

Alterações da Hemostase

FIBRINÓLISE



HEMORRAGIA



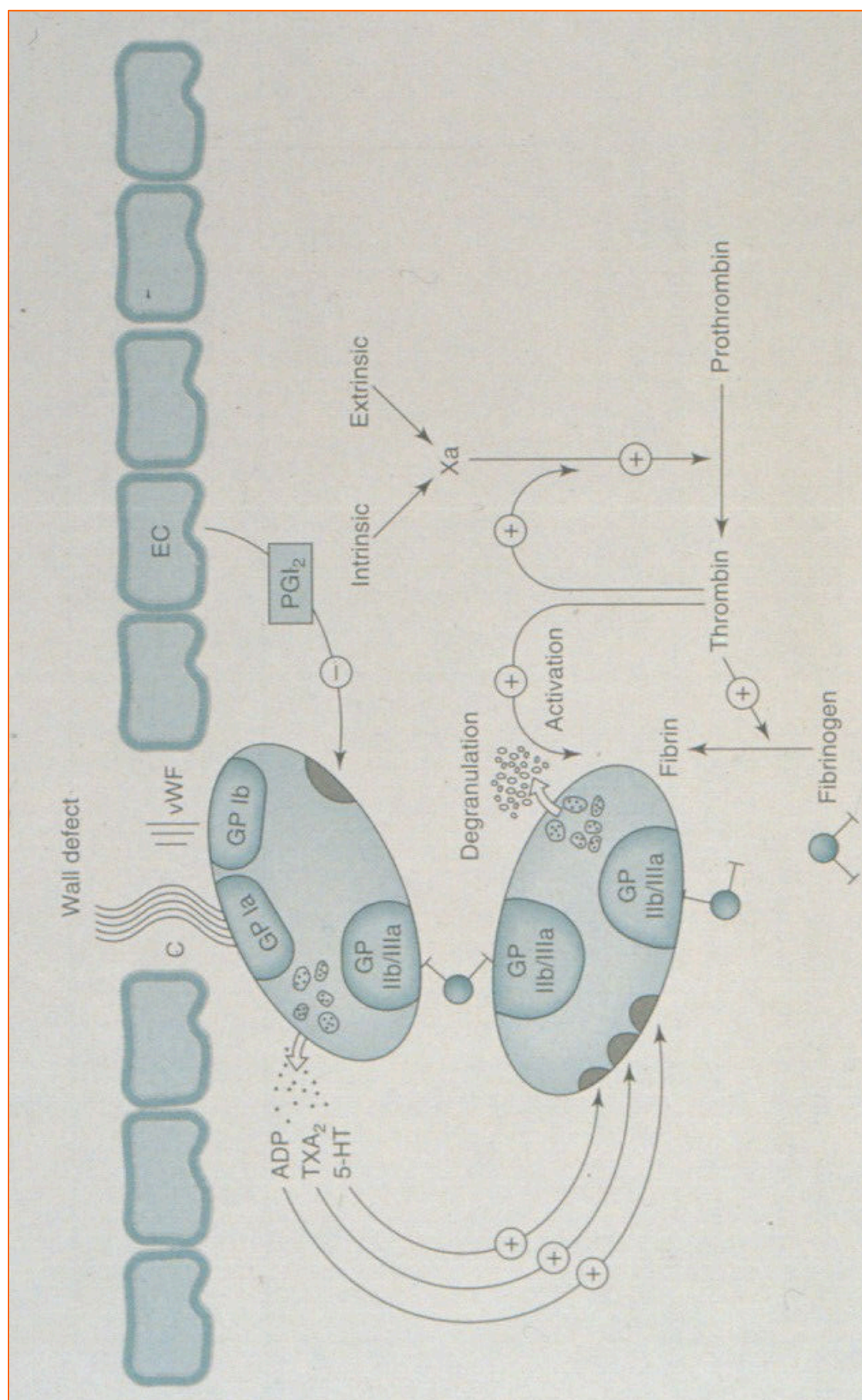
SANGUE



TROMBOSE

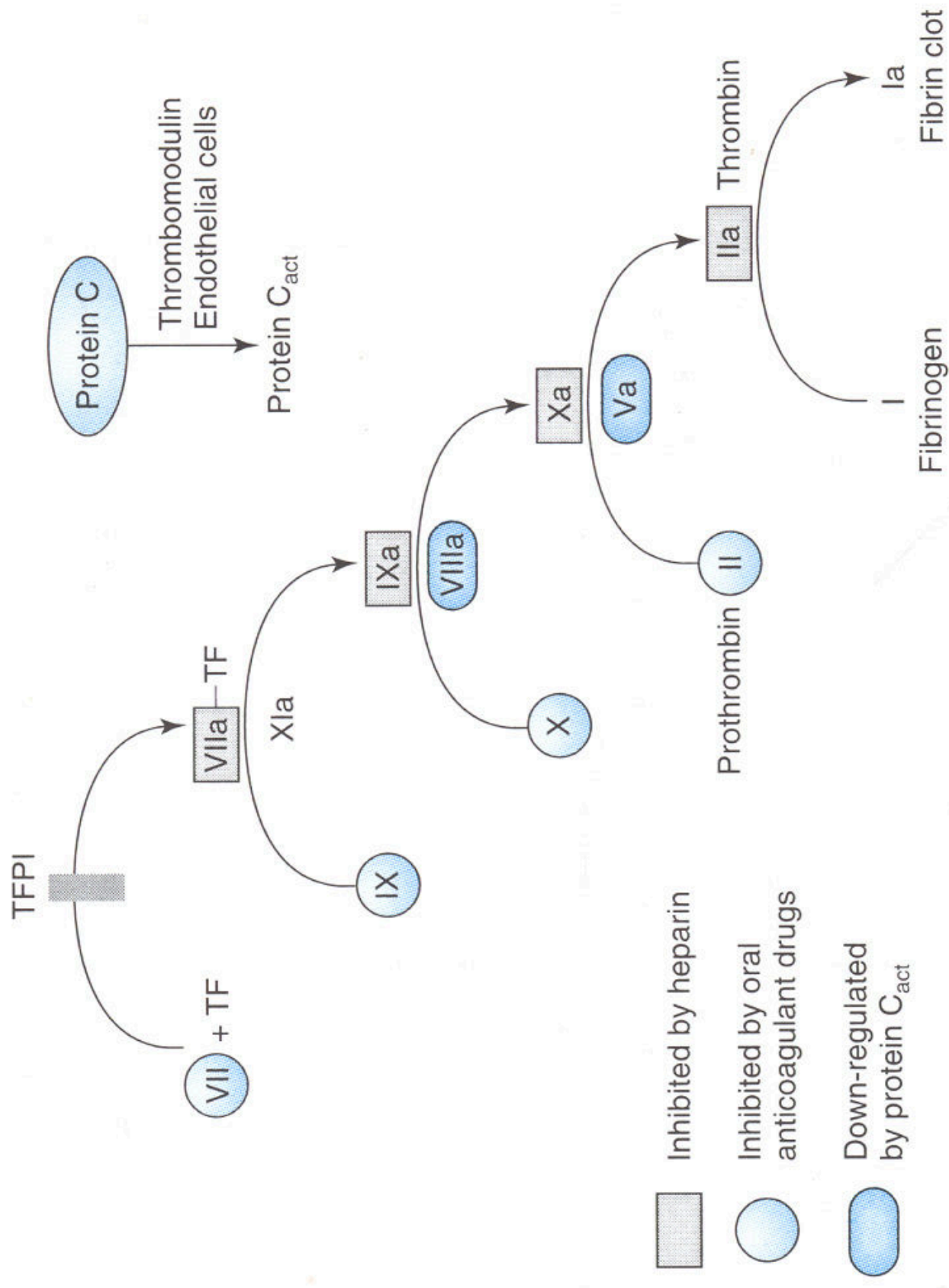
COAGULAÇÃO

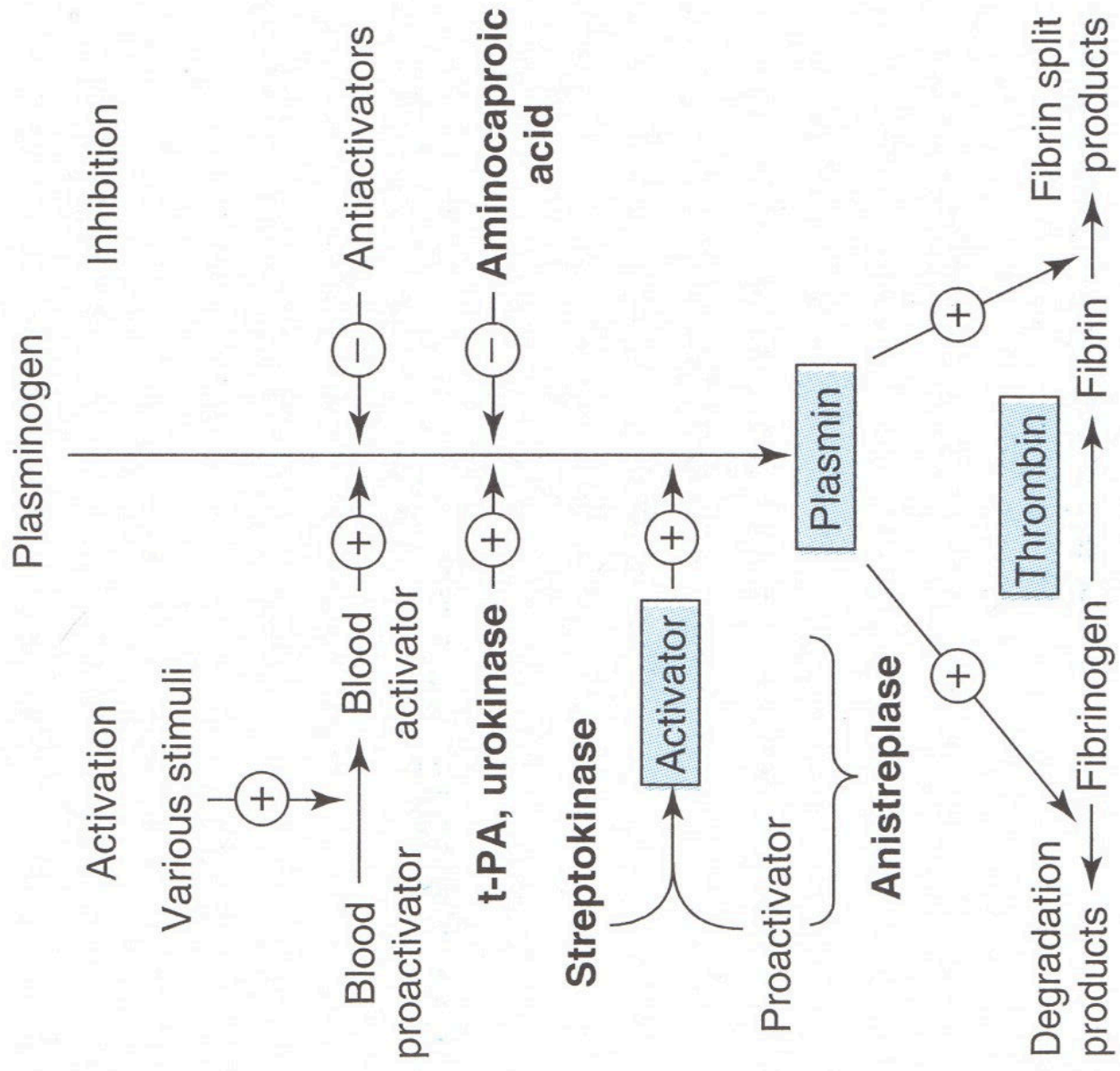




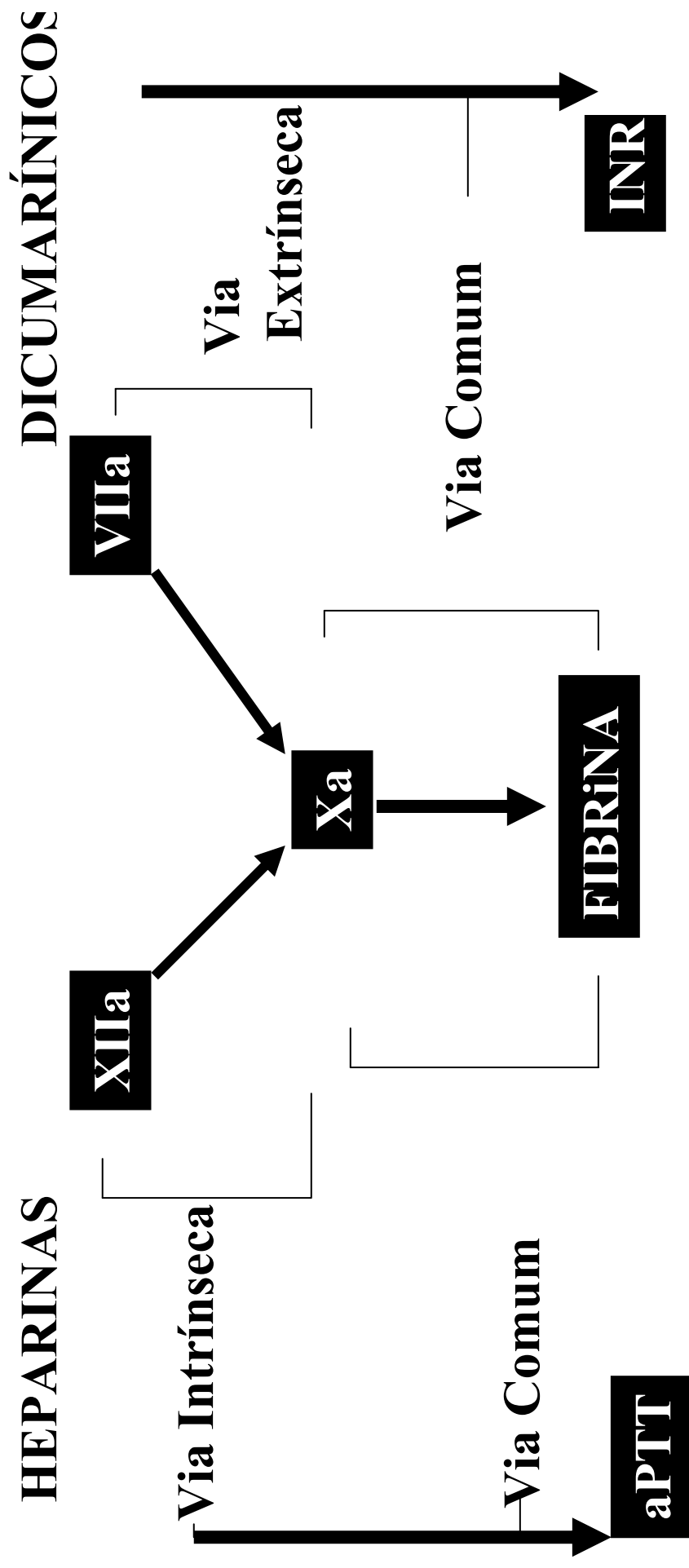
Componentes da Hemostase

- **Formação da fibrina**
- **Dissolução da fibrina**
- **Agregação das plaquetas**
- **Tono vascular**





COAGULAÇÃO

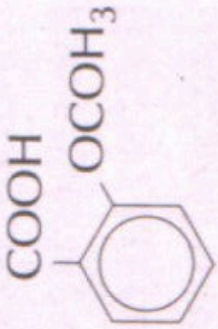
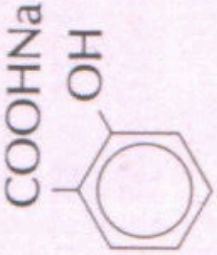
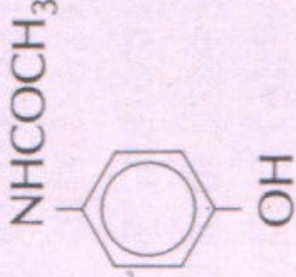


FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

- Anti-agregantes das plaquetas
- Anticoagulantes
- Fibrinolíticos

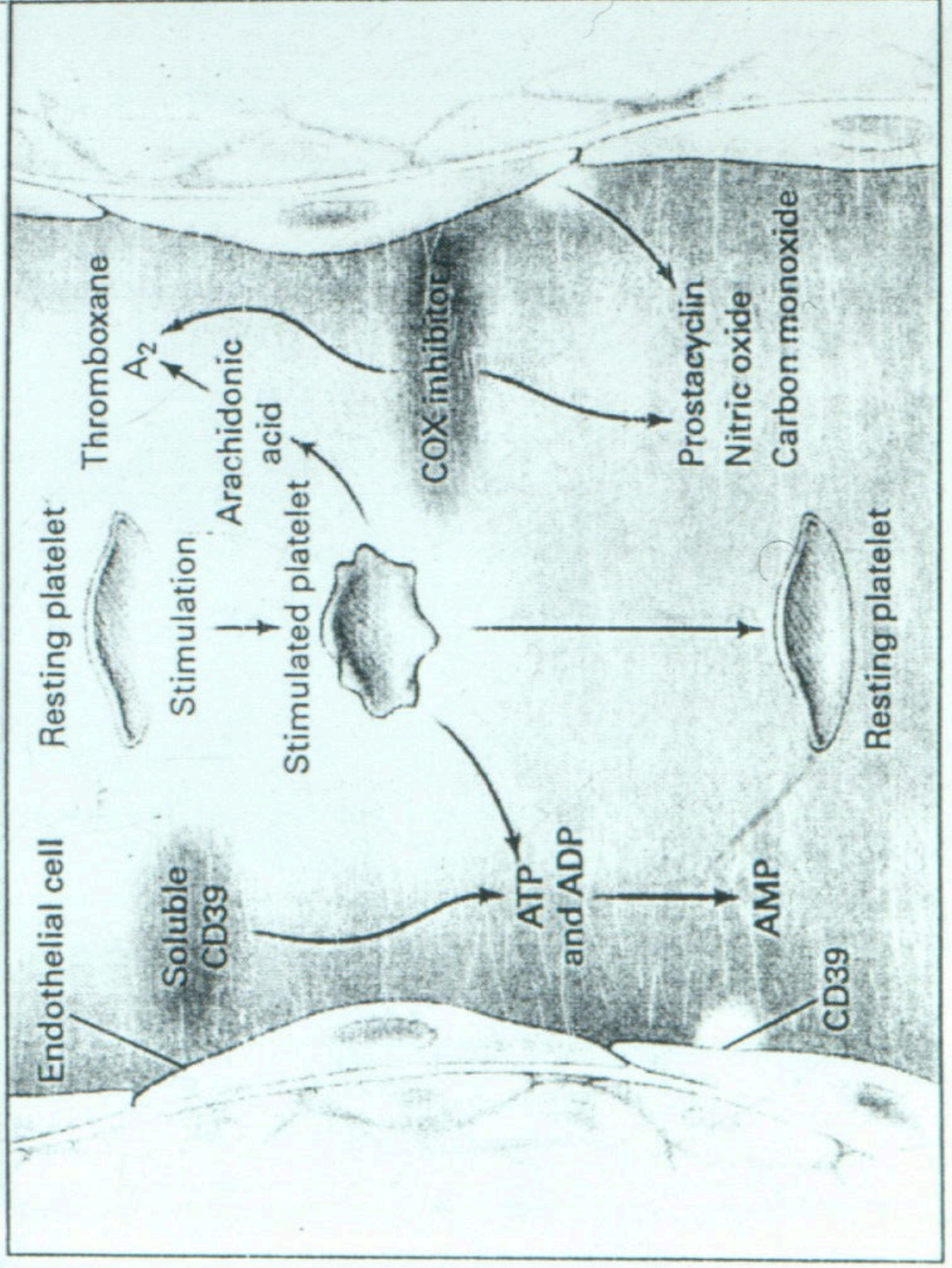
ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

- TXA₂ - Ác. acetilsalicílico
- ADP - Ticlopidina, Clopidogrel
- GP IIb/IIIa - Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide
- Inibição da fosfodiesterase - Dipyridamol

					
		Acetylsalicylic Acid (mg/day)		Sodium Salicylate	Acetaminophen
		80 to 325	1,000 to 3,000	4,000 to 6,000	
Antipyresis	●	●	●	●	●
Analgesia	●	●	●	●	●
Anti-inflam- mation	●	●	●	●	●
Inhibition of prostaglandin biosynthesis	* ●	●	●	●	●

● Present ● Absent * In platelets only

COX INHIBITORS AND THROMBOREGULATION



LIMITAÇÕES DA ASPIRINA

- Inibição irreversível da ciclooxigenase
- Diminuição da síntese da protaciclina
- Risco de agressão gástrica
- Risco de broncoespasmo

Limitações da Ticlopidina

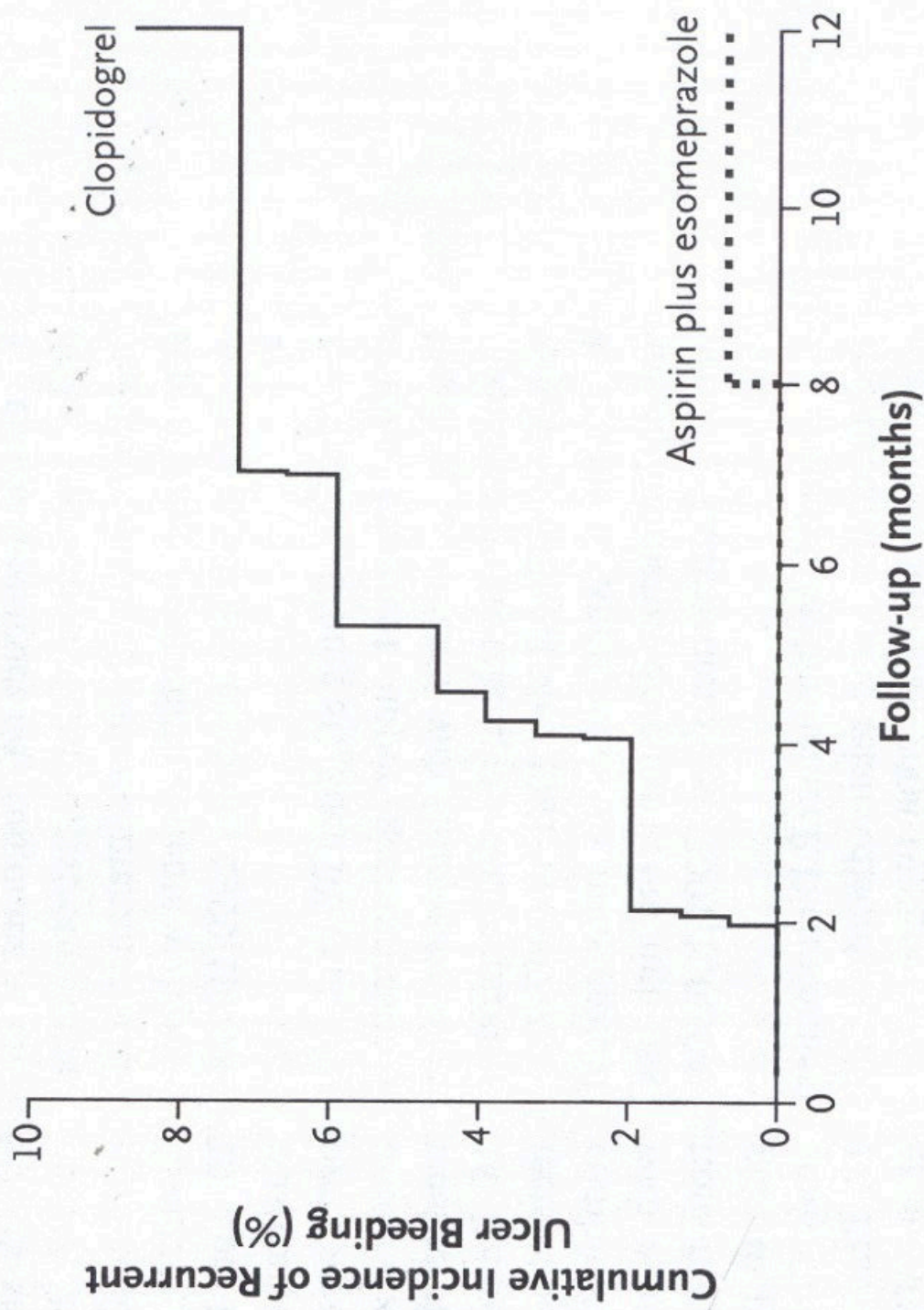
- Risco de leucopenia
- Risco de trombocitopenia
- Aumento do transito intestinal

Clopidogrel vs. Ticlopidina

- Melhor tolerância digestiva
- Menor risco de leucopenia
- Maior custo

Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazol to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding*

*NEJMed 217:238-44;2004



No. at Risk													
		Follow-up (months)											
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Clopidogrel	161	153	150	141	137	135	134						
Aspirin plus esomeprazole	159	153	150	146	144	140	139						

Antagonistas da GP IIb/IIIa

PARENTÉRICA

- Anticorpo monoclonal-
abciximab
- Compostos de síntese-
eptifibatide, tirofiban,
lamifiban

ORAL

- Xemilofiban, orbofiban

Evolução dos Anticoagulantes

- Jay McLean(1916)-isolou a heparina a partir do fígado e, descreve o seu notável efeito ancoagulante
- Henrik Dam(1920s)-a falta de vitamina K(“Koagulation”) causa hemorragia em animais de experiência(interferência na síntese de factores da coagulação)
- Karl Paul Link(1930s)-identificação do Dicumarol(antagonista da Vit.K)
- A Wisconian Alumni Research Foundation(“WARFARIN”)(1948)-introduz a Varfarina(o derivado mais activo do dicumarol) como raticida
- Varfarina (1955)-introduzida no arsenal terapêutico. Em 1999, a Varfarina foi o 11º medicamento de maior consumo nos USA
- Fraccionamento das heparinas-Heparinas de baixo peso molecular
- Síntese do pentasacárido(Fondaparinux)-inibição selectiva do factor Xa
- Hirudinas (extraídas da sanguessuga)-inibidores directos da trombina
- Síntese de vários inibidores directos da trombina,alguns activos por via oral

Classificação de Anticoagulantes

Inibidores Indirectos da trombina

- Heparinas classicas(parentérica)
- Heparinas fraccionadas(parentérica)
- Fondaparinux (parentérica)
- Dicumarinas(oral)

Inibidores directos da trombina

- Hirudinas(parentérica)
- Ximelogatran(oral)

HEPARINAS

Stander (alto peso molecular)	5000-30000*	Biológica
--------------------------------------	-------------	------------------

Fraccionadas (baixo peso molecular)	<7000*	Fracc. das heparinas naturais
--	--------	--------------------------------------

