

Mecanismo de ação dos principais medicamentos inibidores da coagulação

Isabella de Souza Mota

Resumo: A hemostasia é um processo complexo que demanda a ação de diversas proteínas para sua realização, sendo necessário o uso de inibidores da coagulação em casos de desequilíbrio na sua regulação. Esses medicamentos podem atuar em momentos distintos da cascata da coagulação, sendo classificados como anticoagulantes orais e endovenosos, antiagregantes plaquetários e fibrinolíticos, podendo ser utilizados em conjunto em determinadas patologias trombóticas. O objetivo deste artigo é elucidar o mecanismo de ação dos principais medicamentos antitrombóticos, pontuando também a diferença entre os de administração oral e endovenosa, além da fisiologia dos seus processos de anticoagulação.

Palavras-chaves: hemostasia, anticoagulantes, fibrinólise.

Abstract: Hemostasis is a complex process that requires the action of several proteins for its accomplishment, being necessary the use of coagulation inhibitors in cases of imbalance in its regulation. These drugs can act at different times of the coagulation cascade, being classified as oral and intravenous anticoagulants, antiplatelet and fibrinolytic agents, and can be used together in certain thrombotic pathologies. The objective of this article is to elucidate the mechanism of action of the main antithrombotic drugs, also pointing out the difference between those for oral and intravenous administration, in addition to the physiology of their anticoagulation processes.

Keywords: hemostasis, anticoagulants, fibrinolysis.

Introdução

Os inibidores da coagulação são medicamentos necessários em situações onde após injúria vascular e liberação de fator tecidual na corrente sanguínea, o funcionamento do processo de coagulação e posterior fibrinólise encontram-se em desequilíbrio, podendo desencadear tromboembolismos por excesso de formação da rede de fibrina ou sua degradação em dímeros de maneira desregulada¹.

O sistema hemostático é constituído, de modo geral, de agonistas e antagonistas da ativação plaquetária, endotélio vascular, proteínas, plaquetas, proteases, vitamina K, e minerais como cálcio. A hemostasia é mantida por diversos fatores, diversificando entre a ação de cofatores enzimáticos, variação do fluxo sanguíneo e os inibidores naturais da coagulação, tais como a antitrombina, proteína C e S, e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI)¹.

As doenças pró-coagulantes têm como base principal de tratamento o uso de anticoagulantes orais ou endovenosos, tendo estes mecanismos de ação distintos. Em 1916, a heparina foi o primeiro medicamento que passou a ser utilizado para essa finalidade, sendo descoberta por Jay McLean. Posteriormente, foi revelado por Edward Adelbert Doisy e por Carl Peter Henrik Dam em 1920 a relação entre a diminuição da vitamina K e os distúrbios da coagulação, sendo sintetizada por Link em 1939 a varfarina, um potente antagonista da vitamina K².

Ao longo dos anos, o processo da coagulação foi sendo melhor esclarecido, possibilitando hoje a existência de uma variedade de medicamentos anticoagulantes,

como inibidores de trombina, antiagregante plaquetário, inibidores de Fator Xa e fibrinolíticos ³.

O objetivo deste artigo de conclusão de curso é elucidar o mecanismo de ação dos principais medicamentos antitrombóticos, pontuando a diferença entre os de administração oral e endovenosa, e a fisiologia dos seus processos de anticoagulação.

Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão da literatura no formato narrativo utilizando as bases de dados do PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline e o buscador Google Acadêmico nos idiomas português e inglês. Foram valorizadas as publicações que abordavam a fisiologia da coagulação e sobre mecanismo de ação dos medicamentos elucidados neste trabalho, sendo utilizados artigos de revisão, capítulos de livro e artigos originais entre anos de 1942 a 2018 visando melhor fundamentação do tema, sendo incluídos 26 trabalhos ao final deste artigo.

Fisiologia da coagulação

Após uma lesão ao endotélio vascular, inicia-se o processo da cascata da coagulação proposta em 1964 por Macfarlane e Davie & Ratnoff, sendo esta uma sequência de reações bioquímicas complexas que envolvem proteólises e ativação de diversos cofatores enzimáticos para a obtenção de substratos, tendo como finalidade a formação da rede de fibrina ^{1,4}.

