

Perspectivas futuras na abordagem profilática e terapêutica da trombose venosa: substâncias antitrombóticas com menor risco hemorrágico?

Future prospects for prophylactic and therapeutic management of venous thrombosis: antithrombotic substances with lower risk of hemorrhage?

Francisco Humberto de Abreu Maffei¹ 

Como citar: Maffei FHA. Perspectivas futuras na abordagem profilática e terapêutica da trombose venosa: substâncias antitrombóticas com menor risco hemorrágico? J Vasc Bras. 2019;18:e20190036. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190036>

Os anticoagulantes são medicamentos essenciais no tratamento e na profilaxia do tromboembolismo venoso desde a década de 40 do século passado, com a utilização da heparina e das anti-vitaminas K. Porém, mesmo com a introdução das heparinas de baixo peso molecular, do fondaparinux e, mais recentemente, dos anticoagulantes orais diretos, existe ainda um risco não desprezível de hemorragias significativas e mesmo letais¹⁻⁴.

Os conhecimentos adquiridos nas últimas décadas, principalmente a partir de estudos experimentais, sugerem que o sistema imunológico e as células inflamatórias têm papel na ativação inicial e localizada da coagulação nas veias que desencadeia a trombose, principalmente nas situações em que existe diminuição ou bloqueio do fluxo sanguíneo⁵⁻⁸. Essa situação de estase ocorre no ser humano em casos de compressão venosa e de repouso no leito por doença clínica ou cirurgia, e também durante anestesia, imobilização por trauma, paralisia e viagens prolongadas⁹⁻¹¹.

Estudos em modelos experimentais de trombose provocada pela diminuição ou parada de fluxo sanguíneo induzidas por estenose ou ligadura em veia cava de roedores, sugerem que, em decorrência da isquemia e da ativação das células endoteliais, haveria liberação de moléculas que atraem leucócitos e plaquetas e também exposição de moléculas de adesão dessas células ao endotélio. Foi demonstrado também que os leucócitos aderidos são principalmente monócitos que liberam fator tecidual (FT) e neutrófilos que liberam enzimas e formam as armadilhas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NETs), que ativam fatores de coagulação e inativam anticoagulantes naturais¹²⁻¹⁴. Von Brühl et al.¹⁵ mostraram, de maneira muito ilustrativa, por microscopia eletrônica de varredura, que a realização de estenose na veia cava

de camundongos não provoca lesão morfológica do endotélio. Porém, os autores observaram que, após 1 hora, se iniciava o rolamento de leucócitos sobre o endotélio, e que, após 6 horas, a superfície endotelial estava coberta por uma camada dessas células. Mostraram também, por microscopia intravital, que os leucócitos eram principalmente monócitos e neutrófilos. Mostraram, ainda nos trombos, a presença de NETs e seu papel na formação e na progressão do trombo pela ativação do sistema intrínseco da coagulação. Para tal, utilizaram animais transgênicos com neutropenia ou com deficiência de fator XII e animais em que as NETs foram lizadas por DNase, nos quais não havia formação do trombo.

Surge então a pergunta: seria possível utilizar, na terapia da trombose venosa (TV), substâncias com ação anti-inflamatória que inibissem esses mecanismos e com menor ou nenhuma ação anticoagulante sistêmica?

Baseados nos conhecimentos acima referidos, foram utilizadas diferentes substâncias com a finalidade de inibir moléculas de atração ou adesão de células inflamatórias, como as P e as E-selectinas, ou inibir enzimas liberadas por essas células, que ativam localmente o sistema de coagulação ou agem em algum ponto dessa sequência de eventos iniciais no desenvolvimento de trombos, visando impedir sua formação ou progressão, sem interferir na coagulação sistêmica.

Inúmeros trabalhos do grupo do Dr. Wakefield, da Universidade de Michigan, mostraram a ação antitrombótica de inibidores da P-selectina, molécula de adesão de plaquetas e leucócitos, tanto em modelo de trombose induzida por ligadura de veia cava de ratos^{16,17} como em macacos, induzindo a trombose na veia cava ou em veias ilíacas, por meio de balão ocluser¹⁸⁻²¹.

