

RESSALVA

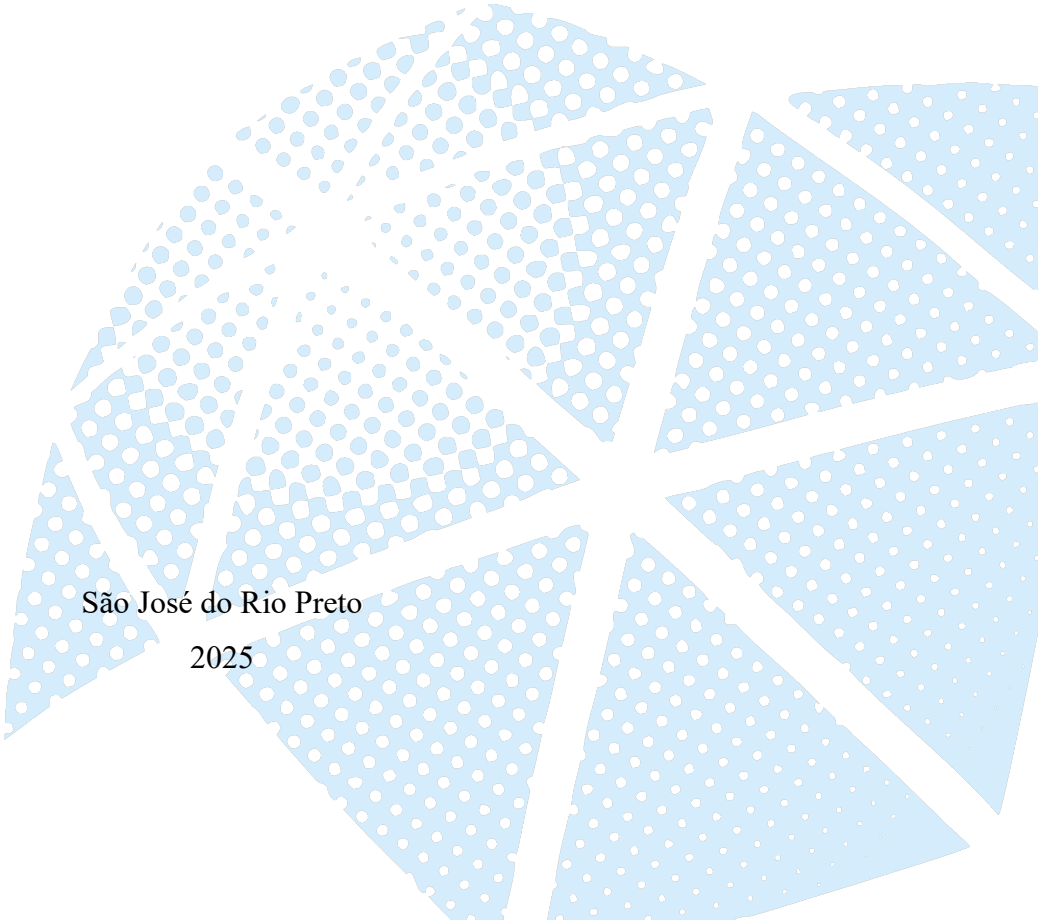
Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 05/02/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Júlia Camargo Ricci

**Estudo Histopatológico com Aplicação das Microscopias de Luz e Não-Lineares em
Trombos Isquêmicos Obtidos por Recuperação Endovascular**

São José do Rio Preto
2025



Júlia Camargo Ricci

**Estudo Histopatológico com Aplicação das Microscopias de Luz e Não-Lineares em
Trombos Isquêmicos Obtidos por Recuperação Endovascular**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Maria Oliani

Coorientadora: Raquel Cristina Trovo Hidalgo

São José do Rio Preto

2025

R491e

Ricci, Júlia Camargo

Estudo Histopatológico com Aplicação das Microscopias de Luz e Não-Lineares em Trombos Isquêmicos Obtidos por Recuperação Endovascular / Júlia Camargo Ricci. -- São José do Rio Preto, 2025
63 p. : fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientadora: Sonia Maria Oliani

Coorientadora: Raquel Cristina Trovo Hidalgo

1. acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). 2. trombectomia mecânica. 3. proteína anexina A1 (ANXA1). 4. inflamação. 5. plaquetas. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este estudo contribui para o avanço científico e técnico ao melhorar a compreensão da composição dos trombos e sua influência na eficácia da Trombectomia Mecânica. Social e economicamente, pode reduzir a mortalidade, incapacidades e custos hospitalares do AVCI. Inovador e educacional, fortalece a formação de especialistas e impulsiona novas abordagens terapêuticas. No cenário internacional, a colaboração com instituições estrangeiras amplia seu impacto. Regional e nacionalmente, pode influenciar protocolos clínicos, promovendo um tratamento mais eficaz e sustentável para a saúde pública.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study contributes to scientific and technical progress by improving understanding of thrombus composition and its influence on the effectiveness of Mechanical Thrombectomy. Socially and economically, it can reduce the mortality, disability and hospital costs of stroke. Innovative and educational, it strengthens the training of specialists and drives new therapeutic approaches. On the international stage, collaboration with foreign institutions increases its impact. Regionally and nationally, it can influence clinical protocols, promoting more effective and sustainable treatment for public health.

JÚLIA CAMARGO RICCI

**Estudo Histopatológico com Aplicação das Microscopias de Luz e Não-Lineares em
Trombos Isquêmicos Obtidos por Recuperação Endovascular**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós- Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Data da defesa: 05/02/2025

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Sonia Maria Oliani

UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Profa. Dra. Claudia Regina Bonini Domingos

UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Prof. Dr. Rafael Fernandes Ferreira

FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Sonia Maria Oliani pela oportunidade de trabalhar no Laboratório de Imunomorfologia, orientação, apoio, confiança e toda contribuição ao longo destes anos.

Aos meus pais, Carlos Henrique Ricci e Cristina Franco de Camargo Ricci, pelo incentivo, amor e apoio incondicional a cada passo desta trajetória.

À Stefanie Oliveira de Sousa pela amizade diária que foi essencial no meu crescimento profissional e pessoal, assim como pela constante ajuda em experimentos e análises de dados, incentivos, conselhos e ótima companhia em diversos momentos desta jornada.

À minha coorientadora Dra. Raquel Cristina Trovo Hidalgo e Rodrigo Rodrigues por toda ajuda e ensinamentos na realização deste trabalho.

À universidade IBILCE/UNESP, seu corpo docente, direção e administração pela infraestrutura, suporte e possibilidade de realizar o curso de Pós-graduação em Biociências.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento nº 88887.805073/2023-00 e CAPES/PrInt - Código de Financiamento nº 88887.976638/2024-00.

À Dra. Yanira Rizzo Vasquez por me aceitar, me acolher e pelos ótimos ensinamentos no *Institute of Pharmaceutical Science* no *King's College London*. Também agradeço ao Alembert Lino Alvarado, Rafael Campos e Amanda Cavalcante pelo apoio e amizade durante meu período em Londres.

Ao *King's College London* e seus coordenadores pela disponibilização dos equipamentos e infraestrutura em Londres.

Ao Rodrigo de Andrade Natal e Thiago Campos pelas explicações sobre o funcionamento óptico das microscopias confocais e ajuda no manuseio dos microscópios por Geração de Segundo-Harmônico e por Excitação de Dois-Fótons.

Agradeço o acesso ao equipamento e assistência provida pelo Instituto Nacional de Fotônica Aplicado à Biologia Celular (INFABIC) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); INFABIC é cofinanciada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (2014/50938-8) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (465699/2014-6).

Às minhas amigas Ingrid Iris Pereira, Juliana Prado Gusson Zanetoni, Laura Luciana de Melo Moreira Silva e Bruna Carolina da Silva pelo companhia no meu período no Laboratório de Imunomorfologia, que me ajudaram diariamente na minha trajetória acadêmica e pessoal, tornando todos os momentos mais divertidos.

À Profa. Dra. Flavia Cristina Rodrigues Lisoni e aos meus professores de Biociências pelos ensinamentos fundamentais para minha formação acadêmica e ótimas aulas.

Ao meu irmão, Fábio Camargo Ricci, pela companhia e carinho durante toda minha vida.

Aos meus amigos que contribuíram para minha jornada, minha eterna mensagem de agradecimento pelo suporte essencial.

A todos que participaram desta pesquisa e colaboraram na obtenção e análise de dados.

E a todos que de maneira direta ou indireta fizeram parte deste trabalho e da minha formação, muito obrigada!