Inicialmente, a cascata fora descrita como um processo dividido em duas vias, sendo uma intrínseca, onde os componentes envolvidos estão dentro do espaço intravascular, e extrínseca, com mediadores também extravasculares. Ao longo dos anos, foi-se compreendido que essa divisão de vias não ocorre de forma paralela *in vivo*, sendo um processo totalmente simultâneo.

Para que se inicie a hemostasia, é necessária a exposição do Fator Tecidual (FT) na corrente sanguínea, onde se liga ao Fator VII, que se encontra livre no plasma, ativando-o. O complexo FT/Fator VIIa gera como substrato a ativação do Fator VIII e Fator X. Este processo corresponde a via extrínseca da coagulação. A via intrínseca se inicia após o Fator XII sofrer ativação por contato com superfícies negativamente carregadas, sendo necessária a presença dos cofatores cininogênio de alto peso molecular e da calicreína para a ativação do Fator XI, que em seguida irá ativar o Fator VIII, onde o complexo Fator VIIIa/Fator VIIIa gera como substrato o Fator Xa. ⁵

No modelo de separação do processo da coagulação por vias, existe também a “via comum”, onde devido a ativação do Fator X pela as vias intrínseca e extrínseca, é iniciado o complexo Fator Xa/Fator Va, que com auxílio do Fator III (tromboplastina) e do Fator IV (cálcio), permite a conversão da protrombina (Fator II) em trombina (Fator IIa). A trombina por proteólise cliva o fibrinogênio (Fator I) gerando a fibrina (Fator Ia) e seu fator estabilizador (Fator XIII), formando o coágulo.

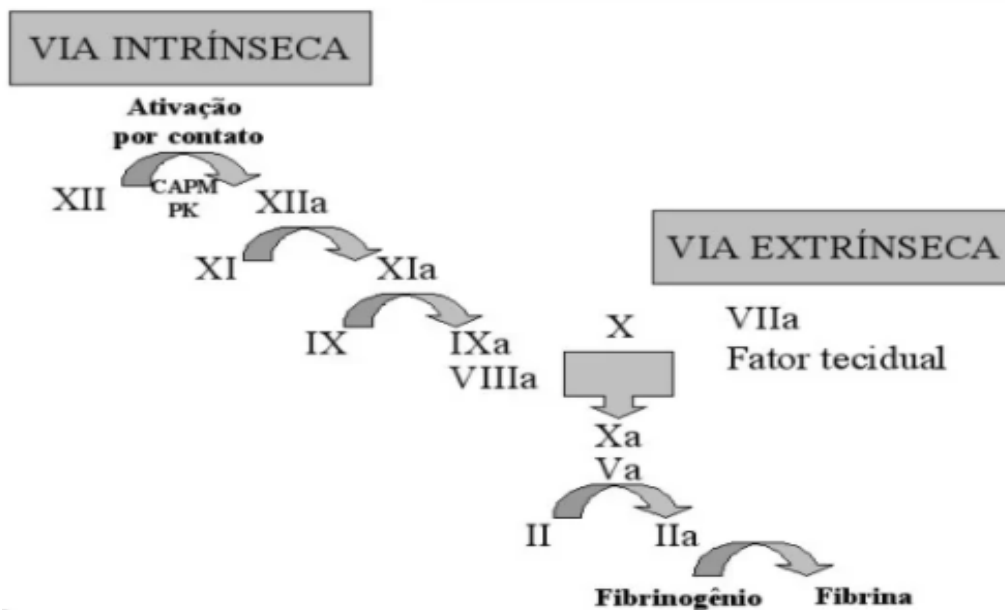


Figura 1. Esquema representativo da cascata da coagulação. CAMP (cininogênio de alto peso molecular) e PK (caliceína). Fonte: FRANCO, Rendrik F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina (Ribeirão Preto. Online), v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001.