¹Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflitos de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Março 26, 2019. Aceito em: Março 28, 2019.

Culmer et al.²², do mesmo grupo, utilizando um inibidor da E-selectina para prevenção e tratamento de trombose em modelo de estase na veia cava de camundongos, também mostraram efeito inibidor da formação e extensão de trombos de maneira similar à enoxaparina, em relação ao grupo controle, sem alteração do tempo de sangramento (TS), como ocorreu com a enoxaparina.

Em um trabalho nessa linha testando substâncias com ação anti-inflamatória na prevenção da TV, realizado no Laboratório de Purificação de Proteínas do Departamento de Bioquímica da UNIFESP (Profa. Dra. Maria Luiza Vilela Oliva), utilizamos o inibidor recombinante rBbCI²³, cuja proteína original demonstrou ter ação inibidora de elastase, de catepsina-G²⁴, enzimas pró-inflamatórias também inibidas pela heparina²⁵. Além disso, o rBbCI reduziu os níveis de interleucina-8, citocina que estimula principalmente a migração de neutrófilos para o foco inflamatório²⁴. No modelo de ligadura da veia cava em ratos, o rBbCI teve ação inibitória do desenvolvimento do trombo similar à da heparina, e como ela, teve ação dose dependente²⁶. O rBbCI não alterou o tempo de tromboplastina parcial ativada nem o TS na cauda dos animais, que foram iguais aos dos animais controle. A ação anti-inflamatória da heparina, responsável pela inibição da adesão de leucócitos ao endotélio ativado juntamente com sua ação anticoagulante, já havia sido levantada anteriormente, podendo, nesse modelo, ter participação no efeito antitrombótico da heparina²⁷.

Em ensaios clínicos, foi verificado que as estatinas, principalmente a rosuvastatina, exercem um certo efeito protetor contra o desenvolvimento do tromboembolismo venoso²⁸, sendo sugerido como um dos mecanismos dessa ação o papel anti-inflamatório desses medicamentos. Entretanto, são resultados considerados preliminares, necessitando novas evidências para justificar a utilização de tais medicamentos com essa indicação²⁹⁻³¹.

Os resultados verificados com essas várias substâncias com ação anti-inflamatória em diferentes modelos animais de TV e, no caso das estatinas, em estudos clínicos, são animadores e sugerem a possibilidade de estarmos no caminho de uma nova classe de medicamentos que, com pouco ou nenhum efeito hemorrágico, possam ser utilizados com mais segurança na profilaxia e no tratamento das trombooses venosas. Esses resultados sugerem também que o efeito profilático de anticoagulantes usados em doses menores do que as de tratamento da TV possa ser, pelo menos em parte, devido a uma ação anti-inflamatória local.

REFERÊNCIAS

- Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402-11. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12127>. PMID:23297815.
- Kearon C, Akl EA, Ornells J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>. PMID:26867832.
- Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;27(22):3257-91. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>. PMID:30482765.
- Brandão GMS, Cândido RCF, Rollo HA, Sobreira ML, Junqueira DR. Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *J Vasc Bras*. 2018;17(4):310-7. PMID:30787949.
- Stewart GJ, Ritchie WG, Lynch PR. Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. *Am J Pathol*. 1974;74(3):507-3. PMID:4814899.
- Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Downing LJ, Greenfield LJ. Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc Surg*. 1997;5(1):6-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0967-2109\(96\)00083-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0967-2109(96)00083-X). PMID:9158116.
- Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):387-91. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162289>. PMID:18296594.
- Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol*. 2015;28(1):655-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>. PMID:26253657.
- Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket R4thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol*. 1974;27(7):517-28. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.27.7.517>. PMID:4138834.
- Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? *Annu Rev Physiol*. 2011;73(1):527-45. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142305>. PMID:21034220.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>. PMID:26780736.
- Myers D Jr, Farris D, Hawley A, et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *J Surg Res*. 2002;108(2):212-21. <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2002.6552>. PMID:12505044.
- Manly DA, Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in venous thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73(1):515-25. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-042210-121137>. PMID:20690821.
- Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):136-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>. PMID:22044575.
- von Brühl ML, Sta I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819-35. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20112322>. PMID:22451716.
- Wakefield TW, Strieter RM, Downing LJ, et al. P-selectin and TNF inhibition reduce venous thrombosis inflammation. *J Surg Res*. 1996;64(1):26-31. <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.1996.0301>. PMID:8806469.