Fondaparinux	Pentasacárido	Síntese
---------------------	---------------	----------------

* *Dalton*

HEPARINAS

Heparina Standard

Heparina sódica

Heparinas fraccionadas

Daltaparina

Enoxaparina

Nadroparina

Reviparina

Tinzaparina

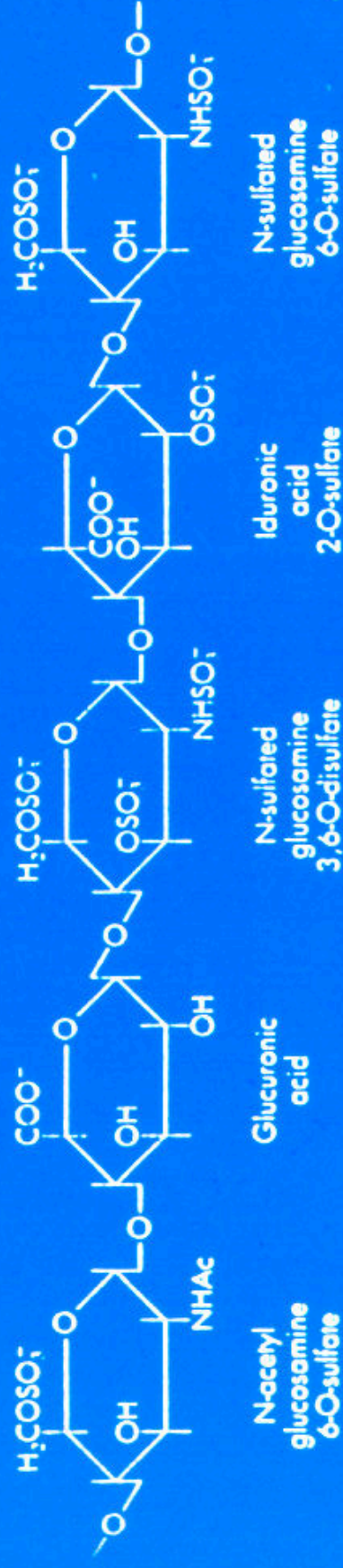
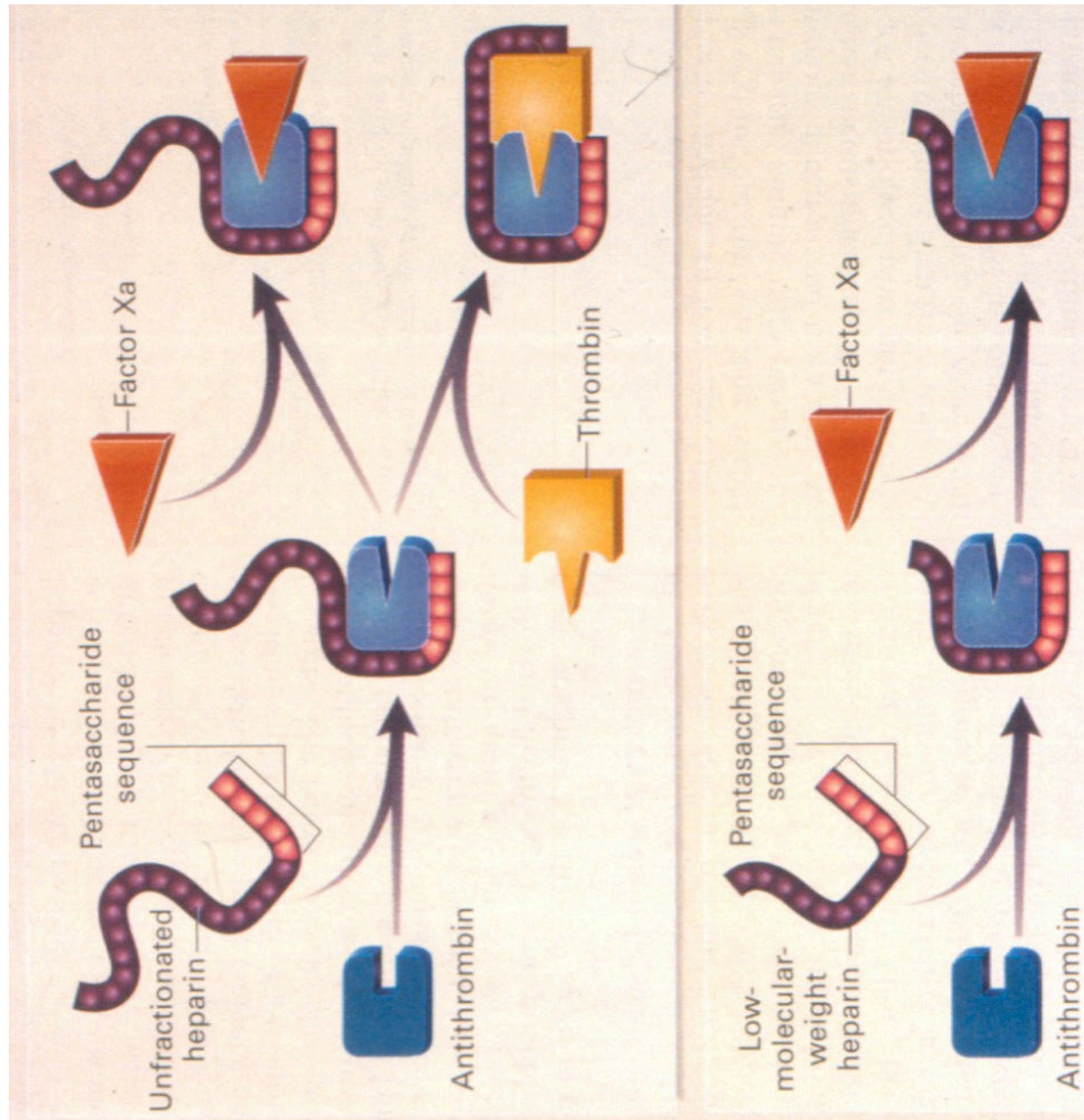


Figure 55-2. *The antithrombin-binding structure of heparin.*



HEPARINA NÃO FRACCIONADA

Mecanismo de Acção

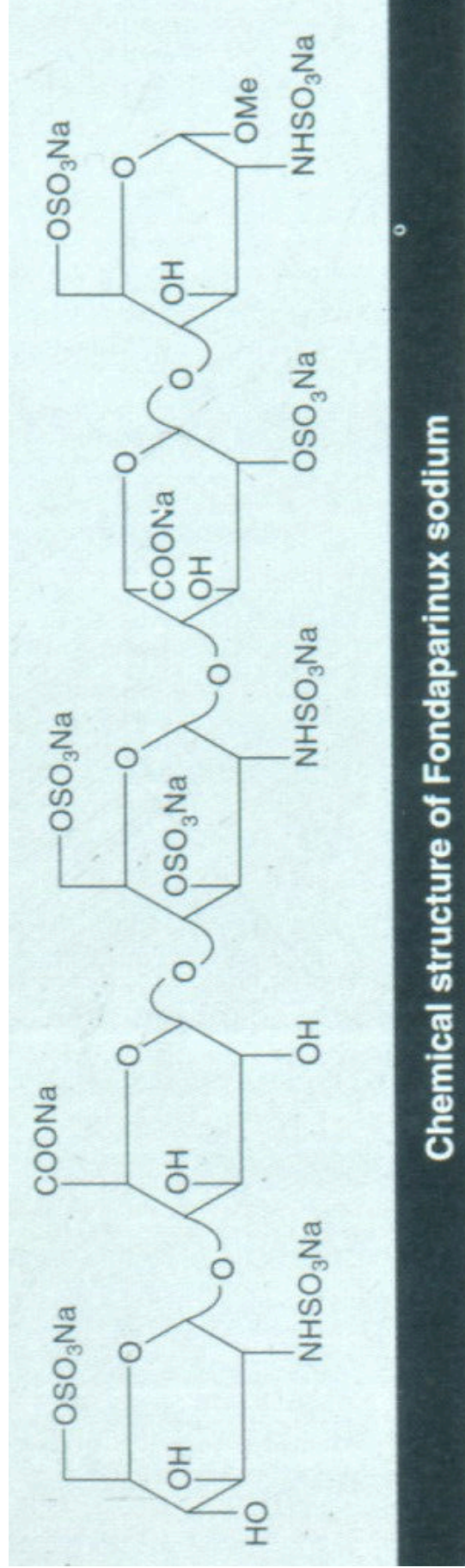
- Activação da AT III
- Inibição da adesão das plaquetas
- Efeito antitrombótico (endotélio)
- Incremento da fibrinólise

Limitações da Heparina Convencional

- Imprevisibilidade do efeito-necessidade de monitorização laboratorial (aPTT)
- Administração parentérica
- Efeito sobre a coagulação/plaquetas
- Efeito *minor* sobre a trombina fixada ao coágulo
- Risco de trombocitopenia (2.5%)
- Osteoporose (tratamento prolongado)

