

FARMACOTERAPIA DA TROMBOSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Talita de Alencar Araújo ¹

Maria Jaíne Lima Dantas ²

Ana Aparecida de Oliveira Macedo³

Fernando de Sousa Oliveira ³

RESUMO

A terapia anticoagulante tem a finalidade de reduzir fenômenos trombóticos, sem causar hemorragias, sendo necessário um acompanhamento dos pacientes pelos profissionais de saúde para a realização de uma farmacoterapia segura e eficaz. Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento dos fármacos empregados no tratamento da trombose e enfatizar a importância do profissional farmacêutico. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com artigos publicados nas bases de dados acadêmicas, no período de 2013 à 2019, considerando-se alguns critérios de inclusão e exclusão. A terapêutica anticoagulante é fundamental para diminuir a morbimortalidade dos pacientes com trombose e encontra-se em fase de mudança. Com isso, novas moléculas são empregadas no tratamento farmacológico, podendo ser realizada também com os antiagregantes plaquetários. Com isso, vê-se que é fundamental a importância do farmacêutico e outros profissionais de saúde, na análise do quadro clínico e a escolha do fármaco ideal, no intuito de fornecer um tratamento farmacológico adequado e eficaz.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico, Terapêutica, Anticoagulantes.

INTRODUÇÃO

A terapêutica anticoagulante consiste em um tratamento cuja finalidade é reduzir a ocorrência de fenômenos trombóticos, mas sem aumentar o risco hemorrágico (MARTINS, 2015).

¹Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, talita_alencar100@hotmail.com

²Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, jainedantas14@gmail.com

³Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, aninhamacedo2011@live.com

⁴Professor orientador, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, fernandoufcg@hotmail.com, (83) 3322.3222

A intervenção medicamentosa é fundamental para tratar e prevenir eventos tromboticos. No entanto, é necessário um acompanhamento dos pacientes pelos profissionais de saúde, pois alguns riscos devem ser considerados, como: sangramentos graves, insuficiência de anticoagulação, fato que expõe o indivíduo há possíveis eventos tromboembólicos, caso não seja feito o uso de medicamentos ou os faça de maneira inadequada (PICADO, 2015).

Considerando então a importância da profilaxia, deve-se realizar um acompanhamento com a equipe multiprofissional de saúde para avaliar a condição clínica de cada paciente. Com isso, torna-se evidente a participação do profissional farmacêutico na discussão da terapêutica ideal, visto que existem os antigos e novos fármacos anticoagulantes, e esse deve analisar a eficiência e a segurança dessas terapias, com base em seus custos e benefícios (CRUZ, 2018).

Diante das considerações apresentadas, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento dos fármacos empregados no tratamento da trombose e evidenciar a importância do profissional farmacêutico na otimização da farmacoterapia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo sistemática, analisando-se artigos publicados na literatura no intuito de compreender a farmacoterapia da trombose e ampliar os estudos sobre o tema.

O estudo foi realizado com base em pesquisas via *internet* incluindo artigos originais, artigos de revisão escritos nas línguas inglesa e portuguesa, publicados nas bases de dados: PubMed, Scielo e *Google Acadêmico*, LILACS e dos comitês nacionais e internacionais de saúde. No momento da pesquisa foram utilizados os seguintes descritores e combinações dos mesmos: 1) Farmacoterapia; 2) Trombose; 3) Trombofilia; 4) Cuidados Farmacêuticos; e suas traduções para a língua inglesa.

No presente estudo utilizou-se artigos publicados entre o período de 2013 à 2019. O critério de inclusão do material selecionado foi de modo que se obtive os requisitos do tema abordado e aqueles que estivessem dentro do período de tempo estimado para a pesquisa. Foram desconsiderados documentos que não abordassem o tema e os que não continham referências confiáveis. Ao final, totalizou-se x artigos selecionados.

DESENVOLVIMENTO

A trombose é uma condição patológica caracterizada pela formação de trombos ou coágulos no interior dos vasos sanguíneos que dificultam o fluxo sanguíneo. Estes podem acometer veias ou artérias, levando à oclusão dos mesmos, seja de forma total ou parcial. A patologia se instala devido a disfunções ou desequilíbrios no sistema homeostático, podendo resultar em processos isquêmicos, infarto do miocárdio, dentre outras enfermidades que variam de acordo com o local afetado (GRASSI, ARAÚJO, 2012; GUIMARÃES, 2016).

