

**O comprimido mágico faz 120 anos**

URL:

<http://visao.sapo.pt/actualidade/sociedade/2017-10-09-Aspirina-O-comprimido-magico-faz-120-anos>

10.10.2017 às 9h40

MARTIN GERTEN/ Getty Images

O ácido acetilsalicílico, princípio ativo da centenária aspirina, não cessa de surpreender os médicos, demonstrando efeitos benéficos em casos de dor, de doenças vasculares e cardíacas, de asma e mesmo de cancro. Recorde a reportagem publicada na VISÃO por altura dos 115 anos do comprimido mágico

É indicada para dores de cabeça, de dentes, musculares, menstruais e, ainda, para estados febris associados a resfriados ou gripe, lê-se na bula. Nos seus primeiros 50 anos de vida, na primeira metade do século XX, não teve rival como remédio barato e efetivo contra a dor. Entretanto, descobriram-lhe benefícios para os doentes do coração: o seu efeito sobre o sangue evita a formação de coágulos que estrangulam as artérias, prevenindo situações de enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Mas, e se lhe disserem que a centenária aspirina pode também ter toda uma carreira na área do cancro? Três estudos publicados na revista The Lancet, a mais importante publicação científica na área médica, dão um pequeno grande passo nesse sentido: uma dose diária da chamada microaspirina, durante três anos, pode reduzir o risco de cancro em 25% e apontam-lhe ainda capacidade para travar o desenvolvimento de metástases.

Como avançam os investigadores da Universidade de Oxford e do Hospital John Radcliffe, no Reino Unido, a relação entre o fármaco e o seu benefício de abrandar o processo de metastização pode ser explicada pelo seu efeito no sangue uma espécie de confirmação do que a própria Bayer anunciava há 15 anos, no centenário do famoso comprimido, no livro Cem Anos de Aspirina o Futuro Ainda Agora Começou.

O primeiro sinal fora dado logo nos anos 1970, quando se percebeu que os tumores exibiam altas concentrações de prostaglandinas, as substâncias associadas à dor e também, soube-se posteriormente, à formação de coágulos no sangue (ver infografia). No começo da década de 1990, iniciou-se uma outra série de estudos epidemiológicos relacionados com os inibidores das prostaglandinas. O fim último já era provar que o ácido acetilsalicílico reduzia o risco de determinadas doenças oncológicas.

É verdade: comprovou-se agora que, em pessoas que tomam aspirina diariamente, por sofrerem de dor crónica ou terem tendência a criarem coágulos no sangue, havia um menor número de tumores do que na população em geral", comenta Manuel Sobrinho Simões, diretor do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, da Universidade do Porto, um dos mais importantes centros de estudo do cancro no nosso país. O investigador, que confessa tomar aspirina diariamente como prevenção dado que tem aneurismas congénitos nas artérias ilíacas, avisa que, apesar das mais-valias para algumas pessoas, o ácido acetilsalicílico ainda representa muitos riscos para a generalidade da população. Sabemos que a sua toma sem acompanhamento médico é bastante arriscada, pode causar hemorragias até à morte, mas apresenta-nos uma linha de pensamento muito interessante: pelos vistos, ao reduzirem-se as inflamações crónicas, reduzem-se muito as neoplasias." E no futuro? No dia em que conseguirmos produzir um anti-inflamatório com muito menos efeitos secundários, então estamos no bom caminho."

'PARA TI, PAI'

A aspirina, esse pequeno comprimido branco, é o medicamento mais conhecido e consumido em todo o mundo. Foi também a primeira criação da indústria farmacêutica, há mais de um século. Desde então, tem tratado provavelmente mais pequenas maleitas do que qualquer outro remédio, atuando como anti-inflamatório, antipirético e analgésico. Segundo a Newsweek, é mesmo um dos cinco inventos do século XX sem os quais não seria possível viver depois do automóvel, da lâmpada, do telefone e da televisão.

Com um único princípio ativo o ácido acetilsalicílico (AAS), a aspirina foi sintetizada pela primeira vez em 1897 pelo alemão Felix Hoffmann. O processo consiste em tratar o ácido salicílico com ácido acético, na presença de um pouco de ácido sulfúrico, que atua como catalisador.

O resultado são uns cristais alargados, de sabor ligeiramente amargo e de cor esbranquiçada, que, à época, o químico alemão se apressou a entregar ao pai, doente de reumatismo crónico, para o qual tomava um outro preparado de AAS que lhe causava sérios transtornos estomacais e um desagradável gosto na boca. Pediu, então, ao filho outro remédio sem tantos efeitos secundários. Daí para a frente a história é conhecida, mas o medicamento não deixa de fascinar os farmacologistas.