RESUMO

A incidência do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) tem aumentado mundialmente, sendo uma das principais causas de morte e incapacidades. Estudar o AVCI é crucial para desenvolver intervenções eficazes, melhorar tratamentos e reabilitações, além de reduzir o impacto socioeconômico da doença. Devido à importância para identificar potenciais métodos menos invasivos de resposta terapêutica no processo de Trombectomia Mecânica (TM), trombos isquêmicos foram coletados de pacientes com oclusão de grandes vasos. Com esse objetivo, 55 amostras foram categorizadas com base no número de passagens endovasculares do catéter durante o processamento TM, em 1, 2-3 ou +4 passagens. Amostras foram fixadas em paraformaldeído a 4%, processadas e coradas para análises histopatológicas e imuno-histoquímicas, utilizando as microscopias de luz e não-lineares. As avaliações revelaram heterogeneidade significativa na estrutura e organização dos trombos. Os constituintes predominantes incluíram eritrócitos, fibrina, leucócitos e plaquetas, com padrões distintos observados em trombos vermelhos ricos em eritrócitos e brancos com maiores concentrações de fibrina e leucócitos. O grupo de +4 passagens apresenta prevalência de trombos brancos, indicando mudança na sua composição quando relacionada aos procedimentos de TM prolongados. Houve associação entre o aumento da deposição de fibrina e a maior densidade dos trombos, particularmente nos trombos brancos e de +4 passagens durante a recuperação endovascular. Em regiões ricas em fibrina foi encontrada maior concentração de plaquetas e leucócitos, principalmente em trombos de +4 passagens. Os resultados mostram que a isquemia é um processo multicelular com várias etapas que estimula a inflamação e agregação de plaquetas, ativando os leucócitos e fibrina no vaso. Ainda, os leucócitos observados nos trombos expressam a proteína anti-inflamatória Anexina A1 (ANXA1). Em conjunto nossos dados mostram que a composição histopatológica identificada nos trombos pode influenciar significativamente na eficácia de sua remoção durante os procedimentos endovasculares e, a presença da ANXA1 em leucócitos sugere esta proteína como um alvo para doenças neuroinflamatórias, incluindo AVCI.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI); trombectomia mecânica; proteína anexina A1 (ANXA1); inflamação; plaquetas; leucócitos.

ABSTRACT

The incidence of ischaemic cerebrovascular accident (CVA) has increased worldwide and is one of the main causes of death and disability. Studying stroke is crucial to developing effective interventions, improving treatment and rehabilitation, and reducing the socioeconomic impact of the disease. Due to the importance of identifying potential less invasive methods of therapeutic response in the Mechanical Thrombectomy (MT) process, ischaemic thrombi were collected from patients with large vessel occlusion. To this end, 55 samples were categorised based on the number of endovascular catheter passes during the MT process, into 1, 2-3 or +4 passes. Samples were fixed in 4% paraformaldehyde, processed and stained for histopathological and immunohistochemical analyses using light and non-linear microscopy. The evaluations revealed significant heterogeneity in the structure and organisation of the thrombi. The predominant constituents included erythrocytes, fibrin, leukocytes and platelets, with distinct patterns observed in red thrombi rich in erythrocytes and white thrombi with higher concentrations of fibrin and leukocytes. The +4-pass group showed a prevalence of white thrombi, indicating a change in their composition when related to prolonged TM procedures. There was an association between increased fibrin deposition and higher thrombus density, particularly in white and +4-pass thrombi during endovascular recovery. In fibrin-rich regions, a higher concentration of platelets and leucocytes was found, especially in +4-pass thrombi. The results show that ischaemia is a multi-stage, multi-cellular process that stimulates inflammation and platelet aggregation, activating leukocytes and fibrin in the vessel. In addition, the leucocytes observed in the thrombi express the anti-inflammatory protein Annexin A1 (ANXA1). Taken together, our data show that the histopathological composition identified in thrombi can significantly influence the effectiveness of their removal during endovascular procedures, and the presence of ANXA1 in leukocytes suggests this protein as a target for neuroinflammatory diseases, including stroke.

Key words: ischaemic cerebral vascular accident (CVA); mechanical thrombectomy; annexin A1 protein (ANXA1); inflammation; platelets; leucocytes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Identificação dos principais sintomas de AVCI.....	13
Figura 2. Trombo retirado pelo procedimento de Trombectomia Mecânica.....	14
Figura 3. Cascata de coagulação.....	16
Figura 4. Fibrinólise.....	17
Figura 5. Mudanças dinâmicas dos trombos dependentes do tempo no AVCI.....	18
Figura 6. Células imunes na trombólise.....	23
Figura 7. Interação de neutrófilos e plaquetas na patogênese do AVC.....	24
Figura 8. Representação esquemática da ANXA1.....	25
Figura 9. Ações biológicas da ANXA1.....	26
Figura 10. Microscopia de Luz e Confocal.....	33
Figura 11. Geração de Segundo-Harmônico.....	34
Figura 12. Excitação de Dois-Fótons.....	35
Figura 13. Trombos de pacientes com AVCI obtidos pela técnica de Trombectomia Mecânica.....	37
Figura 14. Diferenças histológicas entre trombos vermelhos e brancos.....	38
Figura 15. Poliedrócitos pelas Microscopias de Luz e Excitação de Dois-Fótons.....	39
Figura 16. Quantidade de plaquetas no sangue periférico de pacientes com AVCI.....	40
Figura 17. Plaquetas.....	41
Figura 18. Leucócitos e deposição de fibrina no trombo AVCI.....	42
Figura 19. Densidade da fibrina observada após Trombectomia Mecânica.....	43
Figura 20. Expressão da proteína anti-inflamatória Anexina A1 (ANXA1) em trombos de AVCI.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
ANOVA	Análise de Variância
ANXA1	Proteína Anexina A1
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAMs	Moléculas de Adesão Celular
COX-2	Cicloxigenase-2
cPLA2	Fosfolipase A2 citosólica
FDP	Produtos de Degradação da Fibrina
FPR	Receptor de Formil Peptídeo
FPR2	Receptor 2 do Peptídeo N-formil
GP	Glicoproteína
GR	Glicocorticoide
HGFR-TK	Tirosina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento de Hepatócitos
I/R	Isquemia/Reperusão
IL	Interleucina
MEC	Matriz Extracelular
MMP	Metaloproteinases da Matriz
NDD	<i>Non-Descanned Detector</i>
NETs	Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PDGFR-TK	Tirosina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PKC	Proteína Quinase C
PLA2	Fosfolipase A2

PMT	<i>Photomultiply Tube Detector</i>
RM	Ressonância Magnética
RNI	Relação Normalizada Internacional
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
rt-PA	Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante
SHG	<i>Second Harmonic Generation</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCSC	Tomografia Computadorizada Sem Contraste
TICI	<i>Trombolysis In Cerebral Infarction</i>
TM	Trombectomia Mecânica
tPA	Ativador de Plasminogênio Tecidual
TPBS	<i>Tween Phosphate buffered saline</i>
TPF	<i>Two-Photon Fluorescence</i>
TPPI	Inibidores da Via de Fator Tecidual
vWF	Fator de Von Willebrand

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI)	13
1.2 COMPONENTES DO TROMBO	17
1.2.1 Fibrina	19
1.2.2 Plaquetas	19
1.2.3 Eritrócitos	20
1.2.4 Leucócitos	21
1.3 MATRIZ EXTRACELULAR	22
1.4 INFLAMAÇÃO	23
1.5 PROTEÍNA ANEXINA A1	25
2 OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GERAL	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 PACIENTES	29
3.2 PROCEDIMENTO DE TROMBECTOMIA MECÂNICA	30
3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
3.4 FIXAÇÃO E PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO	31
3.5 ANÁLISES IMUNO-HISTOQUÍMICAS	31
3.6 ANÁLISES IMUNOFLUORESCENTES	32
3.7 MICROSCOPIAS CONFOCAIS NÃO-LINEARES	33
3.7.1 Microscopia por Geração de Segundo Harmônico	33
3.7.2 Microscopia de Excitação de Dois-fótons	35
3.8 CLASSIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS	36
3.9 ANÁLISE DAS IMAGENS	36
3.10 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	36
4 RESULTADOS	37
4.1 ANÁLISES MACROSCÓPICAS E HISTOPATOLÓGICAS DOS TROMBOS	37
4.2 POLIEDRÓCITOS	39
4.3 ANÁLISES DE PLAQUETAS	40

4.4 LEUCOCITOS E DENSIDADE DA FIBRINA.....	41
4.5 LEUCÓCITOS E EXPRESSÃO DA PROTEINA ANXA1	44
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI)

Entre as doenças cerebrovasculares, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte no mundo e a terceira de mortes e incapacidades combinadas (FEIGIN *et al.*, 2022). Todos os anos, ocorrem novos ou recorrentes AVCs em aproximadamente 795.000 pessoas, sendo cerca de 610.00 casos de AVC novos e 185.000 recorrentes (MARTIN *et al.*, 2024). De todos os AVCs, cerca de 87% são isquêmicos e 13% hemorrágicos (AJOOLABADY *et al.*, 2021). O AVC Isquêmico (AVCI) ocorre devido à obstrução de um vaso sanguíneo cerebral devido à formação de um coágulo/trombo, enquanto o hemorrágico é causado pela ruptura do vaso, levando ao sangramento no parênquima cerebral (PAUL *et al.*, 2021).

Para identificar rapidamente os principais sintomas do AVC, o *American Heart Association* (AHA) adotou o acrônimo B.E.F.A.S.T.: *Balance* (perda de equilíbrio), *Eyes* (alterações na visão), *Face* (queda facial), *Arm* (fraqueza nos braços), *Speech* (dificuldade ao falar) e *Time* (agir rapidamente). Caso o indivíduo tenha esses sintomas, a última letra do acrônimo é referente ao “tempo”, no qual a pessoa necessita ir ao hospital para a resolução da doença o mais rápido possível (AROOR *et al.*, 2017).



Figura 1: Identificação dos principais sintomas de AVCI. Cinco principais sintomas que podem acontecer durante a isquemia cerebral. O acrônimo B.E.F.A.S.T. (*Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time*) representa os sintomas de perda de equilíbrio, alterações na visão, queda facial, fraqueza nos braços e dificuldade na fala e, ao apresentar esses sintomas, o indivíduo deve rapidamente ser encaminhado ao hospital. Fonte: Elaborado pela autora (2025).