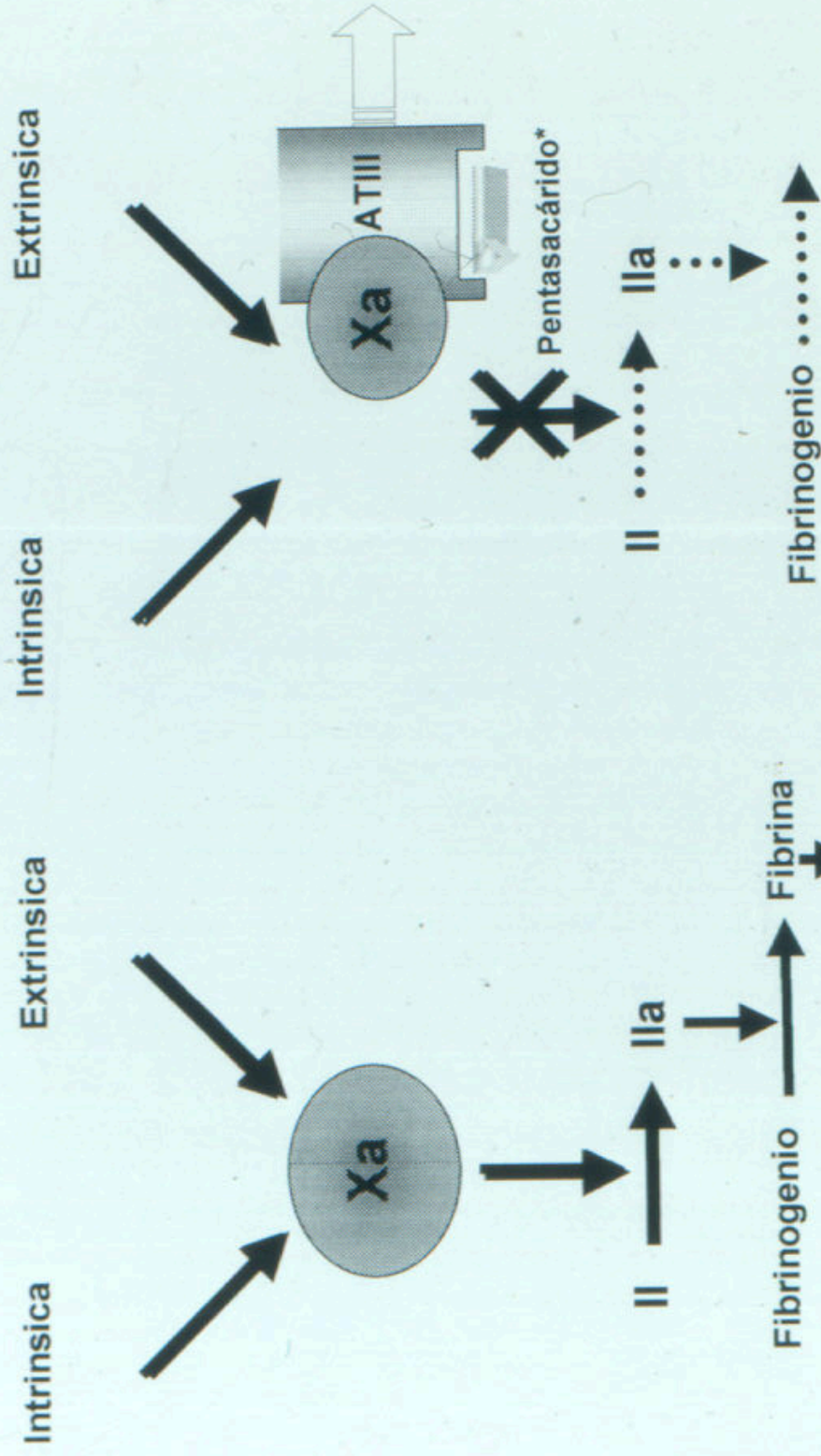
HEPARINAS FRACCIONADAS / NÃO FRACCIONADAS

VANTAGEM	MECANISMO
<ul style="list-style-type: none">• Resposta mais previsível• Melhor biodisponibilidade• Velocidade de depuração independente da dose• Semi-vida mais longa	<ul style="list-style-type: none">Menor ligação às proteínas e a elementos celularesMenor fixação ao endotélioMenor ligação aos macrófagosMenor ligação aos macrófagos



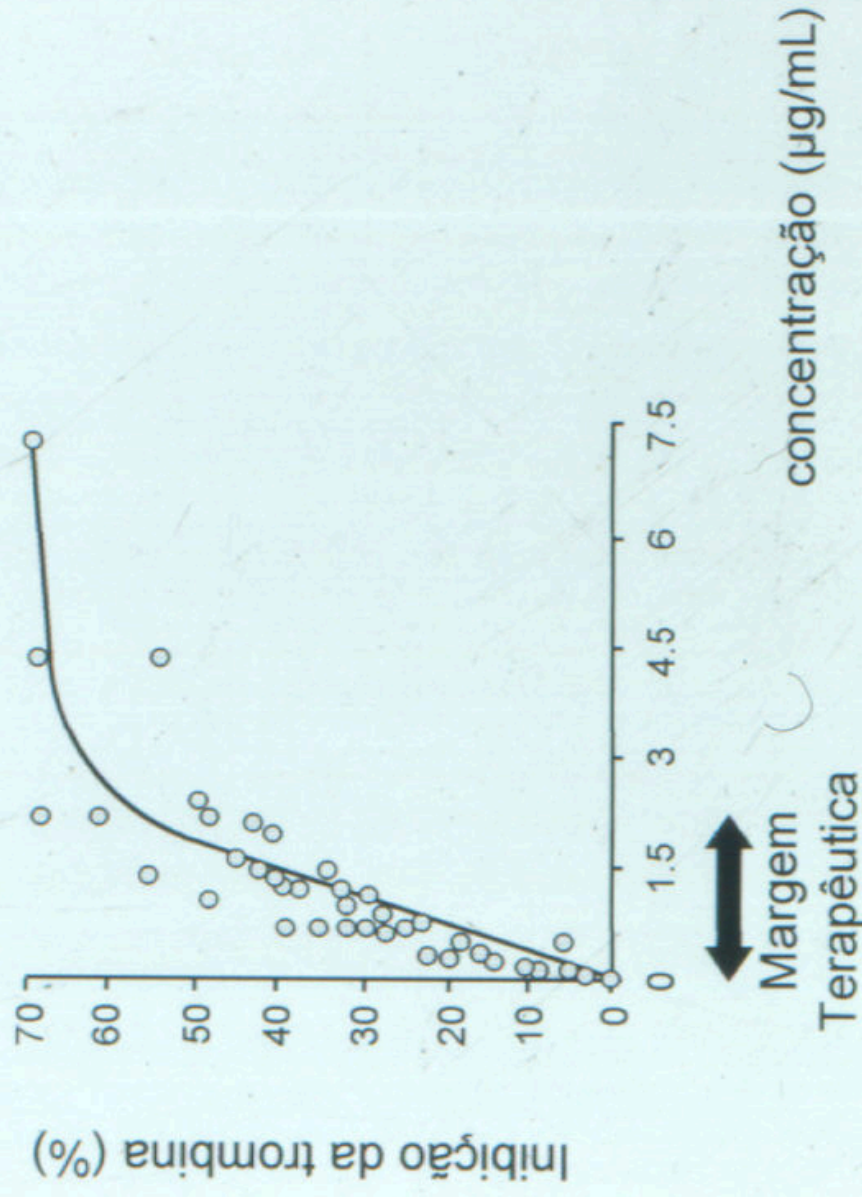
Chemical structure of Fondaparinux sodium