O organismo possui diversos mecanismos para manter a hemostasia e finalizar o coágulo assim que necessário. A fibrinólise ocorre com a ação da plasmina sobre a fibrina, a degradando. É importante ressaltar que o organismo mantém como predomínio os mecanismos anticoagulantes, preservando assim a fluidez do sangue.

A hemostasia só é garantida através do bom funcionamento do fígado, sendo ele o órgão responsável pela síntese de todos os fatores envolvidos na cascata da coagulação, também responsável pelo armazenamento da vitamina K ⁶.

Anticoagulantes orais (ACO)

Os ACO atuam inibindo a biodisponibilidade da vitamina K, diminuindo a produção hepática dos fatores II, VII, VIII, X, prolongando de forma considerável a formação do coágulo. Seu uso deve ser acompanhado laboratorialmente pelo Tempo de Protrombina (TP) e sua Razão Normalizada Internacional (INR). A posologia deve ser constantemente ajustada. ⁷

No Brasil, os principais medicamentos antagonistas de vitamina K aprovados para uso clínico são a varfarina e a femprocumona, tendo como principal diferença seus tempos de meia-vida. A varfarina possui 30 horas, enquanto a femprocumona 216 horas, porém, o tempo que leva para o início do mecanismo de ação da femprocumona é maior que o da varfarina. ^{8,9}

Em 2018 foi aprovado pela ANVISA o uso do endoxaban, um inibidor direto do Fator Xa, impedindo a via comum da coagulação. Ele possui menos interações medicamentosas quando comparado com a varfarina, porém ambos têm sua eficácia prejudicada quando ingeridos com alimentos.

A varfarina é o ACO mais prescrito mundialmente e atua inibindo a ação da epóxido-redutase e da quinona-redutase no ciclo da vitamina K. Essa reação gera uma produção hepática de proteínas menos carboxiladas, modificando sua atividade

biológica normal e dificultando a ligação do cálcio durante a cascata da coagulação. Seu mecanismo de ação leva a diminuição de 30% a 50% da produção dos fatores II, VII, VIII e X ^{10,11}.

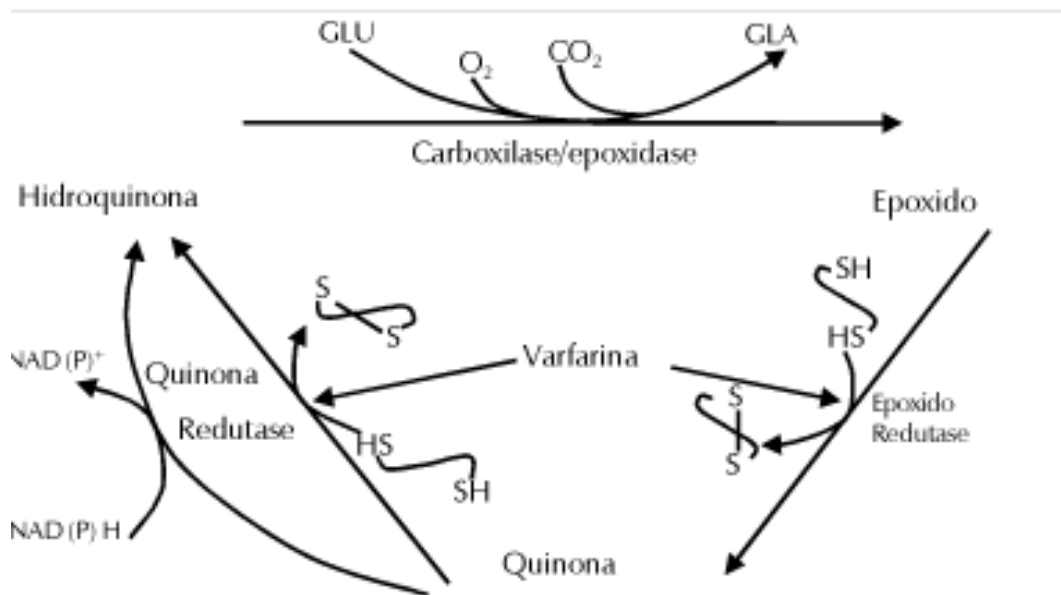


Figura 2. Esquema representativo do ciclo da vitamina K e o mecanismo de ação da varfarina. Fonte: modificado de Sadowki *et al* (1996).

