhardt acabou sendo ignorada. O ácido acetilsalicílico foi sintetizado outras vezes em 1859, quando foi preparado por Von Gilm e novamente em 1869, quando o alemão Karl Kraut encontrou um melhor método sintético de fazer o AAS. Novamente, ambos foram ignorados. Em 1860, Kolbe e Lautemann, da Universidade de Marburgo, desenvolveu um método prático de preparação de ácido acetilsalicílico em grandes quantidades a partir do fenol. Kolbe, mais tarde, começou a trabalhar na Bayer Company.

Em 1874, Von Heyden, um aluno de Kolbe, faz a primeira produção em grande escala dedicada à salicilato sintético em Dresden. Isto permitiu a produção de grandes quantidades, possibilitando o uso comercial e reacendendo a pesquisa clínica a dar seguimento para as observações de Stone. Alguns dos primeiros usos comerciais de ácido salicílico foram como um antisséptico cirúrgico e para a preservação de alimentos, entre eles o leite, e a cerveja.

Em 1875, Buss relatou os efeitos antipiréticos do ácido salicílico sintético. Em 1876, dois relatórios clínicos separados feitos por Stricker e Riess, em Berlim; e por Maclagan, em Dundee. Ambos relatórios descreveram o sucesso do tratamento agudo febre reumática, febre tifóide, e diversos problemas inflamatórios com o uso de ácido salicílico e salicina, respectivamente. Em 1877, o francês See relatou semelhante sucesso no tratamento da artrite crônica e gota com salicilato de sódio. Em 1879, parte da eficácia da aspirina em gota foi explicada pelo relatório Campbell. Tal como com a sua ação antipirética, a utilização de salicilatos em doenças inflamatórias era novo para médicos, mas não era popularmente. Logo após a publicação do seu relatório, Maclagan recebeu uma carta de Dr Ensor, do Cabo da Boa Esperança, no qual ele observou que os hotentotes da África há muito tempo utilizavam a casca de salgueiro em tratamento de problemas reumáticos. Já em 1865, um livro de remédios caseiros tinha que David Mowry de Ohio recomendava um elixir que contendo casca amarela de álamo para o tratamento de reumatismo. Paralelamente, crescia a utilização de salicilato, salicilatos de sódio, o salicilato de fenil, e o metil salicilato, porém o uso destas substâncias foi marcado por vários casos de grave toxicidade gástrica.

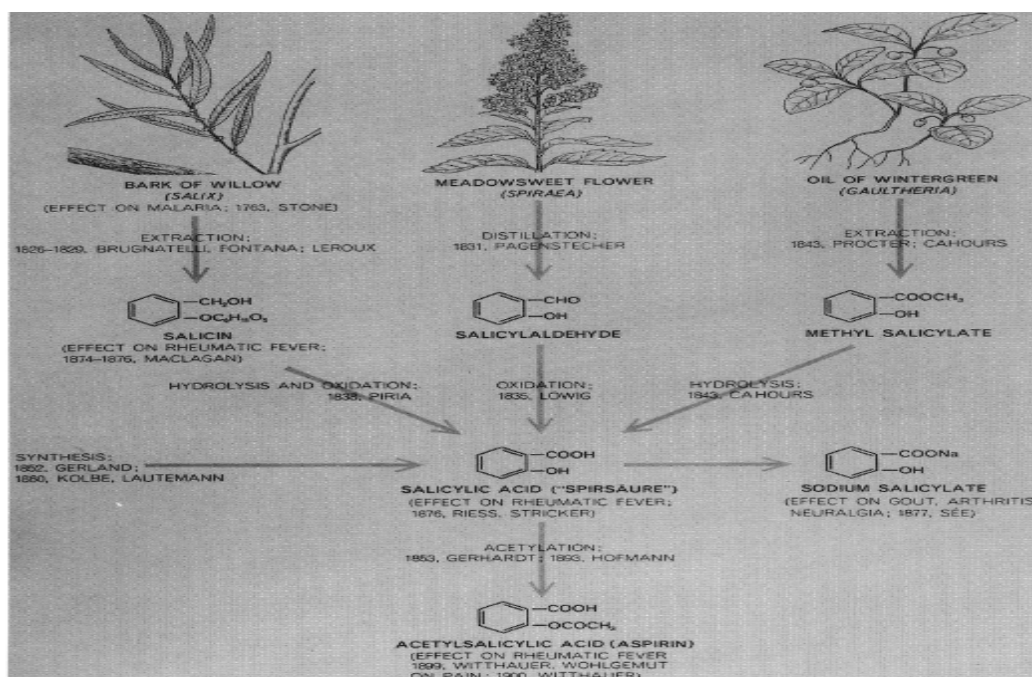
Até este momento, as descobertas do ácido acetilsalicílico ocorreram em laboratórios isolados porque a indústria farmacêutica ainda estava no início e não havia a relação estreita que se desenvolveria entre ciência, medicina e produção de medicamentos. Até que Friedrich Bayer e Johann Friedrich Wescott estabelecem um empreendimento conjunto conhecido como Friedrich Bayer & Company. Esta era só mais foi um das muitas empresas alemãs de produção de corante a partir do carvão que se criou na Alemanha, na esperança de explorar a descoberta de Perkin e Runge de sintetizar pigmento orgânico.

Quando Carl Duisberg assumiu o controle da Bayer, em 1890, criou um grupo farmacêutico dirigido pelo químico Arthur Eichengrün, bem como um grupo de droga teste de chumbo dirigido por Heinrich Dreser. Eichengrün optou por escolher uma versão menos tóxica do AAS. Em 1894, sob a tutela de Eichengrün, um jovem químico chamado Felix

Hoffman juntou ao grupo farmacêutico, ele estava encarregado de encontrar um novo amarelo anilina, porém Eichengrün o atribui a tarefa a modificar a estrutura do ácido salicílico de uma maneira que reduziria efetivamente os efeitos colaterais do AAS.

Existe a “lenda” que o pai de Hoffmann sofria de artrite crônica incapacitante e era intolerante ao ácido salicílico, ele teria implorado à seu filho para encontrar um remédio com menos efeitos colaterais. Hoffmann pesquisou a literatura de derivados de salicilato, encontrou as obras de Gerhardt e Kraut, e desenvolveu uma via sintética para melhoria do AAS entre 1893 e 1897. Em 10 de outubro de 1897, Hoffmann descreveu o novo processo sintético em seu caderno de laboratório. Ele conseguiu “acetilar” o grupo fenol e obter ácido acetilsalicílico em sua forma mais pura.

Essa história apareceu pela primeira vez num livro feito em 1934, pela própria Bayer para comemorar seus 50 anos de criação. Porém, estudos históricos indicam a confiabilidade da reivindicação de Eichengrün feita em 1949, de que a aspirina não teria sido criada sem a sua intervenção, tendo assim o mérito de ser creditado como um dos criadores da Aspirina (SNEADER, 2000).



