

Quinta-feira, 28 de setembro de 2006.

Anticoagulantes, antiplaquetários e trombolíticos. Profa. Nazaré.

As drogas vão interferir na coagulação sanguínea.

Qual a importância de se estudar as drogas que interferem com a coagulação sanguínea?

Alguns pacientes são propensos a ter hipercoagulabilidade, ou seja, formar coágulos de forma patológica. São pacientes que normalmente apresentam doenças cardiovasculares: infarto, tromboembolismo, embolia pulmonar, etc.

Nesses pacientes podem ser implementados dois tipos de prevenção:

- **Prevenção primária:** tentativa de evitar a formação dos coágulos;
- **Prevenção secundária:** o paciente já teve um acidente cardiovascular e procura-se evitar um novo evento.

O principal fator que leva à formação anormal de coágulos é uma alteração na parede vascular associada a um processo aterosclerótico.

Aterosclerose → coágulo → acidente cardiovascular.

A primeira providência para evitar o acidente cardiovascular é evitar a aterosclerose a partir de mudanças de estilo de vida. A aterosclerose é um processo irreversível que pode se iniciar a partir dos 11 anos.

Coagulação sanguínea

Fatores que favorecem a coagulação:

- Fatores da coagulação: paciente com deficiência desses fatores vai apresentar hemorragia (hemofilia, por exemplo). De modo oposto, paciente com hipercoagulabilidade pode apresentar uma quantidade maior de fatores da coagulação, apesar de normalmente isso não ser uma variável medida na prática clínica.
- Disfunção endotelial;
- Plaquetas;

Fatores que desfavorecem a coagulação:

- Endotélio funcional: ACh, bradicinina e 5-HT (produzida pelas plaquetas) interagem com seus receptores no endotélio e este produz fatores: de relaxamento, antiagregantes, antiproliferativos, anti-radicais-livres. Qualquer substância vasodilatadora se contrapõe à coagulação sanguínea. O shear stress (a passagem de sangue tranquilamente pela parede do vaso) estimula a produção desses fatores e quando o fluxo fica turbilhonar a produção destes fatores diminui e aumenta a produção de fatores de contração que também são constitutivos (AII, endotelina). O endotélio normal evita a oxidação do LDL;
- Proteínas anticoagulantes: proteínas C, S e antitrombina III que degradam fatores da coagulação;
- Sistema fibrinolítico: forma a plasmina, uma enzima que degrada o fibrinogênio e fibrina.

1. Anticoagulantes

- **Heparinas:** administradas feitas por via parenteral.

Após a lesão de um vaso o simpático é ativado a fim de diminuir a perda de sangue. A seguir, as plaquetas são ativadas para formação de fibrina. A heparina ativa proteínas anticoagulantes que existem fisiologicamente no organismo (proteína C, S, antitrombina III).

São de dois tipos:

- ✓ **Heparina:** mistura de moléculas grandes (mucopolissacarídeos) extraídas de tecidos animais. Como são moléculas grandes devem ser feitas por via parenteral porque não atravessariam as paredes do organismo.
- ✓ **Heparinas de baixo peso molecular:** separadas pela indústria farmacêutica e também chamadas de **heparinas fracionadas**. Ex. enoxparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina, etc. Essas heparinas apresentam um custo maior, mas seus benefícios são melhores porque causam menos efeitos colaterais. Na hora de computar o custo sai mais barato usar essa droga mais cara porque os efeitos colaterais são reduzidos (diminui tempo de internação, etc).

Mecanismo de ação: as heparinas atuam na antitrombina III. Esta degrada alguns fatores da coagulação e quando a heparina se liga à antitrombina III há uma aceleração da reação enzimática de degradação. De outro modo, a heparina funciona como um catalisador para a antitrombina III. Esse efeito é dose dependente: quanto mais heparina for administrada, mais fatores da coagulação são degradados e menor a coagulação. Deve-se ter

cuidado para evitar hemorragias. É necessário o acompanhamento do paciente por meio de testes laboratoriais quando se utilizar estas drogas. Para acompanhar o tratamento com heparina utiliza-se o "Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado". As heparinas de baixo peso molecular apresentam a vantagem de poderem ser dosadas a partir do peso do paciente. As heparinas não fracionadas apresentam o impecilho de dificilmente serem administradas de acordo com o peso do paciente.

Até onde chegar com a anticoagulação? Depende do risco do paciente.

Numa administração de heparina que conduza à hemorragia deve-se administrar **protamina** que se liga com a heparina impedindo que esta tenha seu efeito.

Outro efeito colateral da heparina é a trombocitopenia, ou seja, diminui o número de plaquetas. Para acompanhar o paciente deve-se também pedir contagem de plaquetas.

As heparinas também podem produzir alopecia e osteoporose.

Anticoagulantes orais

Ex. Warfarina e dicumarol.

Deve-se atentar para o fato de que a warfarina apresenta diversas interações medicamentosas que devem ser cuidadosamente analisadas.

Mecanismo de ação: interferem na síntese de alguns fatores da coagulação que necessitam da vitamina K para serem sintetizados.

A vitamina K deve estar na forma reduzida para atuar na coagulação. A warfarina impede a transformação da vitamina K da forma de epóxido para a forma reduzida.

Os fatores da coagulação são produzidos no fígado.

Esses anticoagulantes apresentam uma latência alta.

O acompanhamento desses pacientes é diferente: utiliza o "Tempo de Protrombina". Os testes dos pacientes são comparados com os de indivíduos normais e monta-se uma razão de tempos:

Razão de normalização internacional

$INR = \frac{\text{tempo do paciente}}{\text{tempo do controle}}$

A dose de anticoagulante acompanha o INR. Por exemplo, na profilaxia de trombose venosa, no tratamento de trombose venosa e no tratamento de embolia pulmonar deve-se tentar alcançar um INR de 2 a 3. Pacientes que possuem prótese cardíaca devem receber doses de warfarina para atingir valores de INR maiores (2,5-4,0).