Os fatores da coagulação afetados pelo uso da varfarina normalizam seus valores referenciais de forma distinta, variando de acordo com o metabolismo de cada indivíduo. Devido a meia-vida de alguns fatores serem superiores ao de outros, o medicamento só atinge seu pico de eficácia poucos dias após sua administração, apesar da sua concentração máxima no plasma ser atingida após 1 hora. Sua distribuição no organismo é homogênea devido sua forte ligação à albumina plasmática ¹¹.

Novos anticoagulantes orais (NOACS)

Novos estudos acerca dos ACO levaram a produção do endoxaban e dos derivados da hirudina que não são atuantes no metabolismo da vitamina K, mas inibidores diretos do Fator Xa e da trombina, respectivamente, apresentando menos riscos de interações com outras drogas e necessidade de constantes monitorizações de TP/INR.

O endoxaban prolonga o tempo de coagulação ao bloquear o Fator Xa, impedindo a atividade da protrombinase na conversão de protrombina em trombina para posterior quebra proteolítica de fibrinogênio em fibrina, reduzindo a formação de coágulos no organismo. A ingestão de alimentos não influencia sua atividade. ^{12, 13}

A hirudina é um composto encontrado em sanguessugas com alta afinidade e especificidade à trombina, atuando como um potente anticoagulante por se ligar tanto ao seu sítio de reconhecimento do fibrinogênio quanto ao catalítico, impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina e a ativação do receptor de trombina. Sua dissociação dos receptores é muito lenta, inibindo-os de maneira quase irreversível. ¹⁴

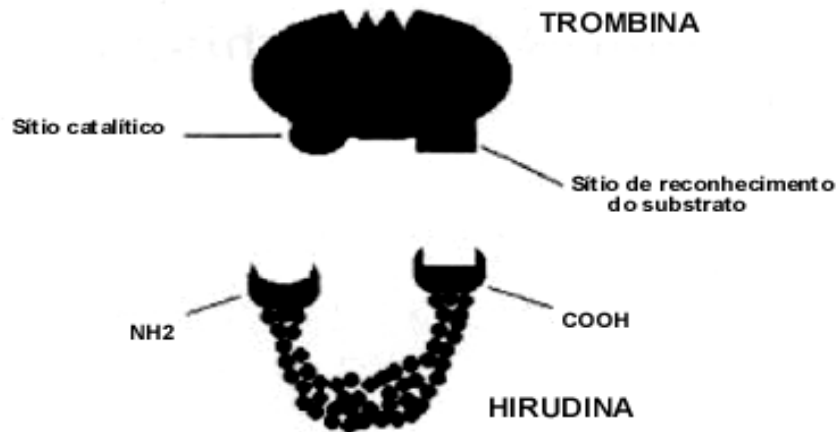


Figura 3. Demonstração representativa dos sítios de ligação da trombina para a hirudina. Fonte: adaptado de Cannon e Braunwald, 1995.

Anticoagulantes endovenosos

Heparina

Os anticoagulantes de administração endovenosa e subcutânea atuam estimulando a produção de antitrombina, glicoproteína que age na via intrínseca, impedindo a clivagem do fibrinogênio em fibrina. As heparinas não fracionadas e as de baixo peso molecular atuam se ligando na molécula de antitrombina, aumentando sua eficácia em 1.000x mais, atingindo principalmente os fatores IIa e Xa e, em menor proporção, IXa, XIa e XIIa, inibindo a trombina^{15,16}.