Esquema das plantas precursoras do AAS

Fonte: Mueller, Scheidt, 1994

Logo os primeiros testes clínicos indicaram que o ácido acetilsalicílico nunca falhou em seu efeito sobre a dor, inflamação, febre e não produziu o lado desagradável dos efeitos. Hoffmann teria testado o agente redescoberto em si mesmo e, em seguida, em seu pai, o qual melhorou visivelmente. Eichengrün ficou entusiasmado com o AAS e passou para Dreser, que o rejeitou devido a uma crença errônea de que era cardiotóxico. A droga foi novamente arquivada. Dreser estava preocupado com o seu sucesso recente, um supressor de tosse da Bayer: a heroína. Em 1898, Eichengrün teria testado AAS em si mesmo, refutando a noção de cardiotoxicidade.

Inicialmente, o nome do novo medicamento seria de "A salicina-" ou "a-salicílico" (a sendo abreviatura do acetil adicionado). Dreser rejeita a idéia de Hoffmann e "batiza" a novo composto com o nome de "aspirina" (a para acetil, spir para *Spirsaure* ou o gênero *Spiraea*, e in porque era um sufixo popular em nomes de medicamentos na época), em janeiro de 1899.

A droga foi introduzida comercialmente cinco meses mais tarde, e o benefícios da droga levam-na para o topo da tabela de vendas em todo o mundo, ultrapassando rapidamente os outros salicilatos antes utilizados, que tinham maiores efeitos gastrotóxicos tal como o ácido salicílico, salicilato de sódio, e o fenil salicilato, assim como outros analgésicos/antipiréticos não-salicilatos, tais como fenacetina e fenazona.

Bayer dominou o mundo farmacêutico e foi o único distribuidor de aspirina no mundo. Nos Estados Unidos distribui por meio de sua subsidiária Bayer de New York até 1917. Porém, naquele ano, a patente expirou nos EUA, e a Monsanto Company de Saint Louis começou a fabricar a aspirina. Durante a I Guerra Mundial, a filial de Nova York da Companhia Bayer (e sua fábrica state-of-the-art em Rensselaer, Nova Iorque) caiu fora de controle alemão quando o Governo dos EUA apreendeu a empresa como sendo aliada dos inimigos estrangeiros e a colocou em leilão em 1918. Sterling Products (agora Sterling Drug Inc., uma divisão da Sterling-Winthrop), em seguida, uma pequena empresa de patente medicas, com base em West Virginia, comprou os direitos da Bayer US.

No entanto, em 1921, eles perderam o controle do nome "Aspirina" e do próprio composto no tribunal, ambos permanentemente entraram no domínio público nos Estados Unidos. O Supremo Tribunal americano decidiu que a Aspirina tinha sido tão amplamente anunciado que tinha se tornado um nome comum. Hoje em dia, cinco outras empresas dos EUA produzem a aspirina, além da Sterling.

Os Estados Unidos, o Reino Unido e a França são os únicos países em que outras empresas podem usar o nome "aspirina". Em outros lugares, a Bayer AG detém os direitos da marca para o nome de aspirina, sendo assim o único fabricante de "aspirina" em mais de 70 países, enquanto Sterling-Winthrop, Inc, é dono de similares direitos no Canadá; Nesses países, incluindo o Brasil, outros fabricantes podem comercializar o composto como ASA, entretanto, apenas com um nome de marca diferente de aspirina. (JACK, 1997).

Atualmente, 40.000 toneladas de aspirina são produzidas todos os anos em todo o mundo, e nos Estados Unidos sozinho, 50 milhões de pessoas tomam de 10 a 20 bilhões de comprimidos de aspirina regularmente, para a prevenção de doença cardiovascular.

### **3 O SIGNIFICADO DA ASPIRINA NA SOCIEDADE**

#### **3.1 A DOR**

A Organização científica International Association for Study of Pain (IASP), criada apenas para estudar e investigar as causas e o tratamento da dor, a define como "uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais" (KARKLIS; FERREIRA, 2006).

Porém a dor é muito mais do que isso: é algo complexo que necessita que o sistema nervoso module e controle o fenômeno doloroso. Por isso podemos sofrer lesão em algum órgão e não sentirmos a dor naquele momento, mas só posteriormente.

Outro fator importante é o emocional, que ocasiona o sofrimento durante a sensação de dor; caso não melhore, ocorre o chamado comportamento doloroso. Nessa situação, o foco de vida da pessoa passa a ser a dor (KARKLIS; FERREIRA, 2006).

A dor sempre foi um dos maiores problemas da humanidade. Mesmo sendo algo universal, a dor não é sentida de forma idêntica por todos os indivíduos, sendo influenciada pela cultura a qual o indivíduo pertence, independentemente de questões anatômicas e fisiológicas (KARKLIS; FERREIRA ,2006). A interpretação das dimensões da dor variou de acordo com cada sociedade e com o momento histórico em que esta se encontrava.

Desenhos e análises de fosséis pré-históricos que mostram procedimentos de trepanação (incisão no crânio) para a retirada de maus espíritos que causavam dor de cabeça, até os artigos científicos atuais estudando a causa e possíveis tratamentos da dor, demonstram que sempre foi uma preocupação tratar e amenizar este mal durante toda a existência do homem na terra e nas mais variadas regiões do mundo.

Na antiguidade, a dor e as doenças eram consideradas castigos divinos ou decorrentes da possessão por espíritos malignos, e por causa dessa visão, o tratamento, geralmente, era o isolamento do doente para sua purificação ou uso de perfurações cranianas para "liberar os espíritos" (KARKLIS; FERREIRA ,2006).

Para a cultura judaico-cristã, a experiência dolorosa era o produto de um castigo divino e, portanto, um sinal de pecado. Os egípcios acreditavam que a causa da dor estava na possessão de deuses ou espíritos, porém existem evidências de que os egípcios também buscaram outras explicações além das causas divinas para a origem das doenças.

Na Índia, a doença era considerada resultado de possessão por um demônio ou de algum pecado que o doente tivesse cometido em uma vida passada. Acreditavam também que a sensação de dor era transmitida a partir do coração através dos vasos sanguíneos (BAYER,2010).

Os primeiros tratamentos efetivos no combate à dor estariam na medicina Chinesa, na qual o imperador Shen Nung, em aproximadamente 2000 a.C. ,teria escrito um livro com mais de 365 ervas que poderiam ser usadas medicinalmente na cura de doenças, e no tratamento da dor, dentre estas ervas estariam inclusos a efedrina e o ginseng chinês. De acordo com a antiga cultura chinesa a dor era causada por um desequilíbrio entre o Yin e Yang, duas forças internas que regem o corpo e que representam o frio e o calor, o feminino e o masculino, a fragilidade e a força (KARKLIS; FERREIRA ,2006).