A determinação do início dos primeiros sintomas do AVCI até o paciente ser encaminhado para possíveis tratamento no hospital é de extrema importância nesta doença. Na década de 1990,

foi introduzido o princípio de “*Time is brain*” para enfatizar a intervenção rápida e evitar danos aos neurônios no local da isquemia (GOMEZ, 1993). Desde a criação deste termo, diversas linhas de pesquisas têm mostrado que múltiplos fatores contribuem na gravidade do dano isquêmico, e a janela terapêutica para o tratamento do AVCI é maior do que os pesquisadores haviam identificado anteriormente (GOMEZ, 2018). Essa doença é sensível ao tempo de intervenção, assim, estudos clínicos recentes mostram que os tratamentos devem ser realizados dentro de 24 horas após o início dos sintomas, com o objetivo de obter desfechos favoráveis aos pacientes (SAINI *et al.*, 2021).

As terapias mais comuns no tratamento do AVCI são a trombólise intravenosa e Trombectomia Mecânica (TM). A trombólise intravenosa dissolve os componentes celulares do trombo a partir da enzima plasmina, que é catalisada pelo ativador de plasminogênio tecidual (tPA) (JILANI; SIDDIQUI, 2023). Enquanto, a TM é um procedimento de recuperação endovascular, no qual um cateter é inserido no vaso sanguíneo até o sítio de oclusão do trombo. Este cateter alcança o coágulo do paciente, desobstruindo o fluxo sanguíneo. (Figura 2). Esse procedimento envolve principalmente o uso de *stent retrievers* para a captura do trombo e técnicas de aspiração distal, sendo que pode ocorrer variações e diferentes combinações de métodos para este procedimento (MUNOZ *et al.*, 2022). A composição histológica do trombo pode influenciar no procedimento da TM e na captura do coágulo no vaso sanguíneo, assim como na recanalização, resistência à recuperação e potencial trombolítico (JOLUGBO; ARIËNS, 2021). Desta forma, o estudo histopatológico dos coágulos pode contribuir para a seleção mais precisa de tratamentos endovasculares, favorecendo, assim, a reversão da condição patológica nos pacientes.

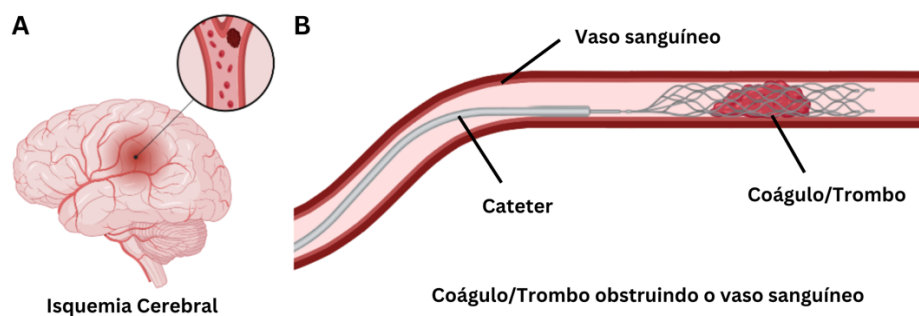


Figura 2. Trombo retirado pelo procedimento de Trombectomia Mecânica. [A] Isquemia cerebral causada pela presença de um coágulo no vaso sanguíneo, comprometendo o fluxo de sangue. [B] Catéter ligando-se ao coágulo para a retirada do trombo durante o procedimento da TM. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os pacientes de AVCI são selecionados principalmente de acordo com o local de oclusão (circulação anterior ou posterior), tempo de início do AVCI (janela de 6 a 12 horas) e carga de infarto aceitável ($\text{ASPECTS} \geq 6$ ou volume de infarto < 50 mL) (JADHAV *et al.*, 2021). Alguns pacientes não são elegíveis para TM ou trombólise, mas têm possibilidade de receber terapias antiplaquetárias, que podem minimizar os riscos de recorrência dos AVCI e melhorar os desfechos clínicos (HOLLIST *et al.*, 2021). A adequação de pacientes com AVC isquêmico para o procedimento de trombectomia mecânica (TM) tende a aumentar nos próximos anos, com o objetivo de incluir um maior número de pacientes. Isso poderá ser possível por meio da redução da necessidade de exames de imagem avançados, abrangendo também casos como infartos maiores e oclusões mais distais (SHETH, 2023).

O AVCI pode ser o resultado de diversos eventos vasculares, como embolismo de origem cardíaca, oclusão de pequenos vasos cerebrais e aterosclerose afetando a circulação no cérebro. Ainda, a isquemia cerebral causada pelo embolismo cardíaco pode levar a casos mais graves de AVCI e com alta prevalência em diversos países (MAIDA *et al.*, 2020). Os principais fatores de risco do AVC são hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e hiperlipemia (ou dislipidemia), obesidade, dieta pobre em nutrientes e falta de atividades físicas (GUZIK; BUSHNELL, 2017).

Os determinantes genéticos de fatores de coagulação podem influenciar a patogênese do AVCI, como os fatores XI e VII e XI (Figura 3). O fator VII é importante na formação da fibrina, que está diretamente ligada na formação do trombo (VRIES *et al.*, 2019), enquanto o fator XI está envolvido na propagação e estabilização do trombo e pode ser um possível alvo para a redução do risco de AVCI cardioembólico (GILL *et al.*, 2018).

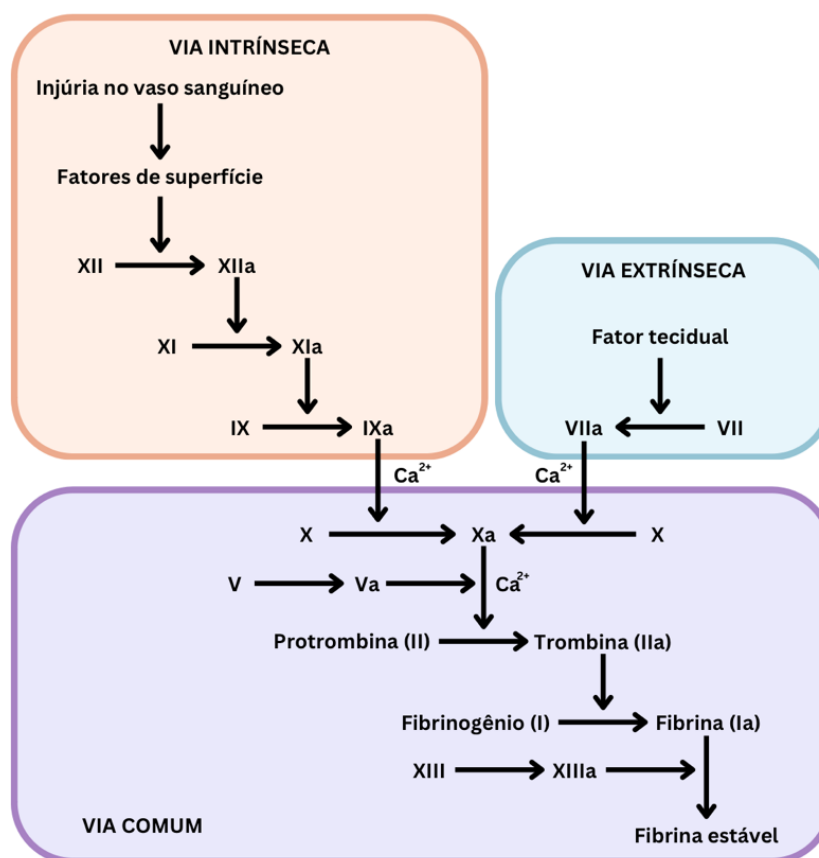


Figura 3. Cascata de coagulação. [1] A **via intrínseca** começa com injúrias nos vasos sanguíneos, que externalizam os fatores de superfície (ex: colágeno) e, por sua vez, ativam os fatores XII, XI e IX. Os fatores de coagulação VIIa e IXa, junto com íons de cálcio (Ca^{2+}), ativam o fator X. [2] A **via extrínseca** inicia por tecidos danificados (fator tecidual), ativando o fator VII. [3] Na **via comum**, um complexo com fator V ativado e íons de Ca^{2+} é formado com a ativação do fator X, convertendo a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). A trombina atua na ativação do fibrinogênio (fator I) em fibrina (fator Ia), que é instável. Ao ser ligada com o fator XIII ativado, a fibrina passa a ser estável. Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Terapias anticoagulantes são indicadas para prevenir ou tratar a formação de trombos na corrente sanguínea. A inibição do fator XI é uma das estratégias mais utilizadas nestes casos devido à sua ampla contribuição para hemostasia e consolidação do coágulo (GRECO *et al.*, 2023). A cascata de coagulação, e consequentemente a formação do trombo, pode também ser regulada por inibidores plasmáticos e sistema fibrinolítico. A fibrinólise é a destruição da fibrina e, portanto, degradação do coágulo sanguíneo (Figura 4). Para isso, ocorre a ativação do plasminogênio em plasmina, que por sua vez, cliva a fibrina em produtos da degradação da fibrina (PDF), que podem ter funções imunomodulatórias e quimiotáticas (KANJI *et al.*, 2021). Assim, a fibrinólise é

altamente controlada por uma série de cofatores, inibidores e receptores e pode auxiliar na remoção do trombo no vaso pela degradação da fibrina (CHAPIN; HAJJAR, 2015).