Veja-se Helder Mota Filipe, professor na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, e vice-presidente do Infarmed, que fez a sua especialidade em anti-inflamatórios, em Londres, com John Vane o bioquímico britânico que identificou o mecanismo de ação da aspirina e foi galardoado com um Nobel por isso, em 1982, e que assegura já falar das propriedades extra do medicamento nas suas aulas há seis ou sete anos. "Sobretudo no caso do cancro do cólon, que é recorrente", explicita. "A tese destes estudos é de que a transformação dos pólipos em cancros tem uma componente anti-inflamatória", especifica o especialista, sublinhando que, se for um genérico do ácido acetilsalicílico, possui exatamente o mesmo efeito.

"É o princípio ativo que interessa." Quanto às más-línguas, aquelas que, ciclicamente, insistem em que, se fosse apresentada hoje às autoridades competentes, a aspirina não seria aprovada, Mota Filipe ri-se. "Só se for porque foi posta à venda antes de se saber o seu mecanismo de ação, o que apenas aconteceu nos anos 1970. De resto, se tivesse mais riscos do que benefícios, seria obviamente retirada." Mota Filipe lembra ainda que, com estudos precisos sobre os seus efeitos, a aspirina pode ganhar novo fôlego. "Pensa-se que poderá dar um contributo contra outras doenças nas quais o processo inflamatório se mostre determinante, como a asma e o Alzheimer."

#### ATÉ AO FUNDO DO CORAÇÃO

Outro grande benefício já associado à toma do AAS é a redução em 25% do número de enfartes e acidentes vasculares cerebrais: "Há muito que é usado com esse propósito, quando se conhece o risco de doença cardíaca ou de recidiva.

É algo já consagrado", diz Manuel Carrageta, presidente da Fundação Portuguesa de Cardiologia.

Sobretudo para as pessoas com risco conhecido, o passo pode ser de gigante.

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte em Portugal, na Europa e no mundo. São, também, um importante motivo de incapacidade, sofrimento e dispêndio financeiro. Aquelas patologias devem-se, essencialmente, à aterosclerose nome dado à acumulação de gordura na parede das artérias, um fenómeno sistémico que tem início precoce na vida e progride, silenciosamente, durante anos, até às primeiras manifestações clínicas. As consequências mais importantes, como o enfarte agudo do miocárdio e o AVC, ocorrem, com frequência, de forma súbita e inesperada.

#### ESTRELA 'POP'

"Esta acumulação de substâncias gordas na parede das artérias origina o que se designa por placa aterosclerótica", explica Carlos Aguiar, vice-presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Tais substâncias gordas são ricas em mau colesterol.

A placa fica separada do sangue que circula no interior da artéria coronária por uma camada de fibras, uma espécie de capa. "Quando essa capa é lesada e se rompe", continua Carlos Aguiar, "a gordura é exposta ao sangue e leva à formação de um coágulo, o que pode dificultar ou impedir o fluxo

sanguíneo." Se a interrupção demorar mais do que escassos minutos, o sofrimento pode ser irreversível, conduzindo à morte. Acontece, porém, que na formação dos trombos participam umas células designadas por plaquetas.

"Mas, na presença da aspirina, a sua agregação não ocorre", destaca Carlos Aguiar precisando que este efeito é obtido com doses muito baixas, concretamente entre 75 mg e 160 mg por dia. Ao longo de 115 anos, desde que foi descoberta, a aspirina ganhou, frequentemente, um tremendo mediatismo.

A grande estreia sob as luzes da ribalta foi em 1969, ao ser levada na viagem à Lua pelos astronautas Neil Armstrong, Buzz Aldrin e Michael Collins: considerou-se que era um medicamento que não podia faltar na caixa de primeiros socorros.

Figurou, também, numa variedade de obras, como em Crónica de uma Morte Anunciada: "Despertou-a quando tateava tentando encontrar uma aspirina no armário de remédios da casa de banho", escreveu, ali, Gabriel García Márquez. Zeca Baleiro, cantor brasileiro, compôs, para o seu álbum Baladas de Asfalto e Outros Blues, de 2005, uma música que, nos primeiros versos, diz: Meu amor minha flor minha menina / Solidão não cura com aspirina / Tanto que eu queria o teu amor." Depois, saltou para a TV. Um dos primeiros a popularizá-la, recomendando tomas diárias, foi Mehmet Oz, esse mesmo, o famoso Dr. Oz, médico que Oprah Winfrey lançou para a galáxia mediática.