A ação da heparina no organismo também é garantida devido sua alta semelhança ao heparan sulfato, proteoglicano presente na superfície das células endoteliais que atua de forma antitrombótica. Quando o heparan sulfato entra em contato com a heparina exógena, sua atividade aumenta e ele se torna ainda mais sulfatado, intensificando a anticoagulação. Essa medicação é amplamente utilizada em pacientes com risco de tromboembolismo venoso.¹⁷

Por se ligar às proteínas plasmáticas, sua atividade se torna bastante reduzida, sendo necessária maiores concentrações e infusão endovenosa contínua. A heparina também se liga à célula endotelial e a macrófagos, alterando a sua farmacocinética, porém, a heparina de baixo peso molecular possui maior ação antitrombina, além de maior biodisponibilidade e especificidade.¹⁸

Fibrinolíticos

Os medicamentos da classe dos fibrinolíticos não atuam impedindo a coagulação, mas sim no processo da fibrinólise, realizando a proteólise da fibrina. Essa ação se dá pela ativação e intensificação da conversão do plasminogênio em plasmina. Uma das principais complicações está no risco de hemorragia, sendo a intracraniana a mais grave (mortalidade estimada em 50%)¹⁹. Existem três gerações de fibrinolíticos, sendo classificados quanto a sua especificidade a fibrina^{20,21}. São comercializados como: estreptoquinase, uroquinase, alteplase e tenecteplase.

A estreptoquinase pertence à primeira geração e tem sua origem derivada dos estreptococos β -hemolíticos do grupo C, onde foi isolada e identificada pela primeira

vez pelo médico Dr. William Tillet, em 1948. Por ser uma proteína extracelular purificada, tem potencial imunogênico, sendo pouco utilizada atualmente.

A uroquinase e a alteplase são fibrinolíticos de segunda geração, sendo fibrino-específicas, ativando preferencialmente o plasminogênio que está na superfície da fibrina ao invés do que está circulante na corrente sanguínea. Isso faz com que ambas degradem de forma ainda mais eficaz a fibrina.

Por fim, a tenecteplase faz parte da terceira geração e possui ainda mais seletividade para a fibrina e maior tempo de meia-vida, não necessitando de maiores doses.²²

Antiagregantes plaquetários

Os antiagregantes plaquetários atuam na hemostasia primária, etapa onde ocorre vasoconstrição, mudança na permeabilidade e adesão das plaquetas gerando o “tampão plaquetário”. Sua função consiste na inativação da atividade agregante e adesivante das plaquetas, impedindo a secreção dos seus grânulos, também reduzindo os agregados que já foram previamente formados na corrente sanguínea.²³

Ácido Acetilsalicílico (AAS)

O AAS, comercialmente conhecido como aspirina, é o maior representante dos antiagregantes plaquetários, foi descoberto em 1829 por Leroux, mas sua ação de anticoagulação foi conhecida só ao final da década de 1960. Seu principal mecanismo de ação consiste na inibição do tromboxane A₂ (TXA₂) através do bloqueio irreversível das ciclooxigenase COX 1 (rim, estômago e plaquetas) e COX 2 (SNC, traquéia, rim, células endoteliais, testículos, ovários, etc). Esta inibição decorre da acetilação da molécula da serina (posição 529 na COX-1 e 516 na COX-2).

O TXA₂ é um forte agregante plaquetário e vasoconstritor, tendo sua atividade equilibrada pela ação da prostaciclina. O efeito do AAS sobre o TXA₂ tem duração de dez dias, sendo o tempo de meia vida das plaquetas.^{23, 24}

Clopidogrel

Outro medicamento dessa classe fortemente utilizado é o clopidogrel, uma tienopiridina. Seu mecanismo de ação consiste na inibição seletiva da adenosina difosfato (ADP) a qual induz agregação plaquetária. Essa droga possui rápida absorção e quando em dose de ataque, consegue inibir a agregação após duas horas da administração. É comumente utilizada em conjunto com o AAS em pacientes com implante de *stent* e nas síndromes isquêmicas agudas^{25, 26}

Considerações finais

Com a evolução dos estudos sobre os medicamentos inibidores da coagulação foi possível sintetizar classes de drogas que conseguem atuar em diferentes etapas da cascata da coagulação, tornando seu uso cada vez mais específico e eficaz, diminuindo de forma considerável a mortalidade de pacientes portadores de doenças trombóticas, principalmente quando utilizados em conjunto.