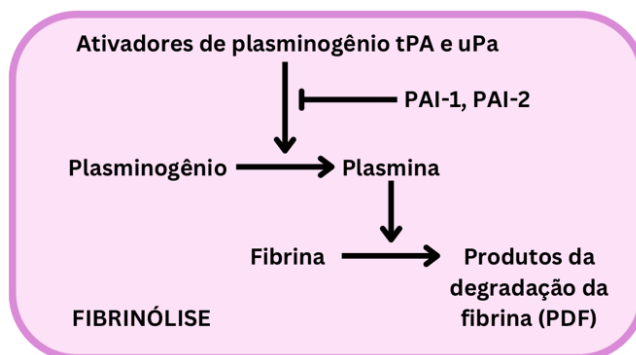


Figura 4. Fibrinólise. O plasminogênio é ativado por tPA (ativador de plasminogênio do tipo tecidual) e uPA (ativador de plasminogênio do tipo uroquinase), formando a plasmina, que atua na degradação da fibrina em fibrinopeptídeos, denominados de produtos da degradação da fibrina (PDF). Os ativadores de plasminogênio podem ser inibidos pelos Inibidores do Ativador de Plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) e tipo 2 (PAI-2). Fonte: Elaborado pela autora (2025).

A contração, também denominada retração, do coágulo sanguíneo ocorre durante a hemostase normal e trombose, pode contrair e diminuir o tamanho do trombo para restaurar a circulação local, deixar o coágulo mais rígido e denso, dificultando sua retirada por procedimentos terapêuticos (ARIËNS, 2024). Essa contração pode ser promovida por plaquetas ativadas e compactação da rede de fibrina e dos eritrócitos, resultando na redistribuição da fibrina e plaquetas em direção à periferia do coágulo (LITVINOV; WEISEL, 2023). Por causa desta dualidade e complexidade, a contração ainda é pouco entendida e pode influenciar diretamente a atividade do trombo e desfechos clínicos.

1.2 Componentes do Trombo

Os trombos recuperados de pacientes com AVCI são altamente heterogêneos, sendo compostos principalmente de eritrócitos, fibrina, plaquetas e leucócitos. Análises histológicas mostram que cerca de 59% do coágulo é composto por fibrina e plaquetas, seguido de 40% de eritrócitos e 1% de leucócitos, enquanto a análise de imuno-histoquímica, utilizando o anticorpo anti-CD61, mostra no coágulo cerca de 68% de plaquetas (BOODT *et al.*, 2021).

O coágulo pode ser classificado em dois tipos principais: vermelho ou branco. Os vermelhos são constituídos principalmente por eritrócitos e menor quantidade de fibrina, diferentemente os brancos são ricos em fibrina e pobres em eritrócitos. Os trombos ricos em fibrina (brancos), comparados aos trombos ricos em eritrócitos (vermelho), podem dificultar a recanalização durante a TM, resultando em procedimentos endovasculares mais longos e piores desfechos clínicos (JOLUGBO; ARIËNS, 2021).

A composição histológica do trombo de AVCI pode variar dependendo do seu estágio de formação e etiologia. Com o trombo permanecendo no vaso sanguíneo ao longo do tempo, seus constituintes sofrem alterações, como a diminuição da permeabilidade do vaso e quantidade de eritrócitos, aumento da deposição de fibrina e resistência à trombólise (Figura 5) (JOUNDI *et al.*, 2021). Além disso, o coágulo pode apresentar regiões com componentes diferentes, isto é, o mesmo trombo possui regiões ricas em eritrócitos, pouca fibrina e plaquetas e regiões excassas em eritrócitos, ricas em fibrinas e agregados plaquetários (STAESSENS; MEYER, 2020). A quantidade de fibrina aumenta gradualmente, enquanto a de eritrócito diminui, resultando em maior rigidez do trombo e, conseqüentemente, diminuição da eficácia aos possíveis tratamentos de AVCI, como TM e trombólise (BOODT *et al.*, 2021).

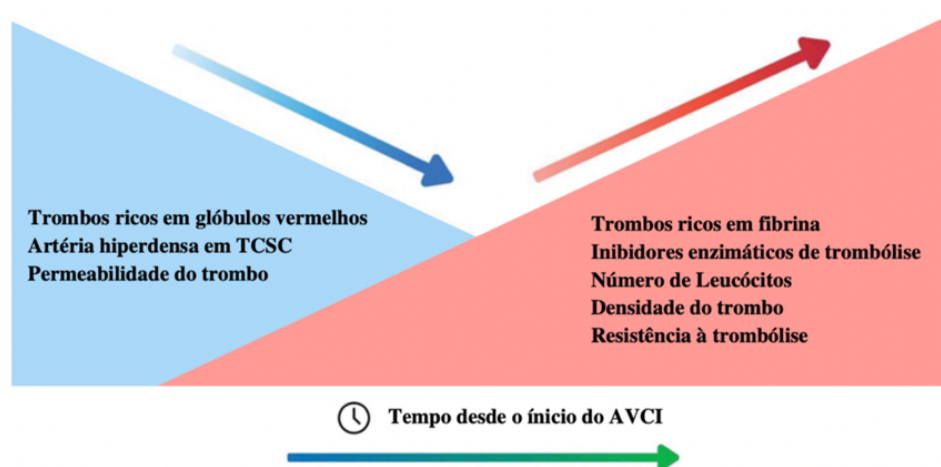


Figura 5. Mudanças dinâmicas dos trombos dependentes do tempo no AVCI. Alterações que o trombo sofre com sua permanência no organismo. A sigla TCSC corresponde à técnica de tomografia computadorizada sem contraste, exame realizado em pacientes com AVCI para observar a oclusão do vaso sanguíneo cerebral que está ocasionando a doença. Fonte: Adaptado de Joundi *et al.* (2021).

1.2.1 Fibrina

A partir da ativação da cascata de coagulação e conversão do fibrinogênio sob a ação da enzima trombina, é formada a proteína fibrina. Ela é essencial na hemostase, tratamento de feridas, inflamação e angiogênese. Em um indivíduo saudável, há equilíbrio entre a coagulação sanguínea (conversão de fibrinogênio em fibrina) e fibrinólise (degradação proteolítica do coágulo), a fim de evitar sangramento excessivo e formação de trombos nos vasos (WEISEL; LITVINOV, 2017). A renovação e rearranjo da fibrina não necessitam de digestão proteolítica para ocorrer, levando à mudanças significativas no diâmetro da fibrina e na estrutura do coágulo. Com a ativação do fator de coagulação XIII, as redes de fibrina tornam-se mais rígidas e resistentes à futuras modificações (CHANDRASHEKAR *et al.*, 2018).

Durante a formação da fibrina, protofibrilas e pequenas fibras se aglomeram para formar fibrinas mais retas e semelhantes à bastonetes, diminuindo progressivamente o diâmetro da fibra. Enquanto, durante a fibrinólise, estas fibras ficam progressivamente mais desagregadas, difusas e curvas (COLLET *et al.*, 2003). As protofibrilas são densamente compactadas e conectadas no centro do coágulo e se tornam espalhadas e frouxamente conectadas em direção à periferia (LI *et al.*, 2017). Dessa forma, a fibrina é um importante constituinte do trombo, sendo que sua quantidade e distribuição são parâmetros de classificação do coágulo e podem influenciar sua estabilidade, embolização e quebra.

1.2.2 Plaquetas

As plaquetas são produzidas por megacariócitos e são essenciais na hemostase e formação de coágulos sanguíneos. Elas são células altamente responsivas e secretoras, podendo liberar fatores de crescimento, citocinas e fatores de coagulação (MEIJDEN; HEEMSKERK, 2018). Após injúria vascular, as plaquetas se prendem em componentes subendoteliais expostos, são ativadas e formam um tampão hemostático para evitar a perda excessiva de sangue no local. No entanto, a atividade não controlada das plaquetas pode levar à formação de trombos no vaso e bloqueio da corrente sanguínea, como no caso de doenças tromboembólicas (BENDER; PALANKAR, 2021).

A adesão plaquetária se inicia pela ligação do seu complexo glicoproteína (GP) Ib-IX-V ao fator de von Willebrand (vWF) no endotélio danificado, permitindo a interação entre o receptor de colágeno GPVI e seu ligante para mediar a ativação das plaquetas. Este processo é intensificado

pela trombina e mediadores secundários, como tromboxano A2 (NIESWANDT *et al.*, 2011). A hemostase primária é determinada pela injúria inicial do vaso sanguíneo, seguida pela ligação das plaquetas ao vWF e ao colágeno subendotelial. Posteriormente, na hemostase secundária, plaquetas subsequentes são ativadas pela sua interação com os receptores de superfície e ativação do sistema de coagulação, em que o fator VII se liga ao fator tecidual (WINTER *et al.*, 2017). Dessa forma, por atuarem principalmente na hemostase e trombozes, o controle das atividades plaquetária e de seus receptores tem sido um importante alvo no desenvolvimento de futuros tratamentos para doenças vasculares, como o AVCI.

1.2.3 Eritrócitos

A hemostasia e trombose podem, também, ser controladas pelos eritrócitos, ou hemácias, que são os componentes de maior quantidade na corrente sanguínea e podem agir como fatores pró-coagulantes ou pró-trombóticos. Os eritrócitos podem contribuir na viscosidade do sangue, em que o aumento da viscosidade leva à diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo, promovendo o acúmulo de plaquetas na parede e contribuindo na interação entre plaquetas e células endoteliais (WEISEL; LITVINOV, 2019). Durante o estresse oxidativo causado pela trombose, os eritrócitos produzem altas quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelular, enquanto outras células liberam ROS extracelulares na circulação sanguínea, podendo ser absorvidas e acumuladas nos eritrócitos. Este quadro oxidativo é capaz de alterar a estrutura da membrana da célula, levando ao comprometimento da função e lise dos eritrócitos, ligação às células endoteliais do vaso sanguíneo, ativação plaquetária e fatores de coagulação. Assim, estes eritrócitos modificados podem aderir à parede do vaso e contribuir na formação do trombo (BETTIOL *et al.*, 2022).