17. Myers DD Jr, Henke PK, Wroblewski SK, et al. P-selectin inhibition enhances thrombus resolution and decreases vein wall fibrosis in a rat model. *J Vasc Surg.* 2002;36(5):928-38. <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.128636>. PMID:12422103.
18. Downing LJ, Wakefield TW, Strieter RM, et al. Anti-P-selectin antibody decreases inflammation and thrombus formation in venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1997;25(5):816-27, discussion 828. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70211-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70211-8). PMID:9152309.
19. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation. *J Vasc Surg.* 2000;31(2):309-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(00\)90162-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(00)90162-9). PMID:10664500.
20. Ramacciotti E, Myers DD Jr, Wroblewski SK, et al. P-selectin/PSGL-1 inhibitors versus enoxaparin in the resolution of venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(4):e138-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2009.10.022>. PMID:19962723.
21. Diaz DA, Wroblewski SK, Alvarado CM, et al. P-Selectin Inhibition therapeutically promotes thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to von willebrand factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):829-37. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304457>. PMID:25657307.
22. Culmer DL, Dunbar ML, Hawley AE, et al. E-selectin inhibition with GMI-1271 decreases venous thrombosis without profoundly affecting tail vein bleeding in a mouse model. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1171-81. <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-04-0323>. PMID:28300869.
23. Araújo AP, Hansen D, Vieira DF, et al. Kunitz-type Bauhinia bauhinioides inhibitors devoid of disulfide bridges: isolation of the cDNAs, heterologous expression and structural studies. *Biol Chem.* 2005;386(6):561-8. <http://dx.doi.org/10.1515/BC.2005.066>. PMID:16006243.
24. Oliveira C, Navarro-Xavier RA, Anjos-Vallota EA, et al. Effect of plant neutrophil elastase inhibitor on leucocyte migration, adhesion and cytokine release in inflammatory conditions. *Br J Pharmacol.* 2010;161(4):899-910. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00924.x>. PMID:20860667.
25. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):76-141. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011247>. PMID:26672027.
26. Oliva MLV, Oliveira C, Valois MV, et al. Effect of a recombinant plant elastase inhibitor with antiinflammatory action rBbCl (Bauhinia bauhinioides Cruzain/Cruzain Inhibitor) on a Rat Model of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;(Suppl 2):773.
27. Lever R, Houlst JR, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol.* 2000;129(3):533-40. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjpp.0703099>. PMID:10711352.
28. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1851-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0900241>. PMID:19329822.
29. Pai M, Evans NS, Shah SJ, Green D, Cook D, Crowther MA. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2011;128(5):422-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.05.012>. PMID:21641019.
30. Rodriguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):371-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-012-0687-9>. PMID:22278047.
31. Lijfering WM, Biedermann JS, Kruijff MJ, Leebeek FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Can we prevent venous thrombosis with statins: an epidemiologic review into mechanism and clinical utility. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(11):1023-30. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1245137>. PMID:27759438.

Correspondência

Francisco Humberto de Abreu Maffei
 Rua Eng. Edgar Egidio de Sousa, 303/51 - Santa Cecília
 CEP 01233-020 - São Paulo (SP), Brasil
 Tel: (11) 3667-7627 / (11) 98542-5115
 E-mail: fhmaffei@gmail.com

Informações sobre o autor

FHAM – Doutor; Livre-docente; Professor Titular de Cirurgia Vasculiar; Professor Emérito, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).