Nos vários livros da coleção You, que Oz tem escrito em parceria com o colega Michael Roizen, e se tornou no guia de saúde mais vendido nos EUA, lá está a indicação: uma miniaspirina por dia. Para as dores, o coração e, até, para retardar o envelhecimento.

Segundo a lista antiaging, incluída na obra You A Sua Beleza, pessoas com mais de 40 anos devem tomar 162 mg diários de AAS, com meio copo de água morna, para evitar a formação de rugas.

Nos ecrãs de TV nacionais, teve igualmente direito aos seus minutos de fama, através do apresentador Manuel Luís Goucha, que confirma tomar a "aspirina bebé" todos os dias. "Comecei a fazê-lo há uns 15 anos, quando ainda trabalhava a partir do Porto", conta. "Sempre ouvi dizer que era bom como medida preventiva para o coração." Agora que passou os cem anos, o famoso comprimido parece que rejuvenesceu.

Nos minutos que demorará a ler o resto do texto, cerca de 300 mil pessoas estão a ingerir aspirina. Estima-se que, a cada segundo, sejam tomadas 2 500. Calcula-se que represente mais de 35% do total de medicamentos vendidos sem necessidade de receita médica. Um dos primeiros fármacos sintetizados e, destes, a pioneira na venda em comprimido, a aspirina é hoje comercializada em mais de 80 países e a marca identitária da Bayer.

Na farmacêutica alemã, não se descansa na busca de novos mercados para a aspirina.

Ela fez-se efervescente, juntou-se à vitamina C, até se transformar, outra vez, e tornar-se mastigável um granulado que pode ser tomado sem água. "É verdade, não nos cansamos de procurar novas formas de ir ao encontro dos mais diversos públicos e estilos de vida", comenta Paula Neto, gerente da marca no nosso país. Desde 2010, a aspirina dá também nome a um prémio de cariz social atribuído por uma fundação que a Bayer criou há cinco anos.

É caso para dizer que, nos laboratórios da farmacêutica, as máquinas não param.

Três em um

O ácido acetilsalicílico pertence ao grupo de fármacos não esteroídes, com propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Eis a interação bioquímica através da qual se produz o seu efeito farmacológico em casos...

... de dor

1 - Um estímulo, como, por exemplo, uma pancada traumática, uma postura incorreta ou stresse excessivo, desencadeia uma reação no organismo, a nível das células

2 - É essa reação que leva à produção de prostaglandinas, substâncias que pertencem à classe de

ácidos gordos insaturados fabricados pelas nossas células em várias partes do corpo, aumentando a intensidade da dor e, por vezes, causando febre

3 - Ao tomar-se a aspirina, o medicamento evita o aparecimento das prostaglandinas, porque inibe a enzima que as produz a ciclo-oxigenase. É essa ação que alivia a dor, a febre e a inflamação

... cardíacos e vasculares

A aspirina previne a formação de coágulos de sangue nas artérias coronárias, reduzindo, assim, o risco de ataques cardíacos. Ao inibir a enzima ciclo-oxigenase, evita a produção de tromboxano A2, uma prostaglandina que tem um imenso poder de agregação e acumulação de plaquetas nos locais em que haja uma lesão vascular como é o caso de uma ferida cutânea ou de uma artéria coronária ou cerebral doente

... e de cancro

O mais recente estudo já divulgado centra-se no efeito da aspirina nas metástases e conclui que o fármaco reduz em 48% a proporção de cancros em desenvolvimento, afetando outros órgãos. Os especialistas acreditam que a relação entre a aspirina e a capacidade de abrandar o processo de metastização é igualmente explicada com o efeito do fármaco no sangue ou seja, a inibição do aparecimento das prostaglandinas

Teresa Campos

**Aspirina: uma história com cinco mil anos**URL: <http://observador.pt/especiais/aspirina-uma-historia-com-cinco-mil-anos/>