Pentasacárido*



* fondaparinux

Pentasacárido*: Selectividade



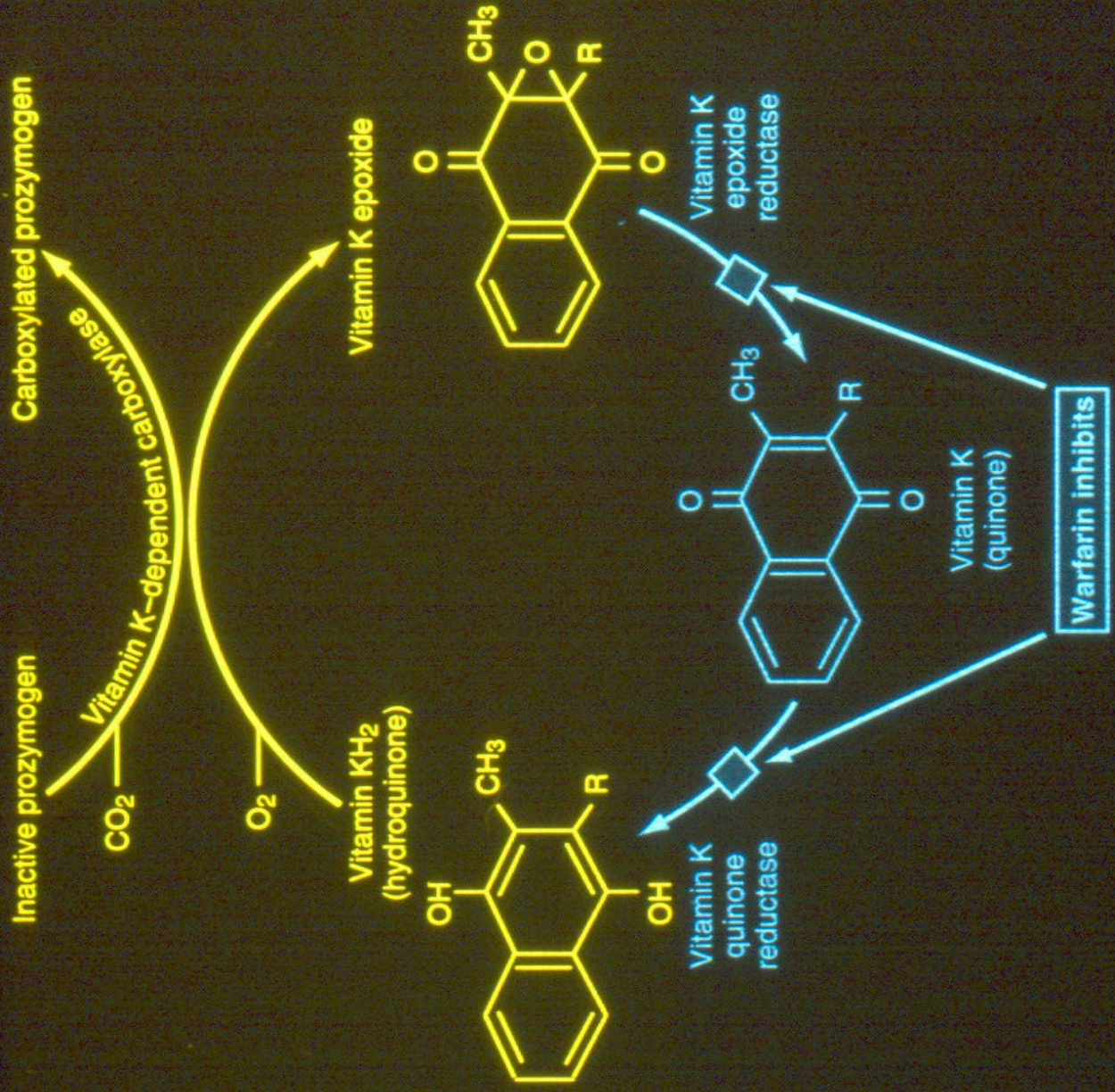
* fondaparinux

Reversão do Efeito das Heparinas

- Interrupção da terapêutica
- Sulfato de protamina

Derivados da Dicumarina

Estrutura	Análogos da vitamina K
Mecanismo de acção	Antagonistas da vitamina K: II, VII, IX e X e das proteínas C e S; período de latência 8-12 h; dur. acção-6-60 h
Farmacocinética	Bem absorvido por via oral; t/2-36-42 h. Ligação às proteínas plasmáticas-95-99%. Acumulação nos microsomas hepáticos. Dose de carga. N/aparece no leite
Toxicidade	Hemorragis, necrose da pele, embriopatia
Antagonistas	Vitamina K-1. Plasma fresco/factores da coagulação
Monitorização	INR (relação normalizada internacional)



Algumas Interações com Varfarina

- **Alteração farmacodinâmica: Cefalosporinas da 3ª geração, antiagregantes**
- **Alterações farmacocinéticas:**
 - 1-Aumento das concentrações plasmáticas: alopurinol, eritromicina, AINEs, cimetidina, amiodarona
 - 2-Diminuem as concentrações plasmáticas: -resinas, laxantes, álcool, antiepilépticos, rifampicina

Limitações da Varfarina

- Interações medicamentosas
- Necessidade absoluta de monitorização laboratorial(INR)
- Embriopatias e morte fetal
- Necrose hemorrágica

Anticoagulante Ideal

- Eficácia
- Ausência de efeitos adversos significativos(hemorragia, etc.)
- Activo por via oral
- Sem necessidade de monitorização laboratorial
- Reversibilidade fácil e rápida do efeito anticoagulante
- Custo reduzido

ANTICOAGULANTES

Actuais

- HEPARINAS
- DICUMARÍNICOS
- LEPIRUDINA

Em Desenvolvimento

- Ximelagatran (uso oral)
- Novas heparinas activas por via oral (novas moléculas de transporte)

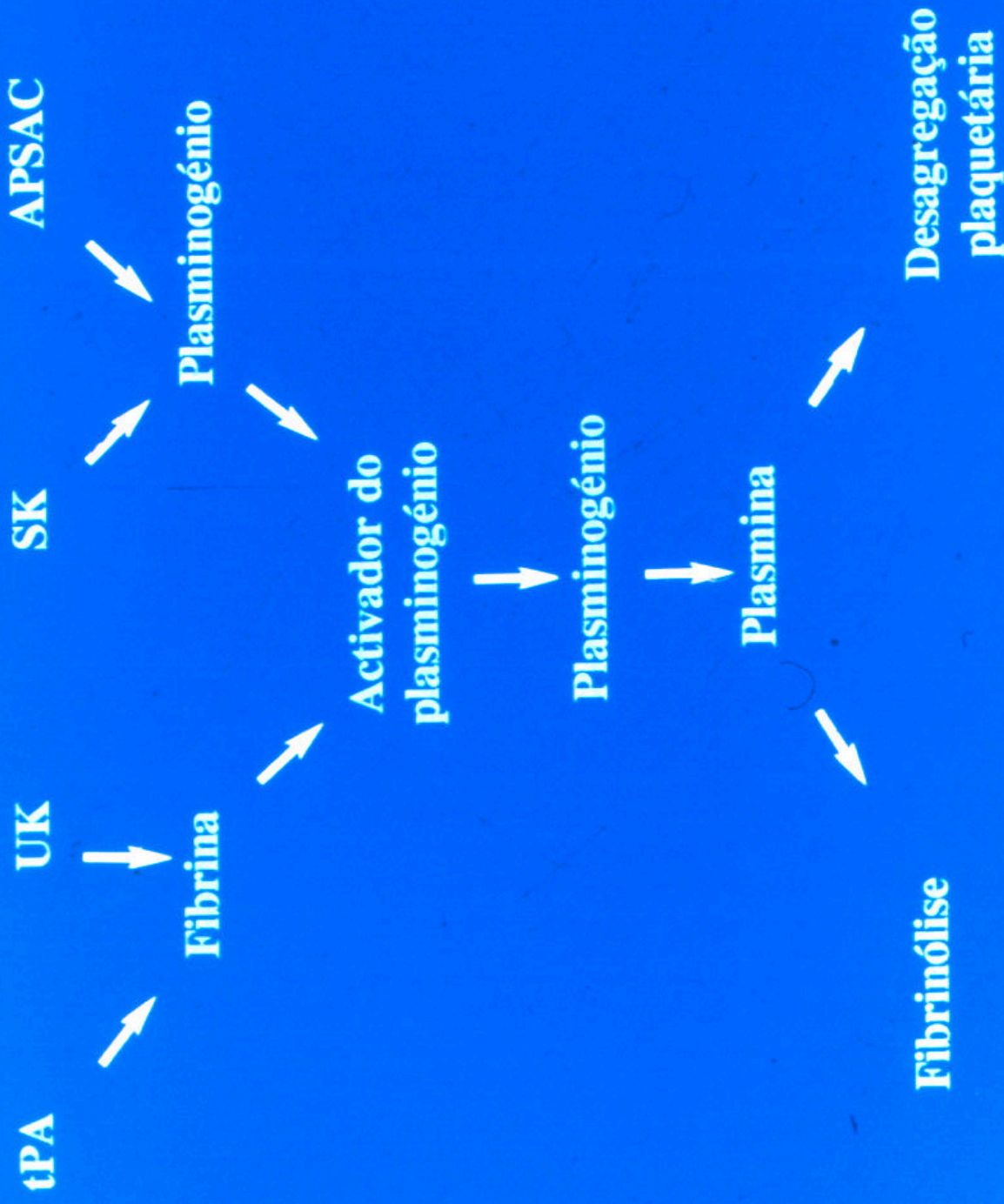
XIMELAGATRAN

- Derivado da glicina
- Pro-fármaco, activo por via oral
- Inibidor competitivo da trombina
- Não necessita de controlo laboratorial

FIBRINOLÍTICOS

- Estreptoquinase
- Anistreplase (Apsac)
- rt-PA (Alteplase)
- Reteplase
- Tenectoplas

MECANISMO DE ACÇÃO DOS FIBRINOLÍTICOS



Diferenças entre Fibrinolíticos

	SK		t-PA		Reteplase		APSAC	
Origem	Bact.	E.G.	E.G.	E.G.	Bact.			
T/2(min)	20	5	15	90				
Heparina	N	S	N	N				
Selectividade	-	+++	+	++++	+			
Fibrinólise	+++	+	+	+	+			
Hipotensão	+++	+	+	+	+			
Reoclusão (%)	5-20	10-30	--	5-20				
Alergia	++	-	-	+				
Custo(\$)	500	2800	2800	2700				

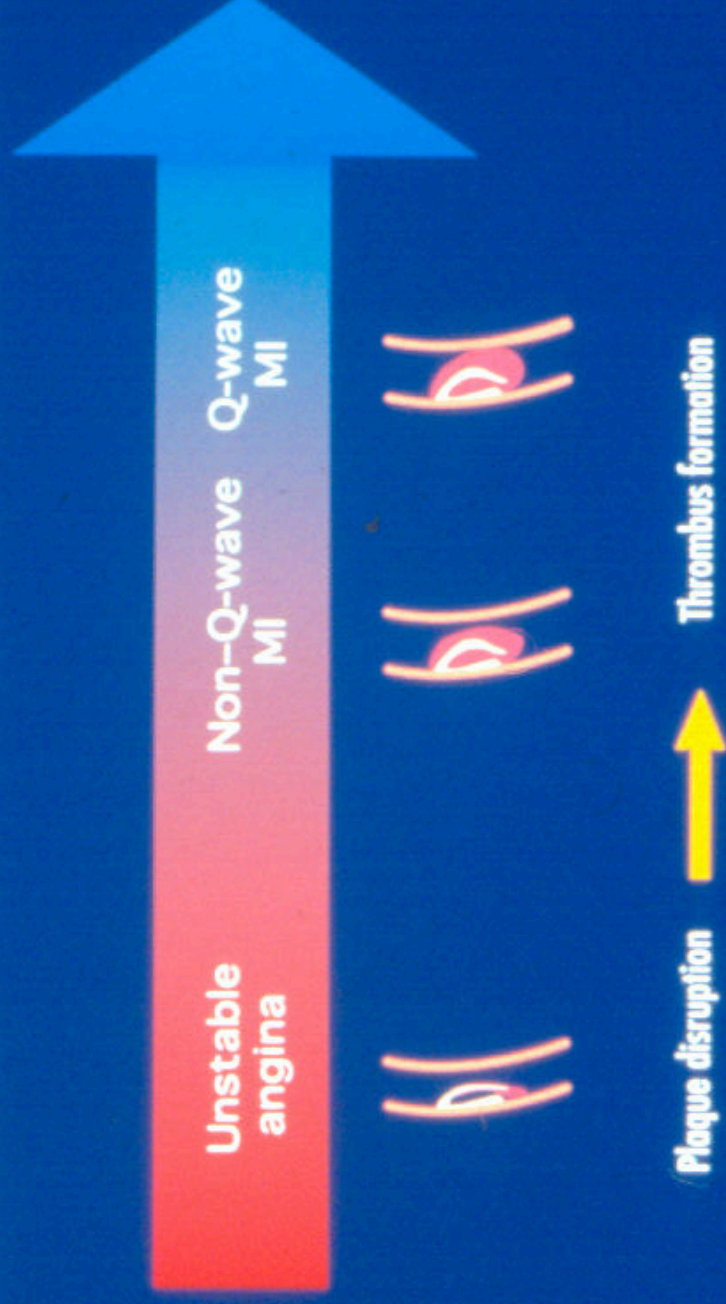
Aplicações Terapêuticas

Antiagregantes	Anticoagulantes	Fibrinolíticos
Doença coronária	Trombose venosa	Enfarte do miocárdio
AVC	Embolia pulmonar	Embolia pulmonar
	Fibrilação auricular	AVC
	Enfarte do miocárdio(c/aneur.)	

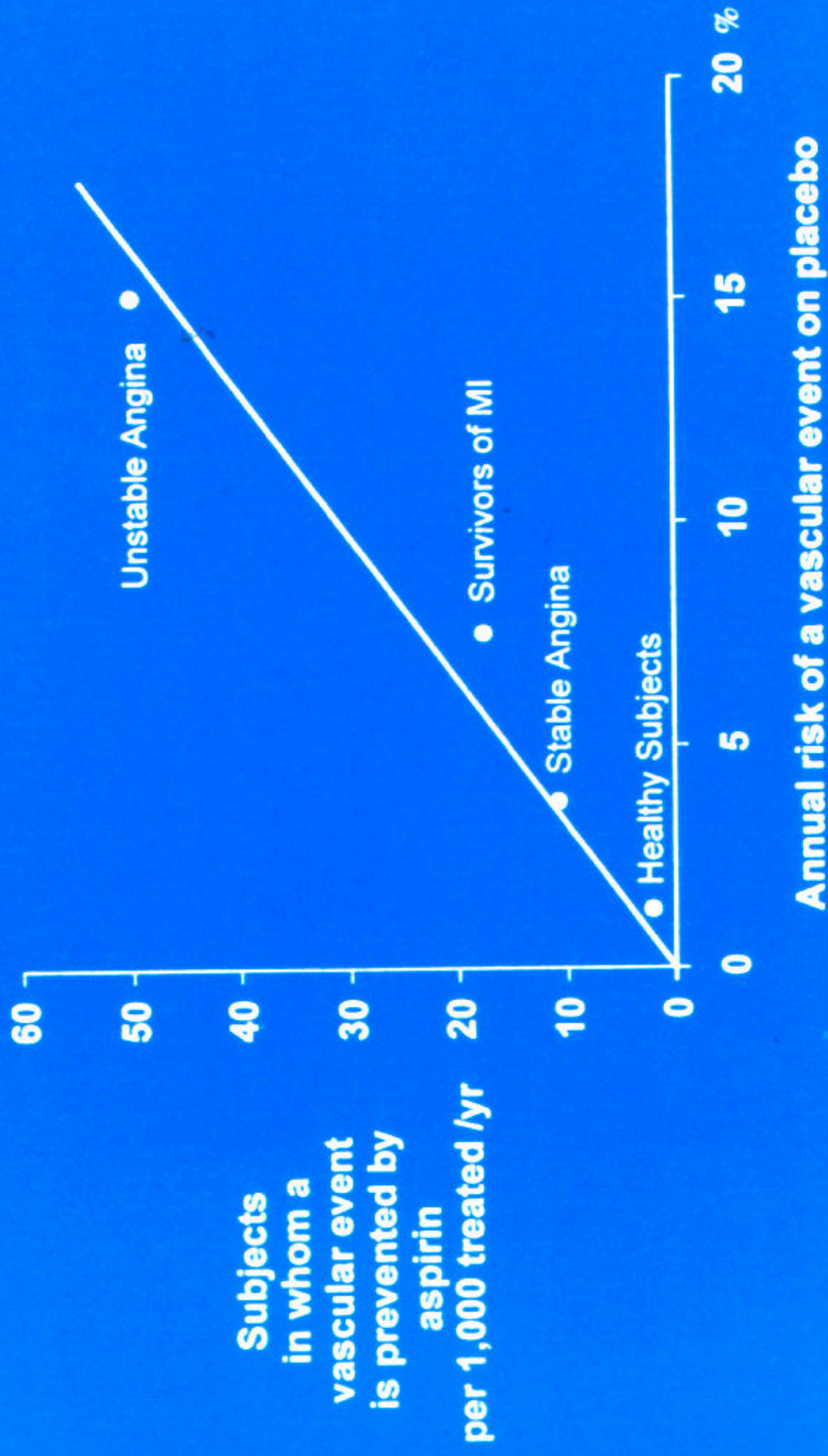
Anti-hemorrágicos

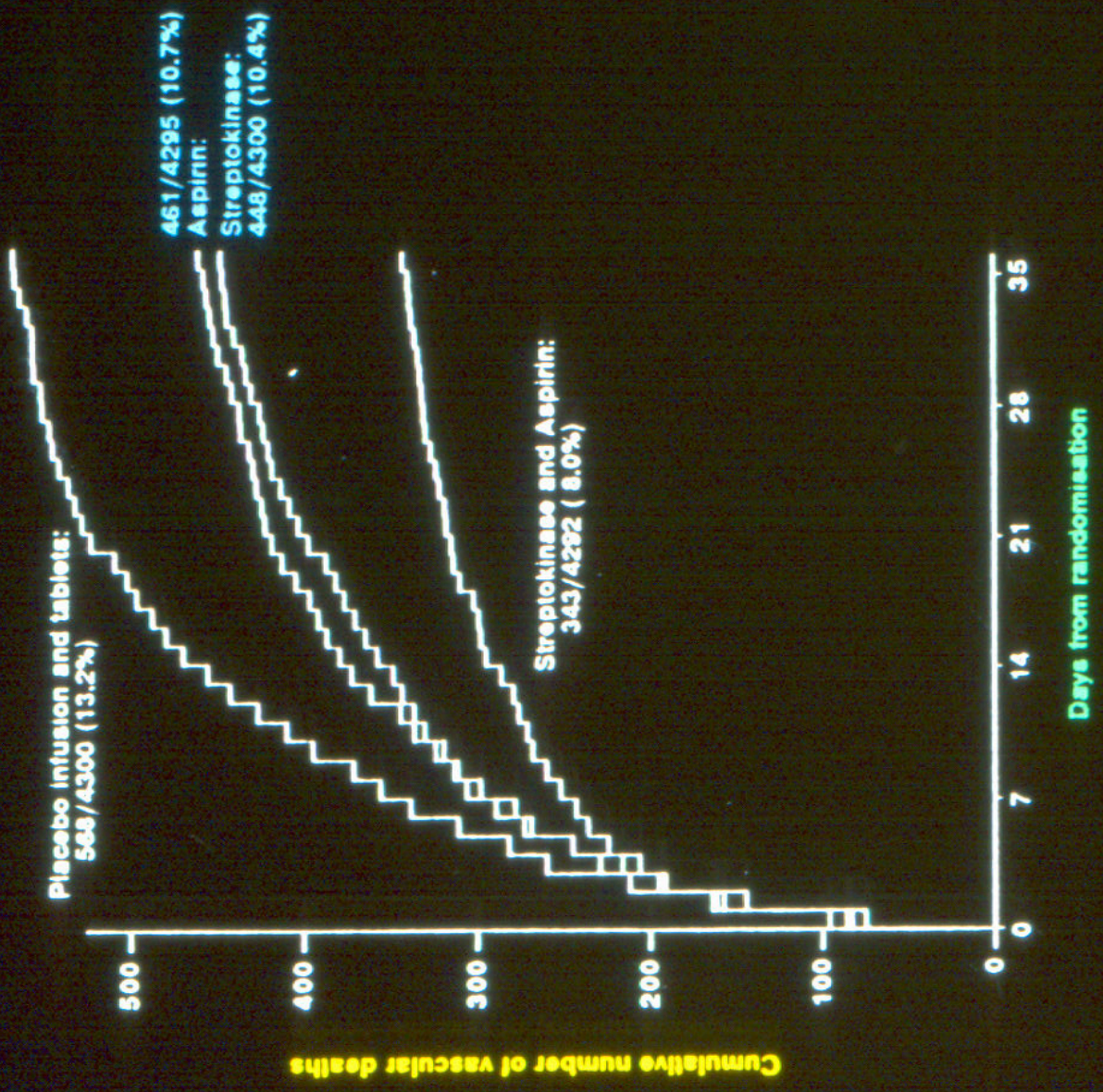
- Vitamina K
- Crioprecipitados
- Factores de coagulação
- Desmopressina (>factor VIII)
- Sulfato de protamina
- Inibidores da fibrinólise(ác. aminocaproico,ác tranaxamico, aprotinina)

The spectrum of acute coronary ischemic syndromes

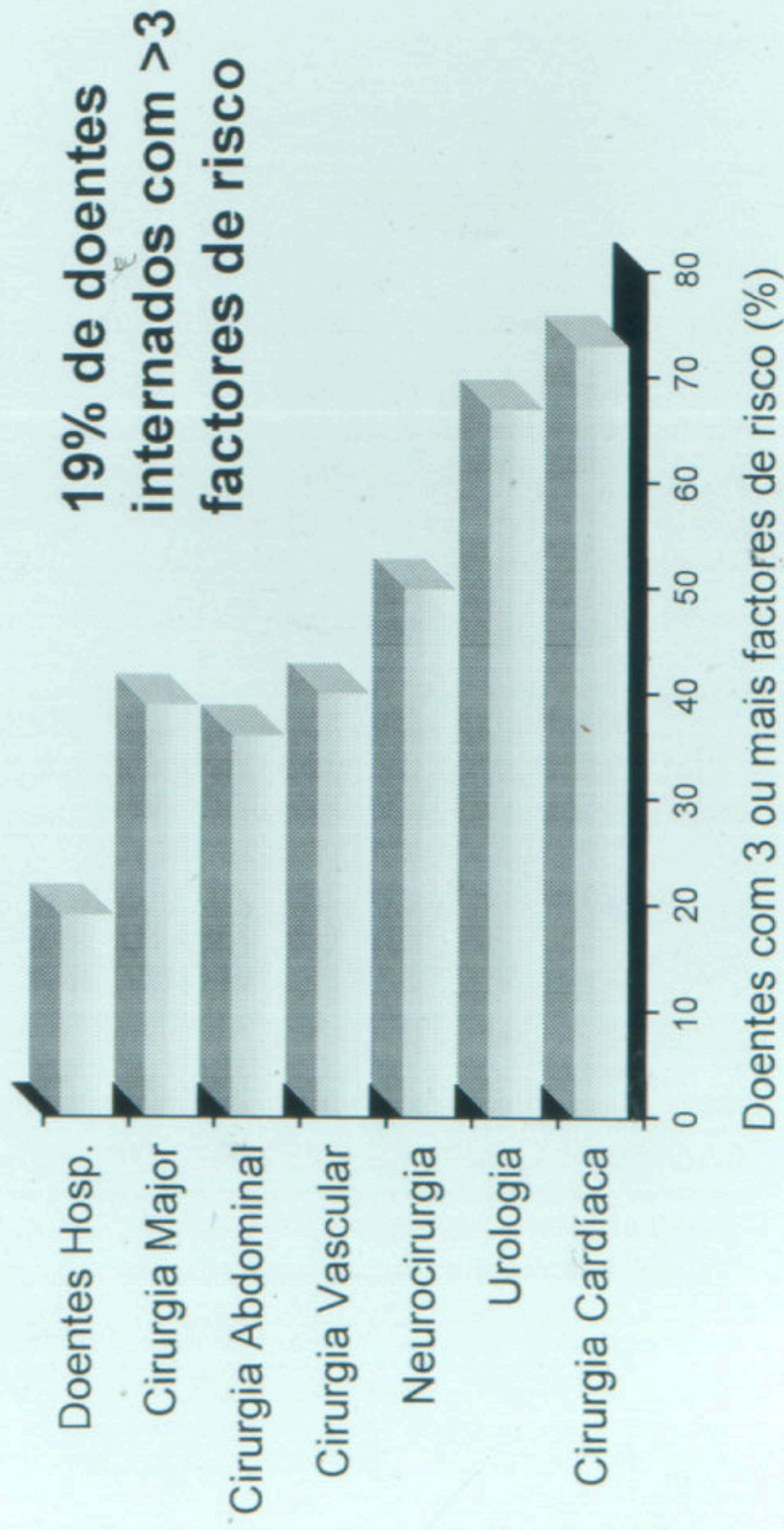


MI = myocardial infarction



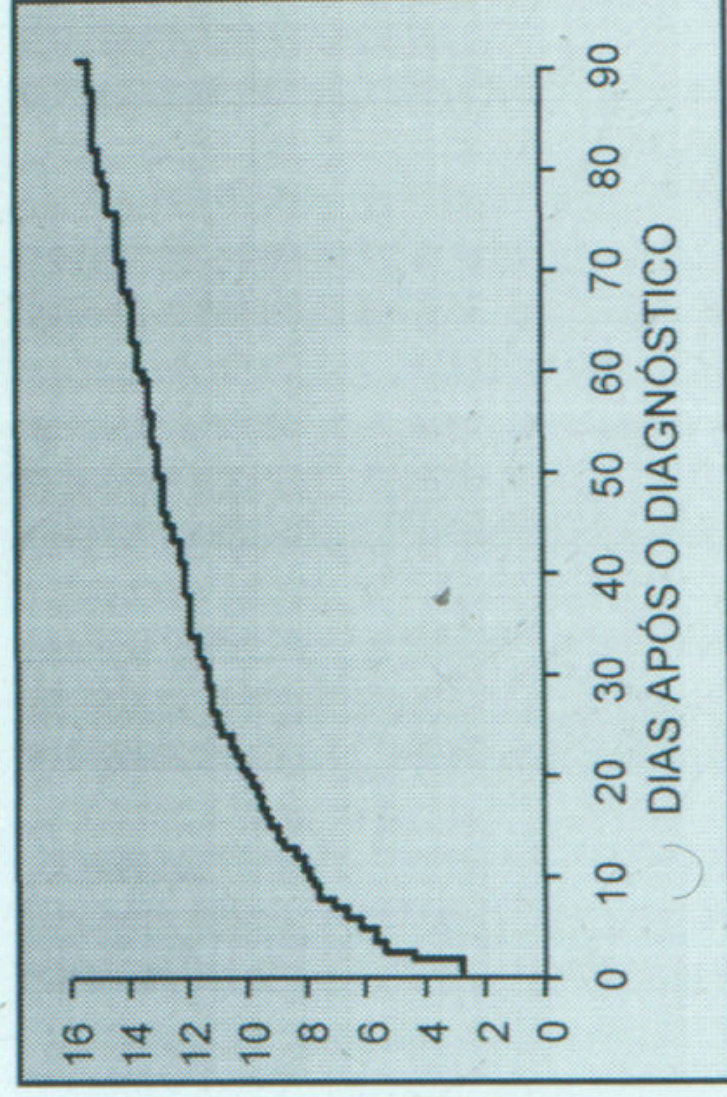


FRQUÊNCIA DE TVP EM DOENTES HOSPITALIZADOS



MORTALIDADE POR EP

MORTALIDADE
ACUMULADA



75% NA PRIMEIRA ADMISSÃO