Fóssil primitivo com trepanação craniana

Fonte: Tubino P, Alves E. *História da Cirurgia*, 2009

### 3.2 A MUDANÇA NA VISÃO SOBRE A DOR

Os povos primitivos justificavam os mecanismos e o tratamento da dor em modelos pré-lógicos e na crença em espíritos, deuses e magia. A dor era atribuída a agressão á pessoa, à ação dos maus espíritos, à punição por erros cometidos ou à atuação de demônios, deuses e adversários. Cerca de 2 mil anos atrás a crença era de que a dor existiria externamente ao corpo e esta penetraria como força real no corpo humano. Os povos primitivos distinguiam a dor causada por meio externo (queimadura, feridas, fraturas, abscesso e etc.), daquelas causas internas (dor de cabeça, abdominais, torácicas, entre outras), as quais naquele tempo eram impossíveis de compreender. A grande variedade de tratamentos contra dor esteve relacionada a religião, incluindo o uso de plantas e rituais; ao passar do tempo, utilizou argumentos lógicos para justificar as dores fundamentando-se em evidências mais concretas, procurando objetivar os fenômenos com achados comparáveis e incorporando alguns conceitos da antiguidade.(NETO,2009)

A mudança na visão sobre a dor e a doença, iniciou na Grécia em que Hipócrates acreditava que fatores como o clima, o ambiente, a dieta e o trabalho poderiam provocar o desequilíbrio dos humores: sangue, flegma, bile amarela e bile negra, causando doenças. Era de responsabilidade do médico prestar assistência ao doente e utilizar produtos naturais e ópio para alívio da dor. Galeno, o pai da medicina, fez mais de 500 escritos que tiveram grande importância para concepção da dor que relacionaram a medicina, à fisiologia e a anatomia, e descobriu que o cérebro se conectava ao corpo através dos nervos (KARKKLIS; FERREIRA ,2006).

Posteriormente, com a chegada do Renascimento no século XV, a prática médica evoluiu ao adquirir conhecimentos clássicos da Grécia e com a contribuição do conhecimento islâmico na medicina. Nessa época, o médico Paracelso introduziu novas substâncias químicas para o tratamento da dor, em oposição aos compostos botânicos de Galeno. Entre essas novas substâncias de controle da dor de Paracelso estavam o éter, utilizado durante anos como anestésico. Porém, apenas no século XIX, a medicina iniciou a aplicar os conhecimentos de Paracelso. (KARKKLIS; FERREIRA ,2006).

Também no período renascentista, foram reconhecidas as propriedades do ópio para alívio da dor. Thomas Sydenham combinou ópio com álcool para formar o *Laudanum*, que foi usado para controle da dor até o século XIX Durante o século XVI, o cirurgião francês Ambrose Paré relatou que, ao ser feita uma compressão firme acima do local operado, o sangramento era facilmente controlado, e a dor diminuída Este método foi aperfeiçoado em 1784 por James Moore com a “técnica de pressão sobre os nervos”. Entretanto, em 1898, Heinrich Braun introduziu o uso de cocaína como anestésico (Karklis, Ferreira ,2006)

No século XIX, a síntese do ácido acetilsalicílico representou um enorme avanço na tentativa de controle da dor, pois era remédio de fácil utilização e de poucos efeitos colaterais, o que popularizou o acesso ao analgésico. (Bayer,2010)

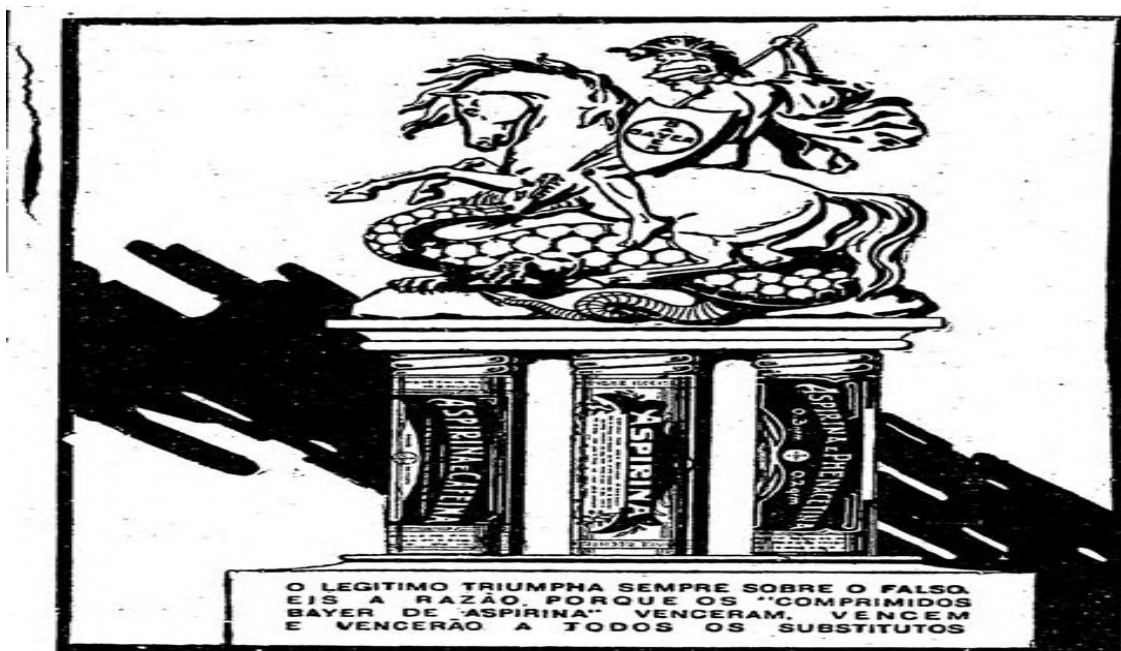
### 3.3. A ASPIRINA E A PUBLICIDADE

Durante seus mais de cem anos de comercialização, a aspirina sempre foi um sucesso de vendas. Já em 1929, a Bayer atinge a marca de venda de 100 toneladas de Aspirina apenas na América do Sul, sendo comercializados 300 milhões de comprimidos. (Mismetti,2012)

A Publicidade teve grande importância para popularizar a marca Aspirina, logo após o primeiro teste clínico. A empresa Bayer enviou um livreto de duzentas páginas sobre o medicamento para 30.000 médicos europeus, mostrando as vantagens da nova droga: foi a primeira vez na história que usaram essa tática de marketing conhecida como mala-direta .(MUELLER; SCHEIDT,1994)

A publicidade também teve importância quando, em fevereiro de 1917, com a perda de sua patente americana sobre a aspirina, abriu-se um lucrativo mercado farmacêutico a muitos fabricantes que passaram a fabricar o ácido acetilsalicílico. A Bayer contra-atacou com abundante publicidade, que ressaltava a pureza da marca, e por isso mesmo com várias empresas produzindo o ácido acetilsalicílico, a Bayer continuou sendo campeã de vendas; por isso, mais tarde a Bayer também perdeu o nome “aspirina” em países, como Estados Unidos, Reino Unido e França .(MUELLER; SCHEIDT,1994)

No Brasil, a Bayer ajudou na formação da publicidade brasileira de medicamentos, com campanhas publicitárias arrojadas para a época. Inicialmente as campanhas da Bayer tinham um estilo germânico, pouco persuasivo. Mais tarde, as campanhas passaram a ser mais descontraídas, pois adotaram aspectos da cultura popular brasileira, com a presença de personagens típicos. (JESUS, 2011)



**Preço do tubo com 20 comprimidos:  
Aspirina 2\$500, Aspirina-Caféina e Aspirina-Phenacetina 3\$000**

Propaganda da Aspirina que utiliza a imagem de São Jorge, promovendo a ‘legitimidade’ da Aspirina da Bayer sobre os “substitutos”

Fonte: SCHOLZ,2010

O filme brasileiro de 2005, do diretor Marcelo Gomes, "Cinema, Aspirinas e Urubus", mostra um alemão vendendo Aspirinas, procurando persuadir os moradores de pequenas cidades, por meio da projeção de documentários e filmes sobre o medicamento. Essa estratégia de propaganda da Bayer foi usada mesmo em vários países para expandir a comercialização da aspirina no interior do Brasil, auxiliando a Aspirina conseguir expandir a sua marca em todo o mundo.