10 Outubro 2017

Há 120 anos, um químico que trabalhava para a Bayer criou a Aspirina, mas a história desde medicamento é muito mais antiga. Conheça alguns dos momentos mais importantes e curiosos. Não se sabe ao certo quando terá a humanidade descoberto as maravilhosas propriedades da casca de salgueiro, mas um dos mais antigos documentos médicos - "Eber Papyrus" - já lhe fazia referência. Esta compilação de textos médicos, datada de cerca de 1550 A.C., continha ainda "700 fórmulas mágicas e remédios populares destinadas a curar males que iam de mordidas de crocodilo a dores na unha do pé e a livrar a casa de pragas como moscas, ratazanas e escorpiões", como pode ler-se na Encyclopaedia Britannica. Há ainda registos do uso do salgueiro na Suméria, Babilónia, Grécia e Roma antiga. Com uma distribuição tão ampla das variedades de salgueiro, é provável que a casca do salgueiro ou as suas folhas fossem moídas e misturadas com um líquido para serem usadas como analgésico ou anti-inflamatório. As propriedades da casca do salgueiro-branco (*Salix alba*) não passaram despercebidas ao grego Hipócrates (460-370 A.C.), o pai da Medicina, que a recomendava às mulheres durante o parto para o alívio da dor. Mais tarde, em 30 D.C., era o médico romano Celsus que usava extratos da folha do salgueiro para tratar a inflamação. Antigas embalagens de aspirina HUGO GAMBOA/Bayer Um dos primeiros ensaios clínicos conhecidos, foi realizado em 1763, por Edward Stone. O capelão britânico mostrou que o extrato da casca de salgueiro era eficaz no tratamento de um conjunto de sintomas como dor, fadiga e febre intermitente. O ensaio com 50 doentes foi publicado pela Royal Society of London. Em 1828, Johann Buchner, professor de Farmácia na Universidade de Munique (Alemanha), isolou a salicina, um anti-inflamatório cujo nome foi inspirado no nome científico da árvore (*Salix*). Dez anos depois, Raffaele Piria conseguiu extrair da casca do salgueiro o ácido salicílico. No final do século XIX era claro o potencial da salicina, ácido salicílico e salicilato de sódio para reduzir a inflamação, dor e febre. Os efeitos benéficos eram reconhecidos, mas o sabor amargo do medicamento era pouco aliciente para os doentes. Além disso, era também cada vez mais claro que existiam efeitos adversos, como a irritação do estômago. No final dos anos 1890, a empresa Friedrich Bayer & Company, inicialmente mais dedicada a corantes, decidiu investir na produção de ácido acetilsalicílico. O sucesso foi tão grande que a Aspirina depressa passou a ser a sua imagem de marca. O Gabinete de Patentes nos Estados Unidos patenteou a Aspirina, em 1899, tendo Felix Hoffmann como seu inventor. E é esta a versão oficial da Bayer. O pai de Felix Hoffmann tomava salicilato de sódio para aliviar as dores reumáticas, mas queixava-se dos efeitos adversos e do gosto amargo. Em 1897, Hoffmann conseguiu juntar um grupo acetil ao ácido salicílico e criou uma forma pura e estável de ácido acetilsalicílico - que viria a ser chamado de Aspirina. Mais de 50 anos depois, Arthur Eichengrün, antigo colega de Hoffmann, veio reclamar a autoria da criação da Aspirina dizendo que tinha sido ele a dar a ideia a Hoffmann, mas a Bayer não aceita esta versão. Outros documentos apontam que a primeira síntese do ácido acetilsalicílico é anterior a 1853. O francês Charles Gerhardt já tinha sintetizado o ácido acetilsalicílico em 1853, misturando salicilato de sódio com cloreto de acetilo. Os procedimentos eram, no entanto, tão complexos que se viu obrigado a abandonar a experiência. Em 1838, Raffaele Piria sintetizou uma forma mais pura e, em 1869, Johann Kraut produziu a forma mais pura. Em 1897, o ácido acetilsalicílico já seria produzido na fábrica do químico Fabrik von Heyden, mas ainda sem nome comercial. Uma ilustração do salgueiro-branco por

Otto Wilhelm Thomé Otto Wilhelm Thomé (via Wikimedia Commons) Pouco depois do ácido salicílico ter sido sintetizado no século XIX tornou-se uma panaceia, um medicamento capaz de tratar todos os males - escarlatina, difteria, sarampo, cólera, raiva e antrax. "Se pensarmos que uma das principais queixas que leva os doentes a uma farmácia ou a uma consulta médica é precisamente a dor