Durante a contração do trombo, os eritrócitos podem sofrer alterações morfológicas e apresentar formato poliedral, chamados de poliedrócitos, que ocorre devido à força de compactação dos eritrócitos pela fibrina e plaquetas. Esta mudança conformacional foi primeiramente descrita por Gottlob *et al.* (1971), pesquisadores que observaram a forma irregular dos eritrócitos após a contração e retração do coágulo. Os poliedrócitos podem aumentar a estabilidade e rigidez do trombo, podendo ser um importante fator de interferência durante a remoção do trombo por trombólise ou TM (LEONG *et al.*, 2017). Esta morfologia é uma deformação natural que ocorre no eritrócito durante a contração do trombo por plaquetas ativadas

e fibrina (TUTWILER *et al.*, 2018). Assim, os eritrócitos são componentes importantes e devem ser estudados mais profundamente para entender melhor o funcionamento dos coágulos.

1.2.4 Leucócitos

A coagulação sanguínea e ativação plaquetária podem ser diretamente influenciadas pela atividade dos leucócitos, que produzem citocinas moduladoras de moléculas pró-coagulantes e adesivas em células endoteliais vasculares. Ainda, os leucócitos podem ser recrutados ao sítio trombótico por citocinas e quimiocinas liberadas por plaquetas ativadas (SWYSTUN; LIAW, 2016). O recrutamento de leucócitos, principalmente neutrófilos, monócitos e macrófagos, para o sítio de oclusão é constante e possui alto impacto na patogênese da injúria vascular cerebral.

Os monócitos podem ser ativados e liberam citocinas pró-inflamatórias durante a inflamação, além de interagirem com plaquetas e células endoteliais, contribuindo para o desenvolvimento e agravamento da trombose. A atividade dos monócitos na trombose arterial tem sido pouco investigada (HAN *et al.*, 2023). Os monócitos e macrófagos são importantes na dissolução e recanalização dos trombos por secretarem diversos fatores, como fatores de crescimento angiogênicos, citocinas e quimiocinas que aumentam a neovascularização intratrombótica, facilitando a degradação de fibrina e colágeno (LU *et al.*, 2024).

Os neutrófilos, principalmente em resposta à patógenos, podem liberar Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos (NETs - *Neutrophil Extracellular Traps*), compostas por fitas de DNA descondensadas, histonas e proteínas granulares citoplasmáticas de neutrófilos (RADA, 2019). As NETS estão relacionadas com o nível de dano neurológico dos pacientes com AVCI. Com uma reperfusão prolongada, os pacientes apresentam desfechos mais favoráveis e menor quantidade de NETS nos trombos. Por estes componentes estarem diretamente associados com danos clínicos cerebrais, algumas terapias voltadas ao controle das NETS podem ser benéficas para a proteção neurológica (CHEN *et al.*, 2022). Apesar do aumento da quantidade de NETs estar diretamente relacionado com danos neurológicos e piores desfechos clínicos, elas ainda são essenciais na proteção do organismo contra patógenos externos e sua atividade não deve ser suprimida por completo (HERRE *et al.*, 2023).

No geral, os leucócitos são fundamentais no processo inflamatório, formação e resolução de trombos, podendo influenciar a adesão e agregação de outras células. Essas células liberam

citocinas e quimiocinas durante a inflamação e modulam a fibrinólise. No início da formação do coágulo, as células leucocitárias são recrutadas para o sítio de injúria do vaso após a adesão de plaquetas ao endotélio (MANDEL *et al.*, 2022). A atividade dos leucócitos, como ativação, adesão e transmigração é controlada pelas células endoteliais do vaso sanguíneo (KRÜGER-GENGE *et al.*, 2019).

1.3 Matriz Extracelular

A matriz extracelular (MEC) do vaso sanguíneo fornece uma barreira fibrosa estável entre as plaquetas e os fatores pró-trombóticos. A exposição das proteínas subendoteliais da matriz extracelular à circulação também inicia o acúmulo de plaquetas e a formação dos coágulos nos vasos sanguíneos após injúria vascular, sendo estas proteínas importantes no suporte e regulação desses eventos (WANG *et al.*, 2016).

As interações entre a MEC e hemostase podem ser mediadas pelos diferentes tipos de colágeno, que auxiliam na estabilidade e propriedades de adesão da membrana vascular. Os colágenos do tipo XV e XVIII recrutam células imunes para o sítio de injúria tecidual e os do tipo I, III, IV e VI interagem diretamente com receptores das plaquetas (MANON-JENSEN *et al.*, 2016). Ao ocorrer uma injúria vascular e exposição do colágeno, as plaquetas são aderidas ao vaso por meio de GPIb-V-IX e vWF ligado ao colágeno (NAVARRO *et al.*, 2021). As células imunes envolvidas na formação do coágulo sanguíneo expressam e liberam fatores fibrinolíticos e modulam a quebra da fibrina e modulam a resolução do trombo (Figura 6) (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2019).

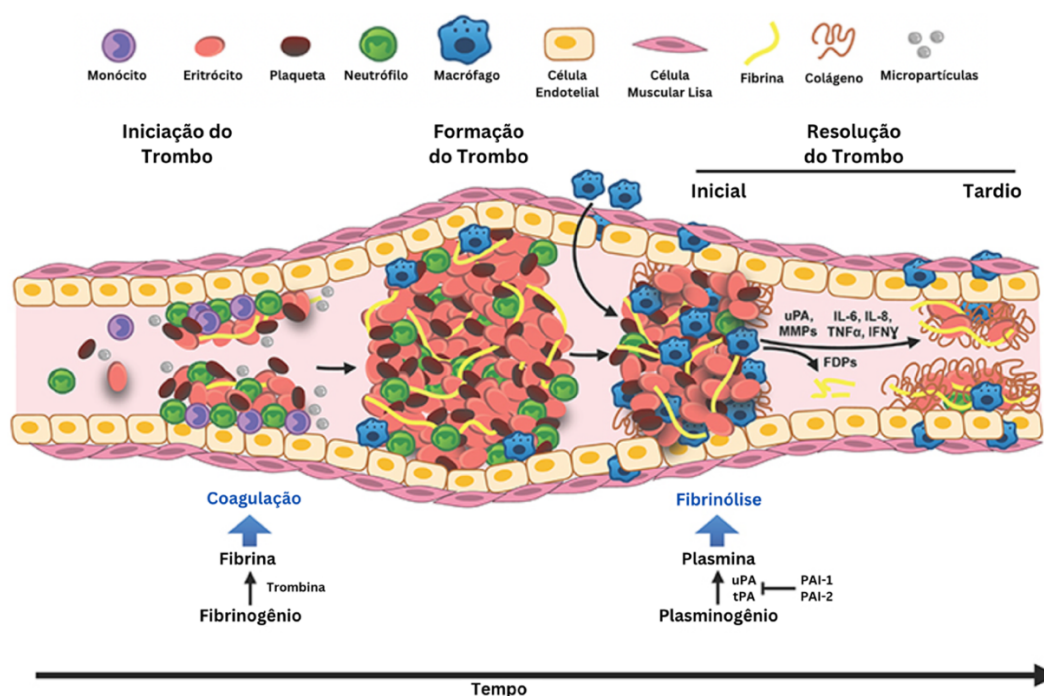


Figura 6. Células imunes na trombólise. A trombólise pode iniciar pela estagnação das células no vaso sanguíneo ou dano endotelial. Neutrófilos e plaquetas ligam-se ao endotélio vascular ativado e iniciam a formação, crescimento do trombo e deposição de fibrina. Neutrófilos infiltrados no trombo modulam a geração de plasmina e metaloproteinases da matriz (MMPs), auxiliando a fibrinólise e remodelação do colágeno para a resolução do trombo. No início da resolução do trombo, a fibrinólise gera FDPs, as fibrilas de colágeno aparecem e as células imunes produzem citocinas inflamatórias e proteases. Com a permanência do trombo no vaso, a taxa de fibrinólise diminui, a deposição de colágeno no trombo aumenta e ocorre a remodelação da MEC por meio de MMPs secretadas por macrófagos, restaurando o fluxo sanguíneo. Fonte: Adaptado de Mukhopadhyay *et al.* (2019).

1.4 Inflamação

O processo inflamatório iniciado pela formação do trombo de AVCI pode intensificar ou combater o dano secundário, e atividades contrárias devem estar em constante equilíbrio no organismo. A inflamação contínua resulta no recrutamento de leucócitos, principalmente neutrófilos, ativação de plaquetas e cascatas de coagulação (ANSARI; GAVINS, 2021) (Figura 7). Esta interação entre leucócitos e plaquetas pode produzir mediadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, sendo importante na formação dos coágulos cerebrais. Ainda, durante a isquemia, as células imunes podem produzir ROS, que estimulam células endoteliais e resultam em estresse oxidativo (PAWLUK *et al.*, 2020). Entretanto, a inflamação também é essencial no reparo e

recuperação funcional do cérebro a partir do aumento de fatores pró-coagulantes e inibição das vias anticoagulantes e atividades fibróticas (JIN *et al.*, 2013). Desta forma, estas características antagônicas e suas possíveis complicações podem contribuir pelo avanço terapêuticos de doenças inflamatórias, como o AVCI.