Cena do filme “Cinema, Aspirina e Urubus”

Fonte: Blog Cinecool, 2012

### 3.4. O CONSUMO DA ASPIRINA DURANTE OS ANOS

Em 1904, a forma de pó original de aspirina foi substituída com um comprimido selado para permitir dosagem exata e evitar adulteração. A droga rapidamente se tornou parte da dia-a-dia e de grande parte do mundo, sendo mencionado em livros de diversos autores como Thomas Mann, Graham Greene, Edgar Wallace, Kafka, Ortega y Gasset, e Giovanni Guareschi.(MUELLER; SCHEIDT,1994)

Porém mesmo a Aspirina sendo vendida em comprimidos, segundo Starko (2009), “a aspirina pode ter ajudado a causar a morte de pessoas durante a epidemia de gripe espanhola”. Em torno de 1918, não havia estudos sobre doses seguras de aspirina, as embalagens de aspirina eram produzidas sem avisos sobre intoxicação e poucas instruções de uso existiam. Os próprios médicos tinham o costume de aumentar as doses de medicamentos até que o paciente começasse a apresentar sinais de intoxicação. Além disso, os sintomas de overdose de aspirina poderiam ser difíceis de distinguir dos próprios sintomas da gripe, especialmente entre aqueles que morreram logo após ficarem doentes.

Na mesma época, pelo menos um patologista, que trabalhava para o Serviço de Saúde Pública, desconfiou de pulmões examinados durante as autópsias das primeiras mortes: os mesmos estavam pouco danificados para que o óbito fosse atribuído à pneumonia viral, e as grandes quantidades de líquido sangrento e aquoso nos pulmões deveria ter alguma outra causa.

Esta causa que poderia ser a overdose de AAS (STARKO,2009). Porém, por causa do caos causado pela grande epidemia de gripe espanhola que matou mais de 50 milhões de pessoas em todo mundo, não existem relatórios de autópsia ou outros documentos capazes de comprovar a “culpa” da aspirina (STARKO,2009).

No ano de 1950, o Guinness Book of Records, apresenta a Aspirina como o analgésico mais vendido do mundo. Mesmo após cem anos de consolidação no mercado, a aspirina ainda é o principal produto da empresa Bayer, porém já não é o analgésico mais vendido sendo superado por outros analgésicos aqui no Brasil, como a Dipirona Sódica e a neosaldina. (MISMETTI,2012) Em 1969 a bordo da caixa de primeiros socorros da nave Apollo, que levou os primeiros astronautas norte-americanos para Lua continha aspirina.

AAS, um dos primeiros medicamentos para entrar em uso comum, é provavelmente a droga mais utilizada no mundo. Cerca de 35.000 toneladas são produzidos e consumidos a cada ano, o suficiente para fazer mais de 100 bilhões de comprimidos de aspirina padrão. Estima-se que mais de um trilhão de comprimidos de aspirina foram consumidos nos últimos 100 anos. A cada ano mais de 60 bilhões de comprimidos de aspirina são tomadas a nível mundial com os americanos consomem 34 bilhões de os comprimidos. Atualmente, a aspirina é mais frequentemente recomendada para a prevenção de doenças cardiovasculares. Segundo o Centro de Controle de Doenças, mais de 50 milhões de americanos tomam aspirina para a prevenção de doenças do coração. Isso representa cerca de 350 milhões de dólares em vendas anuais. Estima-se que nos próximos 10 anos, os médicos recomendam que um adicional de 10 milhões de americanos devem começar a tomar aspirina diariamente.(WASSUNG,2012)

A Aspirina é um dos medicamentos mais estudados no mundo, com mais de três mil artigos científicos publicados, e provavelmente, o medicamento mais vendido na história. Grande parte da população mundial já tomou a aspirina alguma vez na vida, realizada pela Revista “Newsweek”, os americanos elegeram o medicamento como uma das cinco principais invenções do século, ficando atrás apenas da televisão, do telefone e do automóvel (BAYER,2010).

## 4 AS NOVAS APLICAÇÕES DA ASPIRINA

### 4.1 MECANISMOS DE AÇÃO

Em 1966, o New York Times chamou de aspirina de "droga maravilhosa que ninguém entende", pois mesmo após de mais de meio século da sua comercialização, sendo mundialmente aceito como um analgésico e antipirético eficaz, antes de 1971 o funcionamento deste medicamento ainda era uma incógnita para a ciência. (Mueller, Scheidt, 1994).

Em 1971, esta incógnita foi elucidada quando John Vane, farmacologista britânico, descobre que a Aspirina inibia a liberação das prostaglandinas (PG) e assim interferia no processo inflamatório e na dor. Atualmente, sabe-se que o AAS inibe a produção da enzima ciclooxigenase (COX).

Existe 2 isoformas de ciclooxigenase já identificados: a Cox-1 e a Cox-2. O alvo da Aspirina é principalmente a Cox-1 e seu efeito é decorrente da acetilação do grupo hidroxila do resíduo de serina na posição 529 da cadeia polipeptídica da Cox, causando uma inibição irreversível desta enzima. A enzima Cox-1 está envolvida na síntese de prostanóides, catalisando a transformação do ácido araquidônico em prostaglandina  $G_2$  ( $PGG_2$ ). Por ação de uma enzima peroxidase, a  $PGG_2$  é convertida em prostaglandina  $H_2$  ( $PGH_2$ ), que é a precursora das várias formas de prostaglandinas e tromboxano.

Logo após, ocorre nos diferentes tecidos e, dependendo do tipo de célula envolvida, a  $PGH_2$  pode originar  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGI_2$  (ou prostaciclina) e tromboxano ( $TXA_2$ ). A  $PGF_{2a}$  é sintetizada a partir da  $PGE_2$ , aumenta a vasoconstrição, a broncoconstrição e a contração da musculatura lisa, enquanto que as prostaglandinas  $PGD_2$  e  $PGE_2$  induzem a vasodilatação e estimulam os nociceptores (receptor sensorial responsável pela sensação de dor). A prostaciclina é produzida pelas células endoteliais e sua função é inibir a agregação plaquetária e causar

vasodilatação arterial. Já o TXA<sub>2</sub>, tem o efeito contrario, é predominantemente produzido pelas plaquetas e tem importante efeito vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária. A prostaciclina e o TXA<sub>2</sub> têm, portanto, ações opostas e um importante efeito na regulação do tônus vascular e da agregação plaquetária.