(independentemente da origem), percebemos porque motivo se difundiu tanto o uso da Aspirina, numa altura em que não havia muitas opções terapêuticas", explica Bruno Sepodes, professor de Farmacologia e Farmacoterapia na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. As campanhas de marketing na altura ajudaram a difundir a ideia de que a Aspirina serviria para quase tudo. "[A Aspirina] representou muito provavelmente o início do chamado marketing farmacêutico, com algumas das mais agressivas campanhas publicitárias de que há memória, campanhas estas que são uma referência histórica importante no que respeita à aproximação da indústria farmacêutica à sociedade", refere o professor. Desde os egípcios que o uso dos salicilatos e seus derivados tinham sobretudo um efeito paliativo, para aliviar as dores, a febre ou um mal-estar geral. Mas a partir de meados do século XX, a Aspirina mostrou um novo potencial: podia prevenir ataques cardíacos em doentes com doença coronária. Tendo em conta que o ácido acetilsalicílico inibia a coagulação, Lawrence L. Craven decidiu, nos anos 1940, realizar uma experiência: aconselhava aos seus doentes homens, com idades entre os 40 e os 65 anos - cerca de 8.000 em oito anos -, que tomassem uma aspirina todos os dias para prevenir a formação de coágulos nas artérias do coração, que leva à trombose coronária. O resultado é que poucos destes doentes sofreram de ataques cardíacos ou enfartes. No entanto, foram precisos vários anos, e muitos ensaios clínicos, para que a Aspirina comesse a ser usada na prevenção de acidentes cardiovasculares, porque um dos efeitos indesejáveis é que aumenta o risco de hemorragias. Mas no caso dos doentes que já tiveram um acidente vascular cerebral (AVC), um enfarte do miocárdio ou que apresentam um risco aumentado de um evento deste tipo, os benefícios da prevenção compensam o risco dos efeitos indesejáveis. Mais recentemente a Aspirina tem mostrado efeitos positivos na prevenção do cancro colorretal, mas este uso ainda não está aprovado nem na Europa, nem nos Estados Unidos, conta ao Observador Isabel Fonseca Santos, diretora médica da Bayer Portugal. Em estudo está a potencial utilização na prevenção de outros cancros, como o cancro da próstata, e na prevenção cardiovascular quando usada em simultâneo com outros medicamentos, indica a médica. Mas a Aspirina não serve para todas as pessoas. Para quem já teve úlceras ou hemorragias digestivas ou para quem é alérgico a algum dos componentes da Aspirina, o uso é completamente desaconselhado. Felix Hoffmann, o inventor da Aspirina O ácido salicílico pode ser extraído da casca do salgueiro e da planta *Filipendula ulmaria* (no século XIX chamada de *Spirea ulmaria*). Foi esta planta que deu o nome alemão ao composto - "spirsauere" para ácido salicílico - e foi neste que se baseou o nome aspirina (ácido acetilsalicílico). O "a" refere-se ao grupo "acetil" adicionado ao "spirsauere", daí o "spir". Já o "in" era uma forma comum de terminar os nomes dos medicamentos na altura. A Aspirina foi sintetizada por Felix Hoffmann em 1897. Em 1899, começou a ser comercializada em pó, como era norma. Em 1900, a Aspirina tornou-se o primeiro medicamento a ser comercializado sob a forma de comprimidos. Ainda hoje a Bayer aposta na apresentação de várias formulações para o mesmo princípio ativo: com vitamina C para as constipações, efervescente para atuar mais rápido ou em saquetas para tomar sem água. Em 1906, a marca é registada internacionalmente, sendo então apelidada de "The Wonder Drug" (A Droga Maravilha). Depois da I Guerra Mundial, a Bayer perdeu a patente da Aspirina e o direito a usar o nome desde medicamento. Estes direitos foram confiscados como "propriedade inimiga". Só em 1994, a Bayer voltou a ganhar os direitos sobre a marca Aspirina nos Estados Unidos, depois de comprar a empresa que tinha ficado com eles depois da guerra. A Bayer não foi a única empresa alemã a ver a sua propriedade e direitos confiscados nos Estados Unidos. E o problema não se resumiu à I Guerra Mundial, também aconteceu depois a II Grande Guerra. Em 1950, a Aspirina entrou para o Livro do Guinness como o analgésico mais popular do mundo. O ácido acetilsalicílico continuava (segundo uma publicação de 2009) a ser o medicamento mais usado em termos de volume, número de pacientes e produção. Em 2007 e 2008, a Bayer conseguiu mil milhões de dólares em cada ano com as vendas da Aspirina, segundo a Global Arthritis Market. O Instituto de Tecnologia do Massachusetts (MIT), nos Estados Unidos, realizou um inquérito em 1966 para perceber que invenção as pessoas não estavam dispostas a abdicar. O estudo mostrou que a aspirina foi escolhida pelo dobro das pessoas que escolheram o computador pessoal. Em 1969, as aspirinas da Bayer foram incluídas no kit de automedicação que os astronautas da missão Apollo 11 levaram para a Lua. Em 1971, John Vane, professor de Farmacologia na Universidade de Londres, publica, na *Nature New Biology*, os mecanismos de ação da Aspirina. O investigador descobriu que o fármaco inibia a síntese de prostaglandinas, moléculas envolvidas nos processos inflamatórios e na formação de coágulos. Em 1982, John Vane, juntamente com Bengt Samuelsson e Sune Bergström, ganhou o prémio Nobel pelas descobertas relacionadas prostaglandinas e com outras substâncias biológicas relacionadas.