

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA E MODELOS DE SINALIZAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BLOOD COAGULATION AND SIGNAL MODELS: A LITERATURE REVIEW

ALYSSON ARANHA DOS SANTOS¹, YAGO TAVARES PINHEIRO², JOSÉ FERNANDES DA SILVA CARDOSO³, EMERSON TAVARES DE SOUSA⁴

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba; 2. Acadêmico do Curso de Fisioterapia da Faculdade Maurício de Nassau; 3. Biomédico pela Faculdade Santa Emília de Rodat; 4. Cirurgião-Dentista, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Odontologia Universidade Federal da Paraíba

*Rua Waldemar de Mesquita Aciolly, 314, apart 204, Bancários, João Pessoa-PB.Brasil. CEP:588051420. etsemerson@yahoo.com.br

Recebido em 06/05/2015. Aceito para publicação em 22/05/2015

RESUMO

A hemostasia é definida como uma complexa sequência de fenômenos biológicos que ocorre toda vez que o vaso sanguíneo sofre alguma lesão. Três processos são responsáveis por sua manutenção: hemostasia primária, hemostasia secundária (coagulação) e hemostasia terciária (fibrinólise). A coagulação era descrita até então pela teoria da cascata de coagulação, que consiste em uma sequência de reações que resultam na formação de fibrina e do tampão plaquetário. Porém, percebeu-se que esta não explicava claramente processos hemostáticos in vivo, a partir daí, pesquisas mais recentes definiram o novo modelo baseado em superfícies celulares, o qual trouxe um novo entendimento acerca dos processos fisiopatológicos de algumas coagulopatias.

PALAVRAS-CHAVE: Coagulação Sanguínea. Hemostasia.

ABSTRACT

Hemostasis is defined as a sequence of complex biological phenomena that occurs each time the blood vessel receives an injury. Three processes are responsible for their maintenance: primary hemostasis, secondary hemostasis (clotting) and tertiary hemostasis (fibrinolysis). Coagulation was previously described by the theory of the coagulation cascade, consisting of a sequence of reactions that result in the formation of fibrin and platelet plug. However, it was realized that this not clearly explained hemostatic processes in vivo. Recent research defined the new model based on cell surfaces, which brought a new understanding of the pathophysiological processes of some coagulation disorders.

KEYWORDS: Blood Coagulation. Hemostasis.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é definida como uma complexa sequência de fenômenos biológicos que ocorre toda vez que o vaso sanguíneo sofre alguma lesão. Três processos são responsáveis por sua manutenção: hemostasia primária, hemostasia secundária (coagulação) e hemostasia terciária (fibrinólise)^{1,2}. Os mecanismos envolvidos nesse processo devem ser regulados para contrapor a perda excessiva de sangue e evitar a formação de trombos intravasculares, garantindo, assim, a integridade vascular e tissular^{2,3,4}. Fazem parte desse sistema: plaquetas, vasos, proteínas da coagulação do sangue, anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise^{5,6}.

A coagulação sanguínea consiste em um processo de ativação e conversão de proteínas específicas desencadeado pelo endotélio ativado e finalizado na superfície das plaquetas ativadas, objetivando a formação de um polímero insolúvel, a fibrina, que forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático^{1,2,3}. As reações enzimáticas que levam a formação de fibrina são sequenciais, e por isso didaticamente agrupadas na forma de “cascata”⁷.

O mecanismo tradicional de coagulação proposto por Macfarlane, Davie e Ratnoff em 1964⁸ representa a concepção mais amplamente difundida quando o assunto é coagulação sanguínea, entretanto, observações clínicas e experimentais mais recentes, demonstram que esse modelo não é completamente reprodutível in vivo. Nesse sentido, um novo entendimento sobre o funcionamento da hemostasia in vivo foi proposto, sendo esse um modelo de coagulação baseado em superfícies celulares que substitui a hipótese da cascata e propõe a ativação do processo de coagulação sobre diferentes superfícies ce-

lulares em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização⁷.

Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de desenvolver, por meio de uma revisão de literatura, um estudo que compare a cascata de coagulação e o modelo baseado nas superfícies celulares, ambos usados para explicar a hemostasia secundária.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, com artigos científicos em inglês e português indexados na Scielo, Medline e Lilacs entre 2001 e 2015, usando as palavras-chave combinadas: hemostasia e coagulação sanguínea.