A aspirina (ácido acetilsalicílico) reduz a ativação plaquetária por meio da acetilação irreversível da COX-1, e, portanto, reduz a produção de TXA<sub>2</sub> pelas plaquetas. A inibição da COX-1 é rápida, saturável em baixas doses, irreversível e permanente por toda a vida da plaqueta, pois a plaqueta não apresenta maquinário biossintético para sintetizar novas proteínas. (REMIÃO,2006)

Após dose única de 325 mg de aspirina, a atividade da COX-1 plaquetária se recupera em aproximadamente 10% por dia devido à nova formação plaquetária. A aspirina também apresenta efeitos antitrombóticos dose-dependente sobre a função plaquetária e a coagulação sanguínea que não estão relacionados à sua habilidade de inibir a COX-1 plaquetária.(GABRIEL,2007)

Nas plaquetas, o uso de doses tão baixas quanto 30 mg/dia de aspirina resulta em inibição quase que completa da síntese de TXA<sub>2</sub>. Isso ocorre antes mesmo que a droga atinja a circulação sistêmica, provavelmente pelo efeito de acetilação da Cox-1 plaquetária na circulação portal. Como a inibição da Cox-1 é irreversível, o efeito da aspirina permanece por 8 a 10 dias, que é o tempo de meia-vida plaquetária. Após a interrupção do tratamento com a aspirina, a atividade da Cox recupera-se lentamente, conforme o aparecimento de novas plaquetas na circulação sanguínea. Isto explica o paradoxo de como uma medicação com meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos pode ter um efeito antitrombótico prolongado mesmo quando administrada somente uma vez ao dia. Da mesma forma, como a inibição da Cox é permanente, a administração de repetidas doses de aspirina tem um efeito cumulativo e, após 7 a 10 dias de uso, observa-se uma supressão completa da síntese de TXA<sub>2</sub> plaquetária.

Além do efeito antitrombótico e anti-inflamatório, estudos experimentais têm demonstrado que a aspirina pode ter propriedades antioxidantes, reduzindo a produção de superóxido pelas células endoteliais induzida pela angiotensina II e causando relaxamento vascular e diminuição da pressão arterial. Da mesma forma, em modelos experimentais, o uso de

aspirina reduziu a excreção urinária de albumina e a hipertrofia ventricular induzidas pela angiotensina II, através da inibição do fator pró-inflamatório NF-kB .

O Efeito analgésico se dá por uma ação periférica obstruindo a geração do impulso da dor; e através de uma ação central, possivelmente no hipotálamo. A ação periférica pode predominar e envolve provavelmente a inibição da síntese das prostaglandinas e possivelmente a inibição da síntese e ações de outras substâncias que sensibilizam os receptores da dor aos estímulos mecânicos ou químicos.

Os mecanismos exatos do efeito anti-inflamatório não foram ainda determinados. Porém sabe-se que a Aspirina age periféricamente no tecido inflamado, inibindo a síntese das prostaglandinas e possivelmente inibindo a síntese e ações de outros mediadores da resposta inflamatória. A inibição da migração dos leucócitos, a inibição da liberação e ações de enzimas lisossômicas, e as ações em outros processos celulares e imunológicos nos tecidos do mesênquima e conectivos podem estar também envolvidas.

O Efeito antipirético da Aspirina é produzido agindo centralmente no hipotálamo, em nível do centro regulador do calor; produzindo vasodilatação periférica, tendo como resultado um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, da sudorese, e perda de calor. A ação central pode envolver a inibição da síntese de prostaglandinas a nível do hipotálamo.

A COX-1 produz prostaglandinas envolvidas principalmente em processos fisiológicos, tais como a proteção da mucosa gástrica e fisiologicamente necessária à agregação de plaquetas. A inibição da COX-1 pode ser alcançada com doses baixas de Aspirina administrada uma vez ao dia, em contraste com a COX-2, que requer doses mais elevadas de aspirina para a inibição, aspirina acetila uma molécula de serina na posição 516. Embora a aspirina não deva ser recomendada como droga de primeira escolha para o tratamento de processos inflamatórios crônicos, como o reumatismo e artrite, devido a sua potente ação inibitória sobre a COX-1, constitui importante alternativa para o tratamento profilático de doenças de elevado risco tromboembólico, como o infarto do miocárdio, beneficiando-se, nestes casos, do mecanismo anti-COX-1 pela prevenção da agregação plaquetária.

Sabe-se agora conta de que as plaquetas desempenham um papel importante na vários processos diversos que vão além de apenas hemostasia e trombose, tais como a promoção inflamatória e resposta imune, mantendo a integridade vascular. Ao desvendar o papel desempenhado pela prostaglandinas foi muito importante para que pudesse compreender como que a aspirina exerce seus inúmeros efeitos terapêuticos.

#### 4.2 AAS E OS PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

A aspirina pode também influenciar a hemostasia e as doenças cardiovasculares por mecanismos independentes da produção de PG. Embora pouco claramente definido, os efeitos da aspirina não mediados por PG na hemostasia são postulados a ser dose dependente e não relacionados à atividade da COX-1. Estes efeitos incluem antagonismo da vitamina K, redução da produção plaquetária de trombina, e acetilação de um ou mais fatores de coagulação. A aspirina pode também prejudicar a função plaquetária ao inibir a ativação plaquetária mediada pelos neutrófilos. Além disso, a aspirina pode potencialmente alterar a patogênese da doença cardiovascular ao proteger as lipoproteínas de baixa densidade da modificação oxidativa, ao melhorar a disfunção endotelial em pacientes com aterosclerose e ao atenuar a resposta inflamatória por agir como um antioxidante.

Com base em observações que cercam o efeito inibitório da aspirina nas plaquetas, o primeiro ensaio clínico randomizado em grande escala tinha como objetivo avaliar seu benefício cardiovascular na prevenção secundária (doença em estágio de latência). O *Canadian Cooperative Study Group* (CCSG) fez um ensaio randomizado 585 pacientes com AVC para receber aspirina ou sulfípirazona, sozinho ou em combinação, durante 26 meses. Os autores descobriram que a aspirina reduziu o risco de acidente vascular cerebral ou morte em 31%, mas os benefícios foram dependente sexo, e a conclusão deste estudo de prevenção secundária inicial era de que aspirina foi de fato uma droga eficaz para homens com ameaça de derrame. (Candelise et. Al., 1984)

A aspirina é muito eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares, com valores de redução entre 25 e 53%, mas os seus principais efeitos adversos, hemorragia gastrointestinal e cerebral, embora em reduzido número, podem em alguns casos, pesar mais do que o benefício.

O uso aspirina na prevenção primária é recomendado dependendo da avaliação do risco cardiovascular, se o paciente é de alto risco (com múltiplos fatores de risco, resultando num risco a 10 anos >10 %, com um só fator de risco, mas muito elevado, com Diabetes tipo 2 ou Diabetes tipo 1 com microalbuminúria e com história familiar de doença cardiovascular precoce ou de risco elevado) é recomendado utilizar a dose de 100 mg / dia, visto esta dose ser aquela em que parece existir uma melhor relação risco-benefício. Nos indivíduos de alto risco a sua utilização na prevenção de eventos cardiovasculares é vantajosa sendo o benefício superior ao dos seus efeitos adversos, fazendo com que seja considerado neste tipo de doentes, uma recomendação de grau 1 pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Porém estudos apontam que o efeito da Aspirina não é o mesmo conforme o sexo.