Referências

1- COLMAN RW; CLOWES AW; GEORGE JN; HIRSH J & MARDER VJ. Overview of hemostasis. In: COLMAN RW; HIRSH J; MARDER VJ; CLOWES AW & GEORGE JN, eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 4th ed, Lippincott; Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 3-16, 2001

2- WARDROP D, KEELING D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008;141(6):757-63.

3- SERRANO C, FENELON G, S
OEIRO A, NICOLAU J, PIEGAS L, MONTENEGRO S. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3Supl.):1-93.

4- MACFARLANE RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 202: 498-499, 1964.

5- JENNY NS & MANN KG. Coagulation cascade: an overview. In: LOSCALZO J & SCHAFFER AI, eds. *Thrombosis and hemorrhage*, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 3-27, 1998.

6- ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.

7- LOPES RD, PICCINI JP, HYLEK EM, GRANGER CB, ALEXANDER JH. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Trombolysis.* 2008;26(3):167-74.

8- PRANDONI A, WRIGHT I. The anticoagulants: heparin and the Dicoumarin 3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull NY Acad Med.* 1942; 18: 433-58.

9- FAIRWEATHER RB, ANSELL J, VAN DEN BESSELAAR AM, BRANDT JT, BUSSEY HI, POLLER L, ET AL. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 768-81.

10- RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. *Farmacologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone; 2004.

11- GOODMAN LS, GILMAN A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.

12 YOSHIYUKI, I., ET AL. Biochemical and pharmacological profile of darexaban, an oral direct Xa inhibitor. *European Journal of Pharmacology* (2011): 49-55

13 KATSUNG, B., S. MASTERS AND A. TREVOR. *Basic and Clinical Pharmacology* 11th Edition. United States of America: McGraw-Hill, 2009. [S.l.: s.n.]

14- GREINACHER A, VÖLPEL H, JANSSENS U, HACH-WUNDERLE V, KEMKES-MATTHES B, EICHLER P, ET AL. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation.* 1999;99(1):73-80.

15- HIRSH J, WARKENTIN TE, SHAUGHNESSY SG, ANAND SS, HALPERIN JL, RASCHKE R, ET AL. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2001;119:64-94S.

16. WEITZ JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337: 688-98

17- ESKO, J. D.; SELLECK, S. B. Order out of chaos: assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Annual review of biochemistry*, v. 71, p. 435-71, jan. 2002.

18- DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE* FELIPE NEVES DE ALBUQUERQUE. Utilização das heparinas nas síndromes isquêmicas agudas. Rev SOCERJ Vol XIV NO 1 2001

19- BRASS LM, LITCHMAN JH, WANG Y, GURWITZ JH, RADFORD MJ, KRUMHOLZ HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. Stroke. 2000;31(8):1802-11.

20- LONGSTAFF C, KOLEV K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. J Thromb Haemost. 2015; Suppl 1:S98-S105.

21- ADIVIRIYA, KHASA YP. The evolution of recombinant thrombolytics: current status and future directions. Bioengineered 2017;8(4):331-58.

22- BARUZZI, A.C.A.; STEFANINI, E.; MANZO, G. Fibrinolíticos: indicações e tratamento das complicações hemorrágicas. Revista Sociedade Cardiologia do Estado de São Paulo, v.28, n. 4, p.421-427, 2018.

23- ANTONIO AC. Farmacologia Cardiovascular Aplicada à Clínica 2a edição - - Revinter - Rio de Janeiro - 1998 .

24- PATRONO C, COLLER B, DALEN JE, ET AL. Platelet-active drugs: the relationships among doses, effectiveness, and side effects. Chest 2001; 119 (suppl): 39S-63S.

25- MATTOS LA, LEMOS NETO PA, RASSI A JR, MARIN-NETO JA, SOUSA AG, DEVITO FS, ET AL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição, 2008). Arq Bras Cardiol. 2008;91(4 supl.1):1-58.

26- KONKLE BA, SCHAFER AI. Hemostasia, trombose, fibrinólise e doença cardiovascular. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.2067-92.