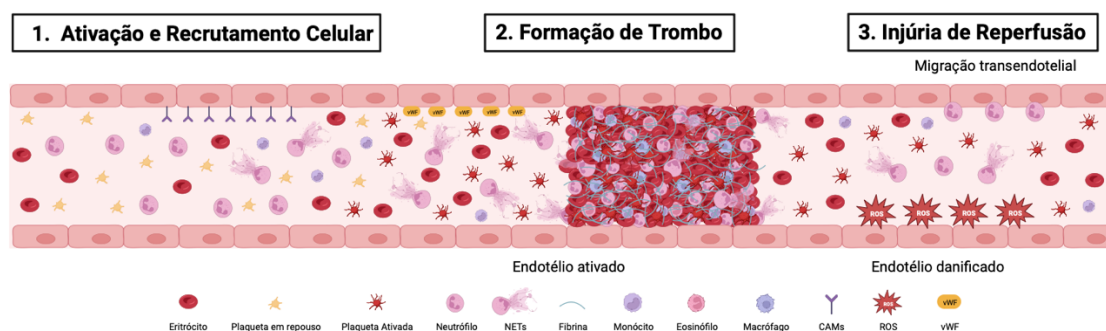


Figura 7. Interação de neutrófilos e plaquetas na patogênese do AVC. [1] Ativação e Recrutamento Celular. Na trombose e inflamação crônica, há aumento da ativação e recrutamento de neutrófilos e plaquetas nos vasos sanguíneos cerebrais. Posteriormente, ocorre ativação e liberação de moléculas de adesão celular (CAMs) e os neutrófilos ativados produzem diversos mediadores pró-trombóticos, como NETs e Catepsina G. **[2] Formação do Trombo.** Ativação e recrutamento resultam no acúmulo constante de neutrófilos, plaquetas e eritrócitos e na ativação da cascata da coagulação por inibidores da via de fator tecidual (TPPI). **[3] Injúria de Reperfusão.** A reperfusão resulta na produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios e pró-trombótico no sítio de oclusão do vaso sanguíneo. Os neutrófilos produzem ROS, que danificam o endotélio e aumentam a migração transendotelial dos neutrófilos. Injúrias adicionais do tecido ocorrem devido à ativação contínua de plaquetas e do sistema complemento. Fonte: Adaptado de Ansari e Gavins (2021).

A injúria de reperfusão, também chamada de Isquemia/Reperfusão (I/R), causada no tecido vascular após a formação e resolução da isquemia pode levar à migração transendotelial de neutrófilos e produção de ROS. A interação entre os neutrófilos e células endoteliais é mediada por uma série de moléculas de adesão, que garante a adesão dos neutrófilos ao endotélio (JORDAN *et al.*, 1999). Ainda, as ROS causam estresse oxidativo, que promove o dano endotelial, dano no DNA e respostas inflamatórias locais, podendo resultar em mortes celulares (WU *et al.*, 2018). Estudos farmacológicos demonstram que a proteína anti-inflamatória Anexina A1 (ANXA1) atua ativamente no processo de I/R, principalmente na inibição da atividade de células inflamatórias (ANSARI *et al.*, 2018). Assim, é de extrema relevância investigar o papel da

ANXA1 e avaliar seu envolvimento no processo isquêmico e na formação dos coágulos sanguíneos.

1.5 Proteína Anexina A1

A ANXA1 pertence à superfamília das anexinas que se ligam aos fosfolipídios de uma forma dependente de cálcio. Esta proteína é capaz de mimetizar a ação anti- inflamatória dos glicocorticoides, afetando diversos componentes do processo inflamatório, inibindo a síntese de eicosanóides e atividade da enzima fosfolipase A2 (PLA2) (FLOWER, 1988; OLIANI; DAMAZO; PERRETTI, 2002). As anexinas são compostas de dois domínios principais: uma pequena região N-terminal responsável pela atividade anti-inflamatória e anti-proliferativa e um domínio central altamente conservado (Figura 8) (MUNN; MUES, 1986; LIZARBE *et al.*, 2013). A região N-terminal apresenta o peptídeo mimético Ac₂₋₂₆, que é capaz de reproduzir a atividade biológica da proteína Anexina. Outras funções foram atribuídas à ANXA1 no organismo, como fagocitose, aumento e/ou redução da proliferação e apoptose (Figura 9) (LIM; PERVAIZ, 2007).

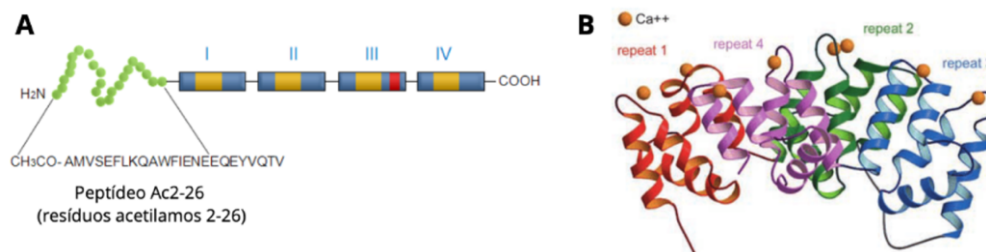


Figura 8. Representação esquemática da ANXA1. [A] Estrutura primária da proteína anti-inflamatória, com destaque do sítio anti-inflamatório na região N-terminal (peptídeo Ac2-26). [B] Ilustração do arranjo tridimensional da proteína. Fonte: Adaptado de Gavins (2012).

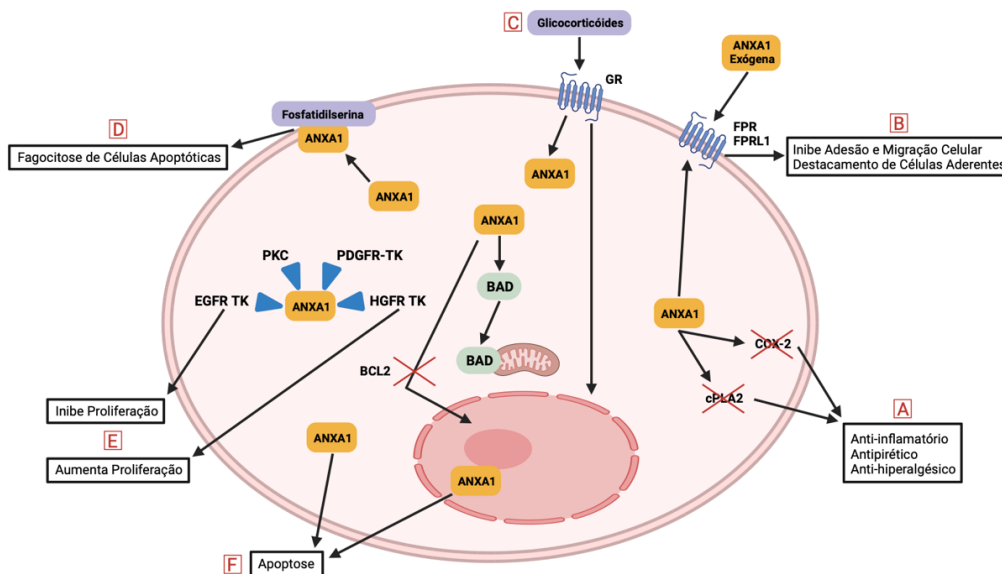


Figura 9. Ações biológicas da ANXA1. [A] Inibição da atividade da fosfolipase A2 citosólica (cPLA2) e cicloxigenase-2 (COX-2) causa efeito anti-inflamatório, antipirético e anti-hiperalgésico. [B] ANXA1 exógena atua sobre o receptor de formil peptídeo (FPR) e lipoxina A4 (FPRL1/ALX/FPR2), inibindo a adesão, migração celular e desprendimento de células aderentes. [C] Aumento da expressão de ANXA1 com por glicocorticóides pelo receptor de glicocorticoide (GR), que contribui para a sua atividade anti-inflamatória. Os GRs induzem a fosforilação rápida e translocação da ANXA1 para membrana celular. [D] ANXA1 é recrutada para a superfícies celular, liga-se à fosfatidilserina e intercede no engolfamento de células apoptóticas. [E] ANXA1 é fosforilada para aumentar ou diminuir a proliferação por quinases, como tirosina quinase EGF-R, proteína quinase C (PKC), tirosina quinase do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR-TK) e tirosina quinase do receptor do fator de crescimento de hepatócitos (HGFR-TK). [F] ANXA1 induz a apoptose pela indução da desfosforilação da BAD, permitindo que a BAD transloque para as mitocôndrias, ou pela translocação da ANXA1 para o núcleo, que pode ser inibida por BCL2. Fonte: Adaptado de Lim e Pervaiz (2007).

O receptor 2 do peptídeo N-formil (FPR2) é acoplado à proteína G e está localizado na superfície de diversas células. Este receptor é capaz de ligar outros peptídeos ou mediadores lipídicos estruturalmente distintos a fim de promover ou inibir a inflamação, e tem sido alvo de terapias farmacológicas no tratamento de doenças inflamatórias (ZHUANG *et al.*, 2022). A interação entre o peptídeo Ac2-26 da ANXA1 e o receptor FPR2 mostra ativar a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e, então, regula o processo inflamatório cerebral (XU *et al.*, 2021). O FPR2 mostra regular a atividade anti-inflamatória da proteína ANXA1 e os glicocorticóides podem mobilizar a ANXA1 na superfície celular, onde o FPR2 está localizado (SAWMYNADEN; PERRETTI, 2006).