Uma metanálise de 6 ensaios clínicos efetuados entre 1998 e 2005, publicada recentemente e em que foram incluídos 95.456 doentes dos quais 53% eram mulheres, utilizando aspirina nas doses de 75 a 500 mg, demonstrou ser benéfico o seu uso na prevenção primária de eventos cardiovasculares em ambos os sexos, indicando a redução do risco de AVC isquémicos nas mulheres e de menos enfartes do Miocárdio (EAM) nos homens. Nas mulheres sem antecedentes de doença cardiovascular, a aspirina esteve associada a uma redução de 12% nos EAM e de 24% nos AVC isquémicos; nos homens, esses valores foram respectivamente de 32% e de 14%. O tratamento não teve significado estatístico na redução dos EAM nas mulheres, nem na redução do AVC nos homens. (MATOS,2010)

Nesta metanálise, a terapêutica com aspirina, em prevenção primária, esteve associada a uma redução significativa do AVC nas mulheres, mas sem efeito no EAM e na morte cardiovascular, e a uma redução significativa do EAM nos homens, mas sem efeito no AVC e na morte cardiovascular.

O estudo da *Womens Health Study*, que estudou uma população de mulheres sem doença cardiovascular durante 10 anos, a fazer aspirina na dose de 100mg dia e que demonstrou

um benefício nítido (26%) na redução do AVC isquémico. Esse efeito foi ainda mais evidente nas mulheres com mais de 65 anos, pois houve igualmente uma redução de EAM. Esta população (> 65 anos) representou 10 % do número total de doente estudados, mas em que ocorreu um terço dos eventos cardiovasculares.(Harvard Heart Letter, 2005)

Apesar de muitos estudos comprovarem o benefício da aspirina em prevenção primária, especialmente em indivíduos de alto risco, a sua utilização é ainda relativamente baixa, pois ainda existe a incerteza da relação risco/benefício da Aspirina.

O Estudo de Kaufman (2000) aponta que maioria dos estudos que apontam a eficácia da Aspirina não utilizou a aspirina isolada, portanto o cálcio e o magnésio presentes na aspirina tamponada pode ter sido responsável por alguns dos efeitos benéficos, pois o suplemento de magnésio e vitamina E tem sido mostrado ser mais eficaz do que a aspirina na redução das taxas de ataque cardíaco, bem como as taxas de mortalidade total.

A dose de 100 mg /dia de Aspirina é a que aparentemente mostra ter melhor risco benefício, exceto nas situações agudas, em que a dose deve ser elevada para 300 mg. Já em prevenção secundária os estudos existentes não revelam distinção dos benefícios entre homens e mulheres e o uso de aspirina reduz o risco de eventos vasculares entre 25% a 53%, consoante se trate de doentes com EAM ou submetidos a angioplastia, e o risco de AVC isquémico em 26%. Assim, em prevenção secundária o benefício da utilização da aspirina parece, só por si, reduzir o risco absoluto individual de AVC isquémico em cerca de um quarto.

Nos doentes que tomavam Aspirina, mas que seu uso foi descontinuado, o risco de evento cerebral isquémico imediato (8 a 30 dias) triplicou. Assim, nos doentes com hemorragia de baixo grau ou com necessidade de procedimento cirúrgico menor entre, os quais se inclui a cirurgia a cataratas e a cirurgia dermatológica, deve ser ponderado o risco da suspensão da aspirina.

Nos doentes com risco de desenvolverem complicações gastrointestinais, como úlcera e hemorragia, há indicação para a irradicação da bactéria *H. Pilory*, pois a presença desta bactéria no intestino aumenta em quatro vezes o risco de hemorragia.

A associação de antibióticos inibidores de bomba de prótons à aspirina é o tratamento mais recomendado para os doentes com risco, e sob o ponto de vista da prevenção de hemorragia gastrointestinal não necessitando a utilização de outros antiagregantes.

O clopidrogel (antiagregante plaquetário) tem uma pequena vantagem em relação à Aspirina na diminuição do risco combinado de enfarte do miocárdio, morte de causa vascular ou acidente vascular cerebral em doentes com elevado risco e com doença vascular conhecida. Contudo o custo elevado do clopidrogel em comparação com a aspirina constitui uma desvantagem ao seu uso generalizado. Sendo o clopidrogel usado apenas se o paciente for intolerante ao uso da Aspirina.

O dipiridamol (antitrombótico) usado em associação com a aspirina tem igualmente efeitos benéficos na prevenção do AVC isquémico; contudo, as cefaleias são uma causa de menor adesão e, em doentes com angina estável, nas doses habituais, pode exacerbar a isquemia induzida pelo exercício não devendo ser utilizado nesta população.

Apesar da utilização da antiagregação plaquetária ser igualmente benéfica nos doentes com enfarte do miocárdio ou com AVC, a percentagem de doentes que faz este tipo de medicação no pós AVC varia, consoante os estudos, entre 77 e 84%, enquanto que para o EAM esses valores são entre 83 e 92%.(Cheng E.,2006)

Concluindo, sob o ponto de vista da prevenção do AVC isquémico, a aspirina na dose de 100 mg/dia já é usada:na prevenção primária nos doentes com risco elevado e nas mulheres com mais de 65 anos em prevenção secundária após acidente cardiovascular (EAM ou AVC); em associação com inibidores da bomba de prótons nos doentes com risco elevado de complicações gastrointestinais; não devendo ser descontinuado o seu uso por risco de perda do benefício

As maiorias dos estudos que apontam a eficácia da Aspirina não utilizaram a aspirina isolada, portanto alguns estudos apontam a hipótese de que o cálcio e o magnésio presentes na aspirina tamponada pode ter sido responsável por alguns dos efeitos benéficos. O

suplemento de magnésio e vitamina E têm sido mostrado ser mais eficaz do que a aspirina na redução das taxas de ataque cardíaco, bem como as taxas de mortalidade total.

#### 4.3 AAS EM PACIENTES COM DIABETES MELITUS

Pacientes portadores de Diabetes Melitus têm tendência a aumentar a produção de tromboxane, uma substância que favorece a aglomeração das plaquetas sanguíneas. Devido, em parte, a este efeito, as pessoas com diabetes são duas a quatro vezes mais propensas a morrer das complicações de doenças cardiovasculares. Por isso, recomenda que se tome uma dose pequena de aspirina para reduzir as possibilidades de doenças cardiovasculares nos adultos diabéticos.