A trombose pode se classificar em venosa, quando o local acometido pelos trombos são as veias; ou arterial, quando ocorre a obstrução do fluxo sanguíneo em artérias, sendo as trombozes venosas de caráter mais frequente. Além dessa classificação, pode-se dividir ainda em superficial ou profunda, quando são atingidos os vasos sanguíneos do sistema superficial ou profundo (CRUZ, 2018; MENEZES, 2018).

O trombo venoso é composto por fibrina e hemácias, contendo poucas plaquetas, denominando-se “trombo vermelho”. Deste modo, faz-se a utilização de anticoagulantes para a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso. Já o trombo arterial é formado por fibrina, em pequenas quantidades, e plaquetas, sendo denominado de “trombo branco”. Devido à predominância são usados agentes antiplaquetários e, com menor frequência, os anticoagulantes (MARTINS, 2015).

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da trombose, incluindo fatores hereditários e adquiridos. A teoria de Virchow, também chamada de Tríade de Virchow, propõe três causas para o surgimento da trombose, que são: lesão endotelial, hipercoagulabilidade e anormalidades no fluxo sanguíneo. Outros eventos como o uso de anticoncepcionais, aterosclerose, idade, neoplasias, cirurgias, doenças hematológicas, mutações de genes, também contribuem diretamente para o desencadeamento de tal patologia (MONTEIRO; SANTOS; HEINEN, 2018).

Alterações no sistema hematológico promovem o surgimento da trombose, como por exemplo, mudanças no fluxo sanguíneo (também chamado de estase), contribuem para a disfunção endotelial e para lesões, podendo originar trombos venosos. Esse processo, facilita a formação de trombos, visto que as plaquetas entram em contato direto com o endotélio, o qual é responsável por promover a homeostase vascular e controlar a trombose. Dessa forma, disfunções nesse tecido provocam o desencadeamento da trombose devido à dificuldades no fluxo sanguíneo (LIMA, 2017).

Os eventos citados acima resultam em modificações na viscosidade do sangue, alterações nos níveis de fibrinogênio e favorecimento da agregação plaquetária. Por sua vez, a lesão endotelial é considerada o principal fator causador de trombose arterial, pois, por si só, é capaz de iniciar a patologia. Portanto, qualquer desequilíbrio no processo normal de homeostasia sanguínea leva ao surgimento da trombose. No entanto, a diminuição do fluxo sanguíneo e a hipercoagulabilidade sanguínea são os principais fatores etiológicos para a ocorrência da trombose venosa (SEBBEN, 2013; GUIMARÃES, 2016).

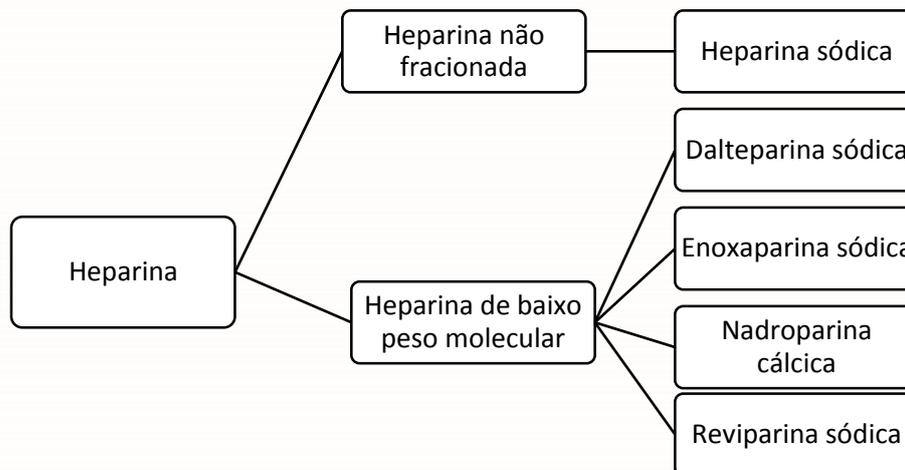
A trombofilia é uma condição clínica que reúne um conjunto de anormalidades específicas, que também contribui para o surgimento de eventos trombóticos venosos. Essas anomalias podem ser adquiridas ou de caráter hereditário, e condicionam estados de hipercoagulabilidade e aumento do risco de trombose. Essa predisposição, por si só, não é suficiente para desencadear um evento clínico, sendo necessários estímulos ou agressões. O grau de potencialização da trombose depende do tipo de trombofilia, que pode se dividir em dois grupos: trombofilia primária ou hereditária e trombofilia secundária ou adquirida (CRUZ, 2017; ROCHA, CIRQUEIRA CÂMARA, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapêutica anticoagulante é fundamental para diminuir a morbimortalidade dos pacientes com trombose, pois evitam a ocorrência ou o aumento de trombos. O modelo de terapia tradicional inclui a heparina não fraccionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os antagonistas da vitamina K (AVK), visto que estes fármacos atuam em vários fatores da coagulação (MACHADO, 2014).