Desse modo, as pesquisas sobre a ANXA1 têm melhorado na compreensão do papel dessa proteína nos processos inflamatórios. Contudo, os mecanismos moleculares que permitem à ANXA1 regular as respostas celulares em tais processos ainda não foram totalmente elucidados. Além disso, são poucos os estudos que abordam a função anti-inflamatória da ANXA1 em doenças vasculares e neuroinflamatórias. Com essas considerações, nossa proposta do presente trabalho foi avaliar a composição do trombo em relação ao tempo de recanalização da TM, a organização celular e os componentes dos trombos. Além disso, consideramos relevante definir o papel da proteína ANXA1 no contexto de isquemia.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir:

- Os trombos isquêmicos de pacientes com AVCI, obtidos pelo procedimento de Trombectomia Mecânica (TM), apresentam heterogeneidade significativa na composição, estrutura dos coágulos e diferenciam no formato, tamanho e tipo celular;
- Os trombos são classificados em vermelhos (ricos em eritrócitos) e brancos (ricos em fibrina e leucócitos).
- As passagens do catéter de 1, 2-3 e +4 durante o procedimento de TM apresentam diferenças na composição histológica do trombo, com maior proporção de trombos brancos, densos e ricos em leucócitos em +4 passagens;
- Agregação de plaquetas e leucócitos são observadas nos trombos de regiões ricas em fibrina;
- O colágeno é ausente nos trombos após TM, indicando que esse componente pode estar restrito à matriz extracelular do vaso sanguíneo;
- A expressão citoplasmática da proteína anti-inflamatória Anexina A1 (ANXA1) é observada em leucócitos dos trombos estudados.

Associados, nossos resultados ressaltam a complexidade dos trombos de pacientes com AVCI, evidenciando que a composição celular e resposta inflamatória modulam a eficácia de recuperações endovasculares. A análise da composição do trombo em relação às taxas de recanalização da TM, tempo de recanalização e eficácia dos diferentes dispositivos endovasculares pode, no futuro, contribuir no desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas mais eficientes. Ainda, expressão da proteína anti-inflamatória ANXA1 em leucócitos pode representar um potencial promissor para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas em contextos isquêmicos.

REFERÊNCIAS

AGHIGH, Arash *et al.* Second harmonic generation microscopy: a powerful tool for bio-imaging. **Biophysical Reviews**, v. 15, n. 1, p. 43-70, 19 jan. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12551-022-01041-6>.

AJOOLABADY, Amir *et al.* Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 225, p. 107848, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107848>.

ALKARITHI, Ghadir *et al.* Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 41, n. 9, p. 2370-2383, set. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.120.315754>.

ANSARI, Junaid *et al.* Therapeutic Potential of Annexin A1 in Ischemia Reperfusion Injury. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 1211, 16 abr. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19041211>.

ANSARI, Junaid; GAVINS, Felicity N. E.. Neutrophils and Platelets: immune soldiers fighting together in stroke pathophysiology. **Biomedicines**, v. 9, n. 12, p. 1945, 19 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9121945>.

ARIËNS, Robert A. S.. Innate capability of clot contraction. **Blood**, v. 143, n. 6, p. 481-482, 8 fev. 2024. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023200>.

AROOR, Sushanth *et al.* BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time). **Stroke**, v. 48, n. 2, p. 479-481, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.116.015169>.

BECKER, Richard C. *et al.* Translational Implications of Platelets as Vascular First Responders. **Circulation Research**, v. 122, n. 3, p. 506-522, 2 fev. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.117.310939>.

BENDER, Markus; PALANKAR, Raghavendra. Platelet Shape Changes during Thrombus Formation: role of actin-based protrusions. **Hämostaseologie**, v. 41, n. 01, p. 014-021, fev. 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1325-0993>.

BETTIOL, Alessandra *et al.* Erythrocyte oxidative stress and thrombosis. **Expert Reviews In Molecular Medicine**, v. 24, p. 1-10, ago. 2022. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/erm.2022.25>.

BOODT, Nikki *et al.* Mechanical Characterization of Thrombi Retrieved With Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 52, n. 8, p. 2510-2517, ago. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.120.033527>.

BROOS, Katleen *et al.* Platelets at work in primary hemostasis. **Blood Reviews**, v. 25, n. 4, p. 155-167, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>.

CHANDRASHEKAR, Anirudh *et al.* Mechanical and Biochemical Role of Fibrin Within a Venous Thrombus. **European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery**, v. 55, n. 3, p. 417-424, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.12.002>.

CHAPIN, John C.; HAJJAR, Katherine A.. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Reviews**, v. 29, n. 1, p. 17-24, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>.

CHEN, Xi *et al.* Leukocytes in Cerebral Thrombus Respond to Large-Vessel Occlusion in a Time-Dependent Manner and the Association of NETs With Collateral Flow. **Frontiers In Immunology**, v. 13, 17 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.834562>.

CINES, Douglas B. *et al.* Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. **Blood**, v. 123, n. 10, p. 1596-1603, 6 mar. 2014. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-08-523860>.

COLLET, Jean-Philippe *et al.* Dynamic Changes of Fibrin Architecture during Fibrin Formation and Intrinsic Fibrinolysis of Fibrin-rich Clots. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 278, n. 24, p. 21331-21335, jun. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m212734200>.

DeLAGRANGE, Daniela *et al.* Spatial heterogeneity of occlusive thrombus in acute ischemic stroke: a systematic review. **Journal Of Neuroradiology**, v. 50, n. 3, p. 352-360, maio 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2023.01.004>.

DIASPRO, Alberto *et al.* Two-photon fluorescence excitation and related techniques in biological microscopy. **Quarterly Reviews Of Biophysics**, v. 38, n. 2, p. 97-166, maio 2005. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033583505004129>.

DUFFY, Sharon *et al.* Per-Pass Analysis of Thrombus Composition in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. **Stroke**, v. 50, n. 5, p. 1156-1163, maio 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.118.023419>.

ELLIOTT, Amicia D. *et al.* Confocal Microscopy: principles and modern practices. **Current Protocols In Cytometry**, v. 92, n. 1, p. 1-1, 26 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpcy.68>.

FEIGIN, Valery L *et al.* World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. **International Journal Of Stroke**, v. 17, n. 1, p. 18-29, jan. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/17474930211065917>.

FLOWER, R.J.. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. **British Journal Of Pharmacology**, v. 94, n. 4, p. 987-1015, ago. 1988. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1988.tb11614.x>.

FREDMAN, Gabrielle *et al.* Targeted nanoparticles containing the proresolving peptide Ac2-26 protect against advanced atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. **Science Translational Medicine**, v. 7, n. 275, 18 fev. 2015. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa1065>.

GAJOS, Grzegorz *et al.* Polyhedrocytes in blood clots of type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk: association with glycemia, oxidative stress and platelet activation. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 2, 22 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0789-6>.

GAVINS, Felicity N. E. *et al.* Annexin A1 and the regulation of innate and adaptive immunity. **Frontiers In Immunology**, v. 3, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00354>.

GILL, Dipender *et al.* Genetically Determined FXI (Factor XI) Levels and Risk of Stroke. **Stroke**, v. 49, n. 11, p. 2761-2763, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.118.022792>.

GILLESPIE, Andrea H.; DOCTOR, Allan. Red Blood Cell Contribution to Hemostasis. **Frontiers In Pediatrics**, v. 9, 1 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.629824>.

GIROL, Ana Paula *et al.* Annexin A1 Mimetic Peptide and Piperlongumine: anti-inflammatory profiles in endotoxin-induced uveitis. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3170, 15 nov. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10113170>.

GOMEZ, Camilo R.. Editorial: time is brain!. **Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases**, v. 3, n. 1, p. 1-2, jan. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1052-3057\(10\)80125-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1052-3057(10)80125-9).

GOMEZ, Camilo R.. Time Is Brain: the stroke theory of relativity. **Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 8, p. 2214-2227, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.001>.

GOTTLOB, R *et al.* Studies on Thrombolysis with Streptokinase. **Thrombosis And Haemostasis**, v. 25, n. 02, p. 354-378, 1971. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1654310>.

GRECO, Antonio *et al.* Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. **Circulation**, v. 147, n. 11, p. 897-913, 14 mar. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.122.062353>.

GUZIK, Amy; BUSHNELL, Cheryl. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 23, n. 1, p. 15-39, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/con.0000000000000416>.

HAN, Zhongyu *et al.* The role of monocytes in thrombotic diseases: a review. **Frontiers In Cardiovascular Medicine**, v. 10, 2 jun. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1113827>.

HELMCHEN, Fritjof; DENK, Winfried. Deep tissue two-photon microscopy. **Nature Methods**, v. 2, n. 12, p. 932-940, 18 nov. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth818>.

HERRE, Melanie *et al.* Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases. **Physiological Reviews**, v. 103, n. 1, p. 277-312, 1 jan. 2023. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00062.2021>.

HOLLIST, Mary *et al.* Acute Stroke Management: overview and recent updates. **Aging And Disease**, v. 12, n. 4, p. 1000, 2021. Aging and Disease. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2021.0311>.

IFFAH, Raayma; GAVINS, Felicity N. E.. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: the clot thickens. **British Journal Of Pharmacology**, v. 179, n. 10, p. 2100-2107, 19 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15594>.

JADHAV, Ashutosh P. *et al.* Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. **Neurology**, v. 97, n. 202, 16 nov. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012801>.

JILANI TN, SIDDIQUI AH. Tissue Plasminogen Activator. [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; Jan. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507917/>

JIN, Rong *et al.* Role of Inflammation and Its Mediators in Acute Ischemic Stroke. **Journal Of Cardiovascular Translational Research**, v. 6, n. 5, p. 834-851, 5 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12265-013-9508-6>.

JOLUGBO, Precious; ARIËNS, Robert A.s.. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 52, n. 3, p. 1131-1142, mar. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.120.032810>.

JORDAN, James *et al.* The role of neutrophils in myocardial ischemia–reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, v. 43, n. 4, p. 860-878, set. 1999. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00187-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00187-x).