Duas grandes meta-análises de estudos de prevenção secundária tem concluído que AAS protege os pacientes com alto risco de eventos, entre eles diabéticos. Uma dessas metaanálises avaliou mais de 287 estudos de prevenção secundária envolvendo 212.000 pacientes com doença vascular aguda ou outras condições que aumentam o risco de oclusão vascular. (Antiplatelet Trialists' Collaboration,2002)

Embora a incidência de eventos cardiovasculares seja maior em pacientes com diabetes melitus, o benefício da terapia antiplaquetária em diabéticos e não diabéticos foi comparável: 42 eventos vasculares foram prevenidos para cada 1.000 pacientes diabéticos e 35 eventos para cada 1.000 não diabéticos. Há uma tendência a uma maior proteção com doses entre 75 e 162 mg/dia (Antiplatelet Trialists' Collaboration,1994)

#### 4.4 AAS E O MAL DE ALZHEIMER

Os participantes do Cardiovascular Health Cognition Study que incluiu 3.229 indivíduos com 65 anos ou mais, livres de demência no início do estudo, com informações sobre o uso de medicamentos, a relação AINEs - mal de Alzheimer em função da idade, presença de pelo menos um alelo  $\epsilon 4$  em APOE( fator de risco para a doença de Alzheimer), raça e capacidade de cada AINEs individualmente relatado para reduzir a produção da variante do péptido beta-amilóide A $\beta$ 42 mostraram redução do risco de Alzheimer em usuários de Aspirina, mas esta

associação só foi encontrado em pessoas com um alelo  $\epsilon 4$  da APOE, e não havia nenhuma vantagem para  $A\beta 42$ . (Szekely,2008)

A associação de fatores de risco vascular com um aumento do risco de mal de Alzheimer tem alimentado o conceito de "demência mista", assim como a apreciação de infartos cerebrais concomitantes a doença de Alzheimer (DA) em muitos pacientes com um diagnóstico clínico de DA. Além disso, estudos neurorradiológicos têm demonstrado que as lesões da massa branca na ressonância magnética são comuns em pacientes com Alzheimer. Inspirada por este conceito demência mista existe a hipótese que reduzindo o risco de eventos vasculares, por exemplo, pelo tratamento com aspirina, podem retardar o aparecimento da demência e retardar sua progressão.

No entanto, estudo que revisou dados de varias pesquisas sobre a relação do uso de Aspirina e mal de Alzheimer concluiu que não há evidência do efeito protetor da aspirina na demência vascular, e ensaios clínicos randomizados publicados recentemente revelaram nenhum efeito da Aspirina sobre a cognição. O Estudo resaltou que o número de participantes nos ensaios era pequena, porém resultados sugerem que o uso de aspirina nos pacientes com mal de Alzheimer pode representar um aumento no risco de hemorragia intracerebral, por isso pacientes com Doença de Alzheimer não deveriam tomar Aspirina.(THOSEN,2010)

#### 4.5 AAS E O CÂNCER

O estudo de Elwood et. al. concluiu que existem evidências de que a Aspirina possui mecanismos relevantes para afetar a carcinogênese, mas o valor da aspirina na profilaxia do câncer não pode ser ainda confirmada pelos atuais ensaios clínicos. Mais evidências de todas as fontes possíveis, portanto, é necessário antes de o papel da aspirina na prática clínica pode ser mais claramente definidos.

Aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroideais (AINE) podem exercer seu efeito protetor contra o câncer, reduzindo a inflamação, inibindo a ciclooxigenase2, a inibição da metástase do câncer, e induzindo a apoptose de células cancerígenas. Aspirina é propensa a gerar

efeitos indesejáveis, principalmente, a ocorrência de hemorragias. O desenvolvimento de uma forma mais segura de aspirina, ou uma combinação de drogas, deve ser urgentemente realizado para melhorar o risco-benefício. Neste contexto, a relevância de infecção com a bactéria *H. pylori* está sendo mais investigada. A relação de risco benefícios da aspirina para profilaxia do câncer também devem ser avaliados em conjunto com os seus benefícios bem estabelecido na doença cardiovascular.

Assim, dados referentes a milhares de pacientes que fizeram uso diariamente de Aspirina, inicialmente como tratamento preventivo de doenças cardiovasculares, foram avaliados com a intenção de se determinar a incidência de doenças malignas e a taxa de mortalidade por câncer. Algumas das conclusões dessa meta análises: O uso de aspirina foi associado a uma redução relativa de 20% no risco de morte por câncer; A redução no risco de morte ocorre principalmente após 5 anos de tratamento; Para alguns tumores o benefício só foi perceptível após um tempo de seguimento superior a 10 anos; O benefício ocorre somente para alguns tumores, particularmente adenocarcinomas; O benefício não parece aumentar com doses de aspirina superior a 75 mg; A redução na morte por câncer propicia uma leve redução na mortalidade global.

#### 4.6 AAS E O SEUS RISCOS

Sempre que a aspirina é tomada que faz ocorra um pequeno sangramento no intestino, pois a aspirina inibe a agregação plaquetária. Estas plaquetas são responsáveis pela coagulação do sangue, que é uma parte importante do processo de cura do corpo natural. Por isso, os pacientes que ira qualquer tipo de procedimento cirúrgico são avisados para não tomar aspirina durante vários dias antes de sua cirurgia por causa do grande aumento do risco de sangramento. (WASSUNG, 2012)

Pesquisas recentes também demonstraram que quando os AINE são combinados antidepressivos de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), os mais utilizados no mundo, que aumentou drasticamente o risco de sangramento.

Uso de aspirina durante as duas últimas semanas de gravidez pode causar problemas de sangramento no feto antes ou durante o parto ou no recém-nascido. Além disso, o uso

demasiado de aspirina durante os últimos três meses de gravidez pode aumentar a duração da gravidez, prolongar o trabalho de parto, causar outros problemas durante o parto, ou causar hemorragia grave na mãe, antes, durante ou depois do parto. (FDA,2012)

A contraindicação da Aspirina em casos de dengue ou qualquer doença que cause a redução do número de plaquetas ocorre pelo fato da aspirina inibir a função plaquetária, logo, estes pacientes já possuem poucas plaquetas e apresentam maior risco de sangramento, portanto não podendo tomar um medicamento que prejudique a função destas.

O AAS também não deve ser tomado por pessoas com catapora (varicela) e gripe, principalmente por crianças e adolescentes, pois pesquisas indicam que nestas condições a aspirina aumenta o risco do aparecimento da síndrome de Reye, uma doença grave que causa edema cerebral e insuficiência hepática (PORTA, 2011).

Além disso, o uso regular do AAS pode acarretar efeitos colaterais como danos ao intestino e fígado, aumentar o risco de hemorragia, além de O uso regular de analgésicos não-estroidais, incluindo o AAS, aumenta o risco de perda de audição em homens e o impacto é maior em indivíduos mais jovens. (CUHRANet al., 2011) e o uso regular de AAS também está associado ao aumento risco de acidente neovascular de degeneração macular (que pode causar cegueira), independente de uma histórico de doença cardiovascular e de fumo(LIEW et al, 2013).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde antes de Cristo, as plantas contendo salicilatos já ajudavam no alívio da dor, porém com a criação do ácido acetilsalicílico (Aspirina) foi criado um medicamento revolucionário, exerceu papel de grande importância no século XX por causa de sua ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica com quase nenhum efeito colateral, ajudando na melhora da qualidade de vida de muitas pessoas por mais 100 anos.