DESENVOLVIMENTO

Cascata de coagulação

Classicamente, a cascata de coagulação funciona simultaneamente pelas vias intrínseca, extrínseca e comum^{9,10}. Em laboratórios essas vias são visualizadas e testadas através de testes como tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina (TTP)¹¹.

Na doença de von Willebrand, por exemplo, o teste TP avalia a reatividade dos fatores da via extrínseca e comum final. Anormalidades nos fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio, além da presença de inibidores podem prolongar o TP. O valor normal está situado entre 10 e 14 segundos, entretanto, é mais bem avaliado como uma porcentagem do tempo obtido pelo controle (atividade da protrombina). O TTP, por sua vez, avalia deficiências ou inibidores dos fatores de coagulação nas vias intrínseca e comum da cascata da coagulação (pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio). Normalmente este tempo é menor que 35 segundos, podendo variar entre 25 e 39 segundos^{12,10,13}.

a. Via intrínseca

Consiste da reação de proteases presentes no sangue, ativadas quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas (plaquetas ativadas), esse mecanismo é denominado “ativação por contato” e resulta na ativação do fator XII (FXII→FXIIa) na presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático)⁹.

O FXIIa ativa o fator XI (FXI→FXIa), que, por sua vez, ativa o fator IX (FIX→FIXa). O fator IXa tem função dupla, agindo na ativação do fator VIII e na formação do complexo proteico transmembranáriotrimolecular composto por fator VIII, fator IX e cálcio, esse comple-

xo é denominado TENASE, e ativa o fator X da coagulação^{9,8,10}. Tomando como base o modelo da cascata de coagulação, quando ocorre um defeito no mecanismo de produção do fator VIII há a ocorrência de uma coagulopatia chamada de hemofilia A (hemofilia clássica); se do fator IX, hemofilia B (doença de Christmas)^{14,15}.

b. Via extrínseca

Nessa via o processo de coagulação é iniciado pela formação de um complexo entre Fator Tecidual (FT) na superfície celular e o fator VII ativado (FVIIa) que está localizado fora do sistema vascular^{8,10}.

Quando uma injúria tecidual acontece o FVII entra em contato com o FT, sendo convertido em FVIIa (FVII→FVIIa), não estando completamente elucidado se essa transformação ocorre por uma clivagem mediada pelo FT ou se por um mecanismo autocatalítico. O complexo FT-FVIIa tem caráter enzimático e promove a ativação do fator X (FX→FXa)^{16,9}.

c. Via comum

Nessa via o FXa, na presença do fator V ativado, cálcio, e fosfolipídios de membrana, formam o complexo protrobina, que na superfície celular das plaquetas convertem protrobina em trombina^{9,10}.

A trombina tem a função de catalisar a proteólise da proteína plasmática solúvel, o fibrinogênio, em monômeros de fibrina. Os monômeros de fibrina se unem formando um polímero gelatinoso, onde aderem às células sanguíneas. Os polímeros de fibrina ainda dependem de uma transformação estrutural para a construção de um coágulo com maior estabilidade e menor solubilidade, isso se dá graças a trombina que ativa o fator XIII que medeia a ligação covalente cruzada dos polímeros de fibrina⁹.

Modelo baseado nas superfícies celulares

O mecanismo de cascata representa a concepção mais amplamente difundida quando o assunto é hemostasia secundária, entretanto, observações clínicas e experimentais mais recentes, demonstram que esse modelo não é completamente reprodutível *in vivo*¹⁷.

Casos de deficiência do fator XII, pré-caliceína, ou quininogênio de alto peso molecular existem na ausência de hemorragia clínica, apesar de *in vitro* deficiências em qualquer um destes fatores prolongam significativamente a ativação da coagulação. Paralelo a isso, deficiência de fator VII (crucial para a ativação extrínseca) está associada a quadros hemorrágicos; esses dados levam a crer que, numa análise segregada e didática, a via extrínseca tem uma importância maior do ponto de vista clínico^{9,8}.

Bioquimicamente, estudos recentes constataram que o complexo TF/FVII iniciador da via extrínseca pode também ativar o fator IX da via intrínseca; e que a trom-

bina é ativadora fisiológica do fator XI, pulando as reações iniciais induzidas pelo contato. Estes achados levam a conclusão que a ativação do complexo TF/FVII é o maior evento desencadeador da hemostasia⁷.

No entanto, experimentos conduzidos nas últimