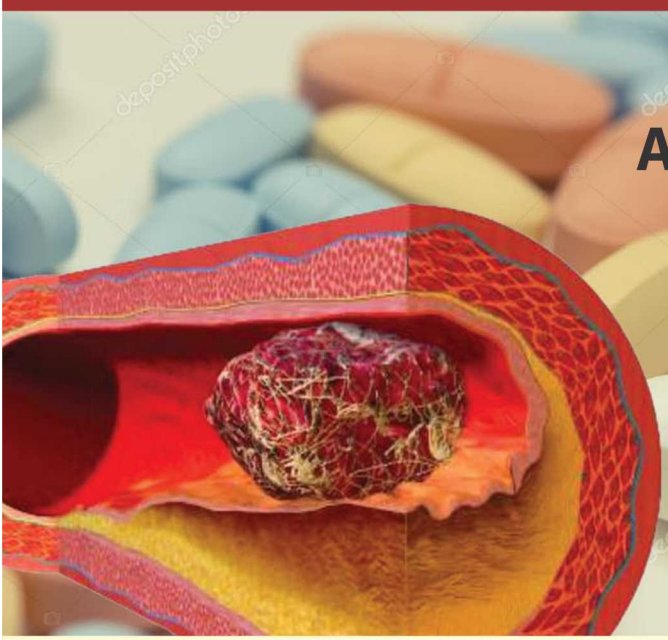
Série Clínica Médica Ciência e Arte



Editor

Antonio Carlos Lopes

SBCM

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA

1989

Trombose e Terapia Antitrombótica

Editores Convidados

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva

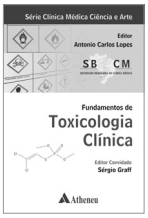
Renato Delascio Lopes

Atheneu

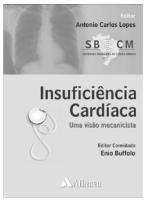
SÉRIE CLÍNICA MÉDICA CIÊNCIA E ARTE

Publicações da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)

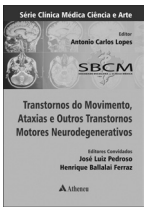
Editor: Antonio Carlos Lopes



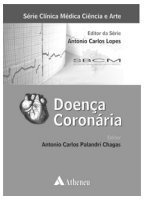
- **Fundamentos de Toxicologia Clínica**



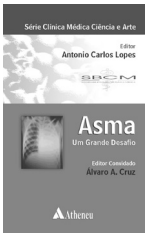
- **Insuficiência Cardíaca - Uma Visão Mecanicista**



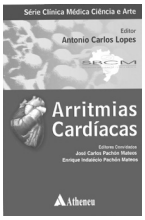
- **Transtornos do Movimento, Ataxias e Outros Transtornos Motores Neurodegenerativos**



- **Doença Coronária**



- **Asma - Um Grande Desafio**



- **Arritmias Cardíacas**



- **Equilíbrio Ácido-base e Hidroeletrolítico**



- **Psiquiatria na Clínica Medica**





Série Clínica Médica Ciência e Arte
Editor: ANTONIO CARLOS LOPES

Volume

Trombose e Terapia Antitrombótica

Editores Convidados

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva

Renato Delascio Lopes

Atheneu

EDITORA ATHENEU

São Paulo	*Rua Avanhandava, 126 - 8º andar* *Tel.: (11) 2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA/PRODUÇÃO EDITORIAL: *Equipe Atheneu*

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T76
Trombose e anticoagulação [recurso eletrônico]/editor da série Antonio Carlos Lopes; editores Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Renato Delascio Lopes. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2019.
recurso digital ; 6 MB (Clínica médica ciência e arte)

Formato: ebook
Requisitos do sistema:
Modo de acesso: world wide web
Inclui bibliografia
ISBN 978-85-388-1047-6 (recurso eletrônico)

1. Trombose. 2. Anticoagulantes (Medicina). 3. Vasos sanguíneos - Doenças. 4. Livros eletrônicos. I. Lopes, Antonio Carlos. II. Silva, Pedro Gabriel Melo de Barros e III. Lopes, Renato Delascio. IV. Série.

19-59439 CDD: 616.135
CDU: 616-005.6

Leandra Felix da Cruz - Bibliotecária - CRB-7/6135
27/08/2019 04/09/2019

BARROS E SILVA, P.G.M.; LOPES, R.D. Série Clínica Médica – Ciência e Arte. Volume: Trombose e Terapia Antitrombótica.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – São Paulo, Rio de Janeiro, 2019.

SEÇÃO 1

Fisiopatologia

CAPÍTULO 1

Tipos de Trombos: Implicações Clínicas e Terapêuticas

Matheus Vescovi Gonçalves
Christiane Pereira Gouvea

O QUE É TROMBO?

Define-se trombo como uma massa formada por componentes do sangue, que pode ocorrer em qualquer local do sistema circulatório (artérias, veias, capilares ou câmaras cardíacas).

TIPOS DE TROMBO

Quanto ao grau de obstrução

- Oclusivos: ocupam toda a luz do vaso e resultam em obstrução completa ao fluxo sanguíneo.
- Murais (não oclusivos): encontram-se aderidos a apenas uma das paredes do vaso, permitindo o fluxo pela extremidade não aderida.

Quanto ao vaso acometido

- São separados basicamente em trombos venosos (acometem veias) e arteriais (acometem artérias). Entretanto, pode ocorrer a formação de trombos em outros locais, como capilares e intracavitários (câmaras cardíacas).

Quanto ao principal componente do trombo

- Trombos vermelhos são ricos em fibrina e eritrócitos.

- Trombos brancos são compostos predominantemente por plaquetas.
- Trombos mistos são compostos de ambos os componentes de maneira balanceada (plaquetas e fibrina). Geralmente, os trombos ditos brancos se tornam mistos, pois acumulam trama de fibrina e células vermelhas ao longo das horas de evolução.

MECANISMOS QUE LEVAM À FORMAÇÃO DO TROMBO

Conforme proposto por Virchow, em 1856, há três fatores determinantes para a formação e a extensão do trombo: a injúria, que ocorre na parede vascular; a hiperviscosidade, que é uma consequência de alterações nos constituintes do sangue, e a estase, que é o comprometimento do fluxo sanguíneo. A partir da interação e do desequilíbrio desses três fatores, determina-se o tipo de trombo a ser formado em cada compartimento vascular.

Injúria vascular

O revestimento interno da parede vascular, o endotélio, é fundamental na manutenção de um sistema circulatório íntegro, por meio da síntese e da secreção de substâncias tromborreguladoras, como óxido nítrico, prostaciclina e a ectonucleotidase (estes elementos promovem vasodilatação e inibição da agregação plaquetária). O colágeno e o fator tecidual, presentes na matriz subendotelial, contribuem para a manutenção de um sistema circulatório fechado de alta pressão.

Quando há dano à parede vascular, ocorre o contato entre colágeno, fator tecidual e componentes do sangue, desencadeando a formação do trombo. O colágeno atua como um gatilho para a ativação plaquetária, ao passo que o fator tecidual inicia a fase de geração de trombina, cujas funções são converter fibrinogênio em fibrina e ativar mais plaquetas (Figura 1.1).[1]

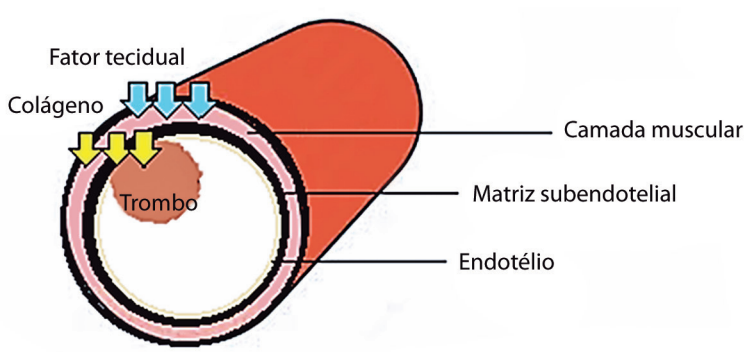


Figura 1.1 – Resposta vascular – injúria. Fonte: adaptado de Furie e Furie.[1]

Além do dano à parede vascular, a ativação da célula endotelial permite a expressão de diversas moléculas de adesão na superfície celular, tais como selectinas e fator de von Willebrand (FVW), as quais capturam leucócitos, plaquetas e micropartículas, bem como proporcionam a ativação da coagulação. Observou-se ainda que a hipóxia é capaz de promover a secreção do FVW dos corpúsculos de Weibel-Palade da célula endotelial, que é outro mecanismo proposto para o desenvolvimento do trombo sem a obrigatoriedade de um dano ao endotélio.

Hiperviscosidade

A hiperviscosidade decorre do aumento de proteínas pró-coagulantes associado à redução de anticoagulantes e da fibrinólise na circulação (desbalanço entre fatores pró e antitrombóticos). Pode ser de natureza hereditária ou adquirida, e, em ambas as situações, gera aumento do risco de trombose, condição esta também denominada trombofilia.

Estase

Reduções no fluxo sanguíneo e, consequente, estase permitem o acúmulo de proteases pró-coagulantes, como a trombina, capazes de superar a atividade anticoagulante natural e desencadear a formação do trombo. Esse processo justifica o aumento do risco de trombose em pacientes hospitalizados, acometidos por neoplasias, em pós-operatório, obesos, gestantes e em viajantes de longas distâncias.[2]

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS TIPOS DE TROMBOS

Trombos no território venoso

As veias profundas dos membros inferiores são dispostas anatomicamente dentro de feixes vásculo-nervosos, compostos por uma artéria, uma ou duas veias e o nervo, envoltos por uma bainha fibrosa. Durante a sístole ventricular, ocorre uma dilatação arterial, que acaba por aumentar a pressão dentro do feixe fibroso, o qual transmite esta pressão para a veia e propicia uma movimentação do sangue unidirecional, regido pelas válvulas, direcionado ao coração.[3]

A adequada função do sistema venoso é garantida pelo bom funcionamento das válvulas, pela integridade osteoarticular e da musculatura, bem como pelos movimentos de flexão e extensão dos pés sobre a perna durante a marcha normal.[4] A trombose venosa ocorre, em sua maioria, nos membros inferiores, em veias que penetram a musculatura profunda de indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos ou daqueles acometidos por estados mórbidos que os mantenham confinados ao leito. Ao contrário da trombose arterial, a venosa pode ocorrer mesmo na presença de endotélio íntegro, possivelmente pelas características do fluxo sanguíneo nesta região e pela ativação endotelial.

A hipóxia e os estímulos inflamatórios são capazes de promover a ligação de leucócitos e micropartículas à célula endotelial e, dessa forma, expressar o fator tecidual, conhecido por ser o indutor central da ativação da coagulação (Figura 1.2). **Esses trombos são ricos em fibrina e eritrócitos, podendo ser denominados trombos vermelhos**. Embora as plaquetas também participem no início da formação do trombo venoso, sua incorporação é reduzida à medida que a fibrina é formada.[5]

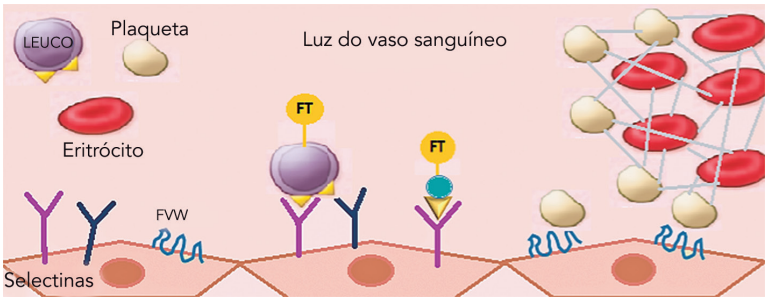


Figura 1.2 – Mecanismo proposto para a trombose venosa. FVW: fator de von Willebrand; FT: fator tecidual. Fonte: adaptado de Mackman.[5]

Em condições patológicas, o fator tecidual passa a ser expresso nos leucócitos circulantes e em micropartículas secretadas de células ativadas e atuam como fonte de fator tecidual intravascular capaz de desencadear a formação do coágulo.

Os fatores que governam a extensão do trombo venoso não estão completamente elucidados, e acredita-se que dependam do desequilíbrio entre fluxo sanguíneo, geração de mediadores químicos e inflamatórios, e inibidores naturais (proteínas C, S e antitrombina). Além disso, ressalta-se o papel do sistema fibrinolítico na regulação da extensão do trombo venoso, cujo principal representante é o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA).

Implicação clínica

A maneira lenta de formação do trombo e sua consequente composição rica em fibrina fazem com que a prevenção e o tratamento dos trombos vermelhos sejam mais bem realizadas com inibidores da cascata de coagulação (anticoagulantes), já que a agregação plaquetária tem papel menor em sua formação quando comparada com os trombos formados em territórios arteriais, como será analisado adiante.

Como há predomínio do papel da fibrina nesse trombo, exames que mostram maior degradação da fibrina, como o D-dímero, também são úteis no rastreamento das situações de tromboembolismo venoso.

Trombos no território arterial

Diferente dos trombos venosos, os trombos arteriais geralmente apresentam um grande componente plaquetário (principalmente na fase inicial) e, por este motivo, são chamados de trombos brancos ou mistos. São formados principalmente em locais onde o fluxo sanguíneo sofre perturbação, seja por lesão aterosclerótica ou em outros sítios de estenose. O turbilhonamento do fluxo sanguíneo facilita a adesão plaquetária à parede vascular danificada e, posteriormente, a agregação.

A resposta inflamatória localizada e sustentada (leucócitos TH1, TH2 e TH17; hiperexpressão do fator tecidual; proteinases e estresse oxidativo) leva à proteólise e à ruptura da placa aterosclerótica, com consequente exposição da matriz subendotelial e de uma variedade de substâncias pró-trombóticas para a luz do vaso sanguíneo. É interessante notar que, após a ruptura, a formação do trombo ocorre em duas etapas sequenciais. Na primeira, a exposição de componentes da camada subendotelial induz agregação plaquetária mediada pelas proteínas GP-VI (que se ligam ao colágeno) e pelo receptor plaquetário glicoproteína a/IIb (que se liga ao FVW). Isto ativa a plaqueta, com subsequente aumento na expressão de diversas integrinas e na adesão plaquetária, por meio da glicoproteína IIb/IIIa e sua ligação a fibrinogênio e ao FVW. Tais reações induzem uma alça de *feedback* positivo, com indução de mais fatores que favorecem a agregação plaquetária (como tromboxano A2 e ADP). Cerca de 3 minutos depois, a formação de fibrina ocorre pela ativação da cascata da coagulação deflagrada pelo fator tecidual presente na placa (e não o derivado da circulação). Experimentalmente, tem sido demonstrado que a inibição desta primeira fase (ou seja, agregação plaquetária) é mais eficiente em inibir a formação e a propagação do trombo do que a inibição do fator tecidual ou da cascata da coagulação.

Os fatores de risco para desenvolvimento da trombose arterial são diversos. Dentre eles estão os fatores associados à presença de doença aterosclerótica (genéticos e ambientais) como hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo. Outros fatores, como níveis elevados de fibrinogênio, homocisteína e proteína C-reativa, também estão implicados. Alguns autores acreditam que a composição da placa, muito mais do que a estenose provocada, seja o principal determinante da formação do trombo.[6]

Implicação clínica

A maior participação do componente plaquetário nesses tipos de trombos implica clinicamente a escolha do medicamento para prevenção e para tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE) aterotrombótico.[1] Essas situações possuem o ácido acetilsalicílico (inibidor da agregação plaquetária) como "pedra angular" tanto para profilaxia como para tratamento. Já os casos de AVE não aterotrombótico (por exemplo, cardioembolia na fibrilação atrial) estão geralmente relacionados com trombos que apresentam predomínio de fibrina, e a implicação clínica é a mesma da que foi descrita nos trombos vermelhos (terapia tem como pedra angular os anticoagulantes, e não os antiplaquetários). No tratamento do IAM, há uso concomitante de antiplaquetários e anticoagulantes, pois o trombo apresenta também componente relevante de fibrina. Entretanto, mesmo nesses casos, há maior relevância no uso de antiplaquetários, pois, no esquema terapêutico do IAM, devem-se utilizar dois medicamentos antiplaquetários, tanto na fase aguda como na alta pós-IAM, enquanto a terapia anticoagulante é feita, via de regra, com apenas um medicamento e apenas na fase aguda. Estudos recentes têm demonstrado benefício em associar anticoagulantes em dose baixa junto do ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Dessa forma, embora o antiplaquetário continue como a "pedra angular" na prevenção da trombose arterial, o segundo antitrombótico a longo prazo poderá ser um anticoagulante em dose baixa. Importante lembrar que, ao bloquear a trombina, bloqueia-se também uma importante via de ativação plaquetária. Essa potencial ação dupla reforça o benefício dos anticoagulantes, os quais além de evitarem a formação de fibrina, também reduzem a ativação plaquetária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A composição dos trombos é importante para explicar por que as terapias antitrombóticas variam conforme o sítio acometido. Assim, pacientes com trombose venosa profunda (TVP) apresentam trombos de formação lenta e mais ricos em fibrina, são melhor conduzidos com terapia anticoagulante (antagonistas de vitamina K, novos anticoagulantes orais, heparinas), enquanto aqueles com tromboses arteriais e, portanto, com maior conteúdo plaquetário, apresentam como base a terapia antiplaquetária (aspirina, clopidogrel, entre outros). Deve-se ter cautela, no entanto, com a estrita divisão entre trombos arteriais brancos e trombos venosos vermelhos. Com o passar das horas, mesmos os trombos ditos brancos estimulam trama de fibrina e células vermelhas (geralmente se tornando trombos "mistos"). Estudos realizados após endarterectomia têm demonstrado que trombos obtidos cerca de 3 horas após o início da dor torácica possuem cerca de 50% de fibrina, 12 a 25% de eritrócitos, 18 a 25% de plaquetas e 2 a 3% de glóbulos brancos. No entanto, com 6 horas de dor, o conteúdo dos trombos já passa para cerca de 66% de fibrina e apenas 10% de plaquetas.[7,8]

Mesmo comparando-se trombos em sítios arteriais, estes não serão iguais entre si. Quando comparados com trombos de artérias periféricas, os trombos coronarianos têm menor quantidade de fibrina e maior proporção plaquetária; além disso, o conteúdo de fibrina nestes trombos diminui após as primeiras 24 horas, enquanto nos trombos arteriais periféricos, segue aumentando por cerca de 7 dias.[9]

Um ponto interessante é que trombos venosos e coronarianos são formados, de maneira geral, *in loco.* Trombos localizados no território arterial pulmonar, em geral, são de origem embólica, sendo derivados de TVP prévia e, portanto, de origem venosa com as mesmas implicações clínicas (D-dímero útil no rastreamento e anticoagulantes como terapia mais importante).

Trombos no território arterial do sistema nervoso central têm sua origem mais diversificada, podendo ser formados *in loco* ou de origem embólica; quando embólicos, podem ser de origem carotídea ou atrial, o que poderia mudar sua composição (raramente podem ser de origem venosa em pacientes com forame oval patente). É interessante notar que estudos realizados com material

derivado de endarterectomias mostraram que não há diferença na composição do trombo a depender do sítio (coração ou arterial), no que tange à quantidade de glóbulos vermelhos no trombo. No entanto, quanto maior a quantidade de hemácias no trombo, melhor a recanalização do vaso após terapia fibrinolítica. Ainda, estudos têm sido realizados com a intenção de correlacionar a quantidade de hemácias com as técnicas de imagem, uma vez que estes trombos são mais densos na tomografia e apresentam hipersinal à ressonância magnética[10,11] (Quadro 1.1).

Quadro 1.1 – Tipos de trombos e suas implicações clínicas

Tipo de trombo	Venoso (predomínio vermelho)	Arterial (misto com predomínio do componente branco no início do quadro)
Componente principal no desenvolvimento inicial do trombo	Fibrina	Plaquetas
Situação clínica mais comum	Tromboembolismo venoso	Doença arterial aterotrombótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico aterotrombótico)
Medicamento utilizado tanto na prevenção como no tratamento	Anticoagulantes (inibem formação de fibrina)*	Antiplaquetários (inibem agregação de plaquetas)

**Os anticoagulantes também são os medicamentos mais utilizados para prevenção de embolia de origem cardíaca na fibrilação atrial (previnem formação de trombo intracavitário).*

MENSAGENS FUNDAMENTAIS

O que é trombo?

Trombo ou coágulo é uma massa formada por componentes do sangue, que pode ocorrer em qualquer local do sistema circulatório (artérias, veias, capilares ou câmaras cardíacas). O trombo tem sua origem nos processos de hemostasia primária (plaquetas) e secundária (cascata de coagulação).

Qual a finalidade do processo trombótico?

O organismo apresenta constante interação entre o processo pró-trombótico e o antitrombótico/fibrinolítico endógeno. O equilíbrio entre ambos é fundamental para manter a fluidez do sangue e evitar/controlar sangramentos. O desequilíbrio nesta balança leva a situações patológicas de sangramento (como em discrasias sanguíneas) ou de trombose (como nas doenças trombóticas).

Quais os tipos de trombo e suas implicações clínicas?

O conhecimento da localização e do componente principal dos trombos é importante para entender quais drogas são mais úteis:

- **Trombo arterial**: tem as plaquetas como base de sua formação inicial, portanto, os antiplaquetários são elementos-chave na terapia aguda e na prevenção a longo prazo.
- **Trombos venosos:** representam o protótipo dos trombos vermelho, ricos em fibrina e, portanto, medicações que evitam formação de fibrina (anticoagulantes) são a base da terapia do tromboembolismo venoso. Outra implicação clínica é em termos de diagnóstico, pois como a base do trombo venoso (vermelho) é a fibrina, a ausência de elevação nos produtos de degradação da fibrina (dímero D) exclui este diagnóstico em pacientes com probabilidade clínica baixa ou intermediária.

Um resumo dessas informações está no Quadro 1.1.

REFERÊNCIAS

1. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938-49.
2. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin Invest. 2012;122(7):2331-6.
3. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. Lancet. 1982;2(8292):243-5.
4. Gardner AM, Fox RH. The venous pump of the human foot – preliminary report. Bristol Med Chir J. 1983;98(367):109-12.
5. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin Invest. 2012;122(7):2331-6.
6. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2011;8(9):502-12.
7. Sadowski M, Ząbczyk M, Undas A. Coronary thrombus composition: links with inflammation, platelet and endothelial markers. Atherosclerosis. 2014;237(2):555-61.
8. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2011;57(12):1359-67.
9. Kovács A, Sótonyi P, Nagy AI, Tenekedjiev K, Wohner N, Komorowicz E, et al. Ultrastructure and composition of thrombi in coronary and peripheral artery disease: correlations with clinical and laboratory findings. Thromb Res. 2015;135(4):760-6.
10. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CB, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. J Neurointerv Surg. 2017;9(6):529-34.
11. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2006;37(8):2086-93.