Atualmente, o ácido acetilsalicílico não tem a mesma importância como analgésico como tinha algumas décadas atrás, porém ainda vem sendo muito estudada por causa de suas novas aplicações em problemas cardiovasculares (angina, infarto do miocárdio, trombose, artrite gotosa etc) na qual este medicamento já é recomendado, e outras aplicações como no tratamento do câncer e outras doenças. Porém até mesmo em problemas cardiovasculares onde o ácido acetilsalicílico é prescrito por médicos, ainda há estudos que indicam que a aspirina não devia ser recomendada para estes pacientes por causa de seus benefícios relativamente baixos se comparado a seus riscos., pois ao tomar o ácido acetilsalicílico é gerado no organismo diversas reações benéficas e malélicas que ainda não foram decifrados pelos cientistas.

## 6 REFERÊNCIAS

ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. **British Medical Journal** 1994, v.308 p.81-106

ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **British Medical Journal** 2002; v324:p.71-86

ALGRA, Annemijn M; ROTHWELL, Peter M. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. **The Lancet: Oncology**, Oxford, p.1-10, 21 mar. 2012. Disponível em: <[www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)>. Acesso em: 09 jun. 2012.

BAYER HEALTHCARE(Org.). Curiosidades. 2010 Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/espaco-aspirina/curiosidades/curiosidades.php>>. Acesso em: 08 jul. 2012.

BAYER HEALTHCARE(Org.). História da Dor. 2010 Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/aspirina-saude/historia-dor/historia-dor.php>> Acesso em: 08 jul. 2012

CHENG E. et al. Comparison of Secondary Prevention Care after Myocardial Infarction and Stroke. **Cerebrovascular Diseases** 2006; v 21:p.235-241

CHO, Eunyoung et al. Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. **Archives International Medical.**, Boston, v. 171, n. 16, p.1487-1493, 12 jul. 2011. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/>>. Acesso em: 07 fev. 2012.

CURHAN,S. G. et al. Analgesic Use and the Risk of Hearing Loss in Men. **American Journal Medicine.** Mar.2010; v.123 p.231-237

ELWOOD P.C. et. Al. Aspirin, salicylates, and câncer. **The Lancet**. v 373 p.1301-1309. Mar.2009

FOOD DRUG ADMINISTRATION. Medicine and Pregnancy. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/UCM31876.pdf>> Acesso em:05 mar. 2013

HARVARD COLLEGE. Aspirin and women – age matters. **Havard Heart Letter**. p 1-2, may 2005

HOLMES, M D. et al. Aspirin Intake and Survival After Breast Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, Boston, v. 28, n. 9, p.1467-1472, 20 mar. 2010. Disponível em: <[jco.ascopubs.org](http://jco.ascopubs.org)>. Acesso em: 04 nov. 2011.

JACK, D. B. One hundred years of aspirin. **The Lancet**, Spiersbridge Road, Glasgow (United Kingdom) n. 350, p.437-439, vol.09 set. 1997.

JESUS, P.R.C. 1911 a 2011. Um século de anúncios publicitários de Aspirina no Brasil. **Confibercom**.

KARKLIS I. P, FERREIRA R. C. A dor: uma experiência histórica. **Sociedade Brasileira de História da Medicina** Junho, 2011. Disponível em: <<http://sbhm.webnode.com.br/news/a%20dor%3a%20uma%20experi%C3%Aancia%20na%20historia/>> acesso em: 12 de novembro de 2012

KAUFMANN, J. “Should you take aspirin to prevent heart attacks” **Scientific Exploration** Vol. 14, #4 2002

LIEW, G. et. Al. The Association of Aspirin Use With Age-Related Macular Degeneration. **Journal American Medical Association**. Jan.2013 p e1- e7

MATOS,MAMC. Aspirina Na Prevenção do AVC?. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, 2010 p 63-65 Disponível em: <<http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/13.pdf>> Acesso em: 22 jan 2012

MISMETTI, Débora. Pesquisa revela remédios mais consumidos pelos brasileiros.**Estado de São Paulo**. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibriosaude/1183441-pesquisa-revela-remedios-mais-consumidos-pelos-brasileiros.shtml>> acesso: 11 de setembro de 2012 > acesso em: 12 fev.2013

MUELLER, RL; SCHEIDT, S. American Heart Association. **History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future**. Dallas, 1994. V.84 P.432-439. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/89/1/432>>. Acesso em: June 9, 2012.

NETO, O. A. (Org.). Dor: evolução histórica dos conhecimentos. **Dor: Princípios e Prática**. Porto Alegre, Artmed, 2009 P.27-56

PORTA G. Hepatotoxicidade pelo AAS. **Rev Suplemento Hepatotoxicidade** - Fev2011 p.17-18

REMIÃO F. et al., **Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**. Ácido Acetilsalisílico - Mecanismo de ação. Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0607/aspirina/mecanismo.html>>. Acesso em: 22 jan.2013

SCHMIDT B, et al. A natural history of botanical therapeutics. **Metabolism Journal** 2008;57(7 Suppl 1):S3-S9. Disponível em: <[http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(08\)00092-9/](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(08)00092-9/)>. Acesso em: June 28, 2012.

SCHOLZ C. O legítimo triunfa sobre o falso. **Estado de S. Paulo**. Out.2010. Disponível em: <<http://blogs.estadao.com.br/reclames-do-estadao/tag/aspirina/>> acesso em: 22 jan. 2013

SCUTHARI, E. Cinema, Aspirinas e Urubus - Marcelo Gomes + João Miguel Disponível em: <<http://blog.clickgratis.com.br/cinecool/434330/Cinema,+Aspirinas+e+Urubus+++Marcelo+Gomes+%2B+Jo%3o+Miguel.html#ixzz2NHZYWw6R>> Acesso em: 22 jan. 2013

SNEADER, W. The discovery of aspirin: a reappraisal. **British Medical Journal**. Vol 321 p.1591-1594. dec.2000

STARKO, Karen M. Salicylates and Pandemic Influenza Mortality, 1918–1919 Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence. **Oxford Journals**. Burlingame, California, p.1405-1410. 01 nov. 2009. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org>>. Acesso em: Jul 01. 2012.

SZEKELY C. A. Et al. NSAID Use and Dementia Risk in the Cardiovascular Health Study: Role of *APOE* and NSAID Type *Journal Neurology*. 2008 January 1; v.70: P17–24.

THOONSEN, H. et al. Aspirin in Alzheimer's Disease Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage: Cause for Concern?. **American Heart Association Journal**. v.41 p. 2690-2692

TUBINO P, Alves E. *História da Cirurgia*, 2009 Disponível em : <[http://alinesilvalmeida.files.wordpress.com/2010/05/historia\\_da\\_cirurgia.pdf](http://alinesilvalmeida.files.wordpress.com/2010/05/historia_da_cirurgia.pdf)> acesso em: 22 fev.2013

WASSUNG, K. Aspirin: Helpful or Harzdoes?. **The Original Internist**. V. 20 p34-35. Mar.2012