Os pacientes que recebem essa medicação devem ser acompanhados de perto.

Vitamina K: vitamina lipossolúvel obtida a partir da flora intestinal e da alimentação. É antagonista do anticoagulante oral. Alimentação rica em gordura aumenta a absorção de vitamina K e interfere com o funcionamento dos anticoagulantes orais. Abacate além de ter vitamina K é um alimento gorduroso e desse modo, pacientes que fazem uso de Warfarina e que possuem alimentação rica em abacate podem comprometer a eficácia do medicamento e apresentar fenômenos trombóticos. De modo oposto, antibióticos que destroem flora gastrointestinal, insuficiência hepática, etc diminuem a disponibilidade de vitamina K e aumentam a ação dos anticoagulantes orais podendo conduzir a hemorragias.

Mais de 99% dos antibióticos orais ficam ligados às proteínas plasmáticas. Ou seja, menos de 1% do anticoagulante é responsável pelo efeito farmacológico. Desse modo, pacientes com câncer terminal, com queimaduras apresentam baixa concentração de proteína plasmática e, assim, a quantidade de anticoagulante oral livre pode aumentar e, conseqüentemente, aumenta o efeito e o risco de hemorragia.

A warfarina apresenta muitas interações, inclusive com paracetamol, com a alimentação, etc.

Efeitos colaterais: hemorragia e teratogenia (não devem ser utilizados em mulheres grávidas).

Uma questão freqüentemente abordada nas provas de Farmacologia diz respeito à não utilização da warfarina em gestantes. Deste modo, nestas pacientes administra-se heparina que é uma macromolécula que não atravessa a barreira placentária. As perguntas variam em torno deste tema.

2. Antiplaquetários

Ex. AAS (ácido acetil-salicílico). Utilizado na clínica como antipirético, antiinflamatório, analgésico, antiplaquetário, entre outros.

O AAS faz parte do grupo farmacológico denominado AINES (antiinflamatórios não esteroidais). Esse grupo é enorme e conta com produtos novos: celebra, vioxxi, inibidores seletivos da COX-2.

A discussão é sobre o efeito antiplaquetário do AAS: dos AINES só ele é utilizado como antiplaquetário porque seu mecanismo de ação é diferencial. Eles inibem a COX e conseqüentemente a produção de prostaglandinas.

Na plaqueta a COX promove a conversão do Ácido Aracídico em Tromboxano A₂. O AAS se liga e inibe a COX, como todos os AINES. Entretanto, os AINES se ligam de uma forma reversível e o AAS se liga de forma irreversível, ou seja, seu efeito só cessa quando a COX for metabolizada. A plaqueta não é uma célula completa e não possui núcleo para a síntese de mais COX. Desse modo, quando a COX é inibida há uma diminuição da produção de TXA₂ e da agregação plaquetária. Os outros AINES apresentam ligação reversível e quando se desligam permitem a produção de TXA₂ e a agregação plaquetária.

Pode parecer antagonico para a anticoagulação o fato de o AAS inibe também a COX do endotélio que produz PGI₂ (fator de relaxamento). Entretanto, esse efeito é menos efetivo porque, nesse caso, o núcleo da célula endotelial inicia a produção de mais COX.

Uso na clínica: 500 mg/3 x ao dia. Como antiplaquetário deve ser utilizado em doses baixas de 100 a 325 mg/dia (equivalente a um comprimido infantil). Dessa maneira, permite a prevenção primária das doenças cardiovasculares de pacientes com fatores de risco e também prevenção secundária.

Efeitos colaterais: reação alérgica e transtornos gastrointestinais porque diminui a produção de PG que no estômago protegem a mucosa promovendo o aumento do muco e etc.

O AAS age tanto na COX-1 quanto COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2 possuem menos efeitos sobre a mucosa gástrica.

3. Trombolíticos

São drogas que removem o coágulo.

Ex. t_PA: ativador tecidual do plasminogênio, Uroquinase e Estreptoquinase.

Os trombolíticos interferem no sistema fibrinolítico. Normalmente quando ocorre a formação de um coágulo há a ativação do sistema fibrinolítico e a plasmina degrada o fibrinogênio e a fibrina. Quando o paciente infarta administra-se drogas que ativam/aceleram o sistema fibrinolítico. Ou seja, aceleram a conversão do plasminogênio em plasmina e isso dissolve o coágulo farmacologicamente. Parecem só ter efeito no coágulo mais recente e mesmo após seu uso deve-se efetuar a reperfusão rapidamente. São praticamente restritas para uso no infarto. Entretanto, algumas drogas (anistreplase) devem ser utilizadas até 3 horas após um AVC não hemorrágico.

Uso: bem restrito, após o infarto. Não existe uma recomendação para utilização em embolia pulmonar. Essas drogas são feitas por via parenteral, em dose única e às vezes divididas em intervalos de 20 minutos.

Origem: são feitas a partir de cultura de bactérias, a partir da tecnologia do DNA recombinante, e por outras tecnologias avançadas. Por esse motivo seus custos são muito altos. Os trombolíticos são utilizados conjuntamente com AAS.

Efeitos colaterais: risco de hemorragias, especialmente em associação com heparina e AAS. Hipotensão, reações alérgicas (o método de obtenção das drogas pode permitir o permanecimento de alguns antígenos. Por essa razão deve-se evitar a repetição do mesmo trombolítico num mesmo paciente).