JOUNDI, Raed A. *et al.* Thrombus Composition, Imaging, and Outcome Prediction in Acute Ischemic Stroke. **Neurology**, v. 97, n. 202, p. 0, 16 nov. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012796>.

KANJI, Rahim *et al.* Fibrinolysis in Platelet Thrombi. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5135, 12 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22105135>.

KELLY, Lauren *et al.* Annexin-A1: the culprit or the solution?. **Immunology**, v. 166, n. 1, p. 2-16, mar. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imm.13455>.

KOUPENOVA, Milka *et al.* Thrombosis and platelets: an update. **European Heart Journal**, 30 dez. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>.

KRÜGER-GENGE, Anne *et al.* Vascular Endothelial Cell Biology: an update. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4411, 7 set. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20184411>.

LEE, Y.-U. *et al.* Histological and biomechanical changes in a mouse model of venous thrombus remodeling. **Biorheology**, v. 52, n. 3, p. 235-245, 29 set. 2015. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/bir-15058>.

LEONG, Lilley *et al.* Clot stability as a determinant of effective factor VIII replacement in hemophilia A. **Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis**, v. 1, n. 2, p. 231-241, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12034>.

LI, Wei *et al.* Nonuniform Internal Structure of Fibrin Fibers: protein density and bond density strongly decrease with increasing diameter. **Biomed Research International**, v. 2017, p. 1-13, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/6385628>.

LI, Xinye *et al.* Targeting Ferroptosis: pathological mechanism and treatment of ischemia/reperfusion injury. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2021, n. 1, jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/1587922>.

LIM, Lina H. K.; PERVAIZ, Shazib. Annexin 1: the new face of an old molecule. **The Faseb Journal**, v. 21, n. 4, p. 968-975, 10 jan. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.06-7464rev>.

LITVINOV, Rustem I.; WEISEL, John W.. Blood clot contraction: mechanisms, pathophysiology, and disease. **Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis**, v. 7, n. 1, p. 100023, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100023>.

LIZARBE, María *et al.* Annexin-Phospholipid Interactions. Functional Implications. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 14, n. 2, p. 2652-2683, 28 jan. 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms14022652>.

LU, Meng-Jiao *et al.* Monocyte/macrophage-mediated venous thrombus resolution. **Frontiers In Immunology**, v. 15, 19 jul. 2024. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1429523>.

LUBY, Marie *et al.* Association of Multiple Passes during Mechanical Thrombectomy with Incomplete Reperfusion and Lesion Growth. **Cerebrovascular Diseases**, v. 51, n. 3, p. 394-402, 13 dez. 2021. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000519796>.

MAIDA, Carlo Domenico *et al.* Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6454, 4 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186454>.

MANDEL, Jonathan *et al.* Beyond Hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3868, 31 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073868>.

MANON-JENSEN, T. *et al.* Collagen-mediated hemostasis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 14, n. 3, p. 438-448, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13249>.

MARTIN, Seth S. *et al.* 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: a report of us and global data from the american heart association. **Circulation**, 24 jan. 2024. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000001209>.

MEIJDEN, Paola E. J. van Der; HEEMSKERK, Johan W. M.. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 3, p. 166-179, 14 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>.

MEREUTA, Oana Madalina *et al.* Histological evaluation of acute ischemic stroke thrombi may indicate the occurrence of vessel wall injury during mechanical thrombectomy. **Journal Of Neurointerventional Surgery**, v. 14, n. 4, p. 356-361, 11 maio 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017310>.

MUKHOPADHYAY, Subhradip *et al.* Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. **Frontiers In Immunology**, v. 10, 14 jun. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01348>.

MUNN, Terry Z.; MUES, Gabriele I.. Human lipocortin similar to ras gene products. **Nature**, v. 322, n. 6077, p. 314-315, jul. 1986. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/322314a0>.

MUNOZ, Alfredo *et al.* A review of mechanical thrombectomy techniques for acute ischemic stroke. **Interventional Neuroradiology**, v. 29, n. 4, p. 450-458, 3 mar. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/15910199221084481>.

NATAL, Rodrigo de Andrade. Aplicação da microscopia por geração de segundo-harmônico na avaliação do câncer de mama. **Repositório Unicamp**, 2019. Universidade Estadual de Campinas. <http://dx.doi.org/10.47749/t/unicamp.2019.1126171>.

NAVARRO, Stefano *et al.* Temporal Roles of Platelet and Coagulation Pathways in Collagen- and Tissue Factor-Induced Thrombus Formation. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 358, 29 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23010358>.

NEUBAUER, Katharina; ZIEGER, Barbara. Endothelial cells and coagulation. **Cell And Tissue Research**, v. 387, n. 3, p. 391-398, 20 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>.

NIESWANDT, B. *et al.* Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 9, p. 92-104, jul. 2011. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04361.x>

OLIANI, Sonia M.; DAMAZO, Amilcar S.; PERRETTI, Mauro. Annexin 1 localisation in tissue eosinophils as detected by electron microscopy. **Mediators Of Inflammation**, v. 11, n. 5, p. 287-292, jan. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1080/09629350210000015683>.

PAUL, Surojit *et al.* Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies. **Experimental Neurology**, v. 335, p. 113518, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>.

PAWLUK, Hanna *et al.* The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. **Clinical Interventions In Aging**, v. 15, p. 469-484, mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s233909>.

RADA, Balázs. Neutrophil Extracellular Traps. **Methods In Molecular Biology**, p. 517-528, 2019. Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-9424-3_31.

ROTH, Shmuel; FREUND, Isaac. Optical second-harmonic scattering in rat-tail tendon. **Biopolymers**, v. 20, n. 6, p. 1271-1290, jun. 1981. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bip.1981.360200613>.

SAINI, Vasu *et al.* Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. **Neurology**, v. 97, n. 202, 16 nov. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012781>.

SAWMYNADEN, Prescilla; PERRETTI, Mauro. Glucocorticoid upregulation of the annexin-A1 receptor in leukocytes. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 349, n. 4, p. 1351-1355, nov. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.08.179>.

SCHEPERS, Luke E. *et al.* Aortic dissection detection and thrombus structure quantification using volumetric ultrasound, histology, and scanning electron microscopy. **Jvs-Vascular Science**, v. 4, p. 100105, 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvssci.2023.100105>.

SHETH, Sunil A.. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 29, n. 2, p. 443-461, abr. 2023. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/con.0000000000001243>.

STAESSENS, Senna; MEYER, Simon F. de. Thrombus heterogeneity in ischemic stroke. **Platelets**, v. 32, n. 3, p. 331-339, 20 abr. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2020.1748586>.

SWYSTUN, Laura L.; LIAW, Patricia C.. The role of leukocytes in thrombosis. **Blood**, v. 128, n. 6, p. 753-762, 11 ago. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-05-718114>.

TUTWILER, Valerie *et al.* Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 19, n. 8, p. 1990-2001, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15407>.

TUTWILER, Valerie *et al.* Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 17 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-35849-8>.

VRIES, Paul S. de *et al.* A genome-wide association study identifies new loci for factor VII and implicates factor VII in ischemic stroke etiology. **Blood**, v. 133, n. 9, p. 967-977, 28 fev. 2019. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-05-849240>.

WANG, Yiming *et al.* Extracellular matrix proteins in the regulation of thrombus formation. **Current Opinion In Hematology**, v. 23, n. 3, p. 280-287, maio 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0000000000000237>.

WEISEL, J.W.; LITVINOV, R.I.. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 17, n. 2, p. 271-282, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14360>.

WEISEL, John W.; LITVINOV, Rustem I.. Fibrin Formation, Structure and Properties. **Subcellular Biochemistry**, p. 405-456, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13.

WINTER, William e *et al.* Coagulation Testing in the Core Laboratory. **Laboratory Medicine**, v. 48, n. 4, p. 295-313, nov. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmx050>.

WU, Meng-Yu *et al.* Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. **Cellular Physiology And Biochemistry**, v. 46, n. 4, p. 1650-1667, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000489241>.

XU, Xin *et al.* Annexin A1 protects against cerebral ischemia–reperfusion injury by modulating microglia/macrophage polarization via FPR2/ALX-dependent AMPK–mTOR pathway. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, 22 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-021-02174-3>.

ZaBCZYK, Michał; UNDAS, Anetta. Plasma fibrin clot structure and thromboembolism: clinical implications. **Polish Archives Of Internal Medicine**, v. 127, n. 12, p. 873-881, 11 dez. 2017. Medycyna Praktyczna. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.4165>.

ZAŁEWSKI, Jarosław *et al.* Polyhedral erythrocytes in intracoronary thrombus and their association with reperfusion in myocardial infarction. **Clinical Research In Cardiology**, v. 108, n. 8, p. 950-962, 1 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01425-x>.

ZHANG, Jian *et al.* ANXA1 is identified as a key gene associated with high risk and T cell infiltration in primary sclerosing cholangitis. **Human Genomics**, v. 17, n. 1, 21 set. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-023-00534-z>.

ZHARKOVA, Olga *et al.* Deletion of Annexin A1 in Mice Upregulates the Expression of Its Receptor, Fpr2/3, and Reactivity to the AnxA1 Mimetic Peptide in Platelets. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3424, 8 fev. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043424>.

ZHOU, Huijuan *et al.* Tat-NTS peptide protects neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via ANXA1 SUMOylation in microglia. **Theranostics**, v. 13, n. 15, p. 5561-5583, 2023. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.85390>.

ZHUANG, Youwen *et al.* Molecular recognition of formylpeptides and diverse agonists by the formylpeptide receptors FPR1 and FPR2. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 25 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-28586-0>.