A heparina pode ser utilizada tanto para o tratamento quanto para a prevenção da trombose venosa profunda, a depender da dose administrada. Em doses baixas é utilizada com o objetivo de prevenir a trombose nos pacientes que apresentam riscos, enquanto altas doses servem como tratamento, para impedir que ocorram novos eventos trombóticos (SANTOS, 2017). O seu mecanismo de ação se dá através da ligação à antitrombina, potencializando a sua função de inibir principalmente os fatores de coagulação IIa e Xa. É um medicamento de baixo custo e disponibilizado no Sistema Único de Saúde (PICADO, 2015). A figura 1 apresenta os tipos de heparina que são comercializadas:

Figura 1: representação de alguns tipos de heparina comercializadas



Fonte: adaptado de Peres (2015).

A HNF tem administração intravenosa contínua e curto tempo de meia-vida (1,5 horas). No entanto, apresenta limitações, devido à necessidade de frequente monitorização do efeito anticoagulante. A HBPM, por sua vez, apesar de um mecanismo de ação similar, tem maior ação na ligação à antitrombina ao factor Xa, inibindo; interage menos com as plaquetas, tendo assim menos tendência para causar hemorragias. Além disso, apresenta uma anticoagulação mais previsível, podendo ser administrada em doses fixas e sem monitorização periódica da coagulação. Apesar das limitações, apresentam eficácia no tratamento em longo prazo, com índice de complicações baixo (YOSHIDA, 2016).

Segundo Molina e Zanusso (2014), a utilização dos AVK ou cumarínicos foi estabelecida há mais de 50 anos. Esta classe de fármacos é muito utilizada no Brasil para tratar ou prevenir eventos tromboembólicos. A estabilidade da terapia com AVKs está relacionada à adesão, idade, uso concomitante de outros fármacos, polimorfismos genéticos e ingestão de alimentos ricos em vitamina K.

Os AVK são compostos orgânicos com uma estrutura semelhante à da vitamina K, e podem se dividir em 2 grupos: 1) derivados da 4-hidroxycumarina – dicumarol, acenocumarol, varfarina, biscumacetato de etilo e femprocumom; 2) derivados da indano-1,3-diona – fenindiona, difenadiona e anisindiona. Entre as cumarinas, a principal diferença farmacológica está na sua sua meia-vida; enquanto a varfarina tem meia-vida de aproximadamente 30 horas, a femprocumona tem meia vida de aproximadamente 216 horas (MACHADO, 2014; MOLINA, ZANUSSO 2014) A varfarina é dos anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica em nível mundial, porém apresenta uma farmacocinética

muito variável, uma janela terapêutica muito estreita, podendo até causar hemorragias graves e/ou fatais (MARTINS, 2015).

A terapêutica anticoagulante oral encontra-se em fase de mudança e novas moléculas foram já introduzidas no mercado farmacêutico internacional que são os anticoagulantes orais diretos, desenvolvidos como uma alternativa à terapêutica convencional para o tratamento e prevenção da trombose. Os fármacos são o rivaroxabano, dabigatrano, apixabano, já comercializados em Portugal. O rivaroxabano é um fármaco que inibe seletiva, reversível e diretamente o fator Xa, enquanto o digabaritano tem a capacidade de inibir de forma seletiva e reversível a fração livre e ligada da trombina, inibindo o processo normal de formação do coágulo. O apixabano é um inibidor reversível do fator Xa, porém não necessita da antitrombina para exercer o seu efeito (PERES, 2015) (GUIMARÃES; GONÇALVEZ; MANSILHA, 2017). O quadro 1 apresenta as vantagens destes novos fármacos com relação aos AVK:

Quadro 1: Vantagens e desvantagens dos anticoagulantes orais diretos frente aos AVK

Vantagens	Desvantagens
Rápido início de ação	Contraindicado em pacientes com doença crônica renal
Ausência de interações alimentares e poucas interações medicamentosas	Custo elevado
Ampla dosagem terapêutica	Ausência de antídotos específicos, o que pode causar eventuais complicações
Menor risco de complicações hemorrágicas	

Fonte: adaptado de GUIMARÃES; GONÇALVEZ; MANSILHA, 2017.

A terapêutica antitrombótica também pode ser realizada com os antiagregantes plaquetários que impedem a formação do trombo induzido predominantemente por plaquetas sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da coagulação. Estes promovem a inibição das vias da ciclooxigenase, da tromboxano sintetase e da fosfodiesterase. Os antiagregantes plaquetários são usados devido a evidências experimentais em que a adesão e agregação plaquetárias ao endotélio vascular é o evento primário no desenvolvimento de trombose. Os fármacos mais utilizados são ácido acetilsalicílico, trifusal, ticlopidina e clopidogel (GRASSI; ARAÚJO, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da trombose e de outras complicações clínicas relacionadas à coagulação pode ser realizado por diferentes classes de medicamentos. No entanto, são necessários cuidados durante a escolha do tratamento ideal, visto que muitos fármacos têm suas limitações, interações e efeitos indesejáveis.

Com isso, torna-se evidente a importância do farmacêutico e de outros profissionais de saúde na análise do quadro clínico e nas particularidades de cada paciente, no intuito de fornecer um tratamento farmacológico adequado e eficaz, promovendo sempre qualidade de vida aos indivíduos.

REFERÊNCIAS

- CRUZ, A. M. Trombofilia. **Gaceta Médica de México**, v. 153, p. 427-429, 2017.
- CRUZ, T. C. **Comparação dos diferentes medicamentos empregados no tratamento da trombose venosa profunda, uma revisão sistemática**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2018. 59 p.
- GRASSI, E. A.; ARAÚJO, M. C.; Antiagregantes plaquetários: ampliando conhecimento. **Disciplinarum Scientia**, v. 13, n. 1, p. 131-143, 2012.
- GUIMARÃES, M. A. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: revisão de literatura**. Brasília: Faculdade de ciências da educação e saúde, 2016. 29 p.
- GUIMARÃES, B.; GONÇALVES, L. R.; MANSILHA, A. Anticoagulantes orais diretos: um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 13, n. 2, p. 19, 2017.
- LIMA, J. S. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura**. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2017. 76 p.
- MACHADO, S. A. A. Terapêutica anticoagulante. Porto: Universidade do Porto, 2014. 90 p.
- MARTINS, A. F. **Novos fármacos anticoagulantes orais alternativos à varfarina**. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015. 80 p.
- MENEZES, P. R. S. **Relação entre o uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda**. Itabuna: União Metropolitana de Educação e Cultura, 2018. 37 p.
- MOLINA, F. T.; ZANUSSO, G. J. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. **Revista Saúde e Biologia**, v. 9, n. 2, p. 75-82, 2014.

MONTEIRO, B. I. R.; SANTOS, M. A.; HEINEN, R. C. Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos. **Revista saúde física e mental**, v. 6, n. 1, p. 18, 2018.

PICADO, F. H. C. Heparina não-fracionada e trombotilaxia mecânica na artroplastia de quadril. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 23, n. 4, 2015.

ROCHA, A. B. P. C.; CIRQUEIRA, R. P.; CÂMARA, A. M. Trombofilia Gestacional: Revisão de Literatura. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 43, p. 388-406, 2019.

SANTOS, V. B. **Revisão bibliográfica sobre a trombose venosa profunda relacionada ao uso de anticoncepcional oral**. Governador Mangabeira: Faculdade Maria Milza, 2017. 57 p.

SEBBEN, J. C. *Significado clínico das características histopatológicas de trombos coronarianos de pacientes com infarto agudo do miocárdio*. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia), Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, 2013.

YOSHIDA, W. B. Tratamento convencional da trombose venosa profunda proximal: ainda uma boa opção? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n. 1, p. 1-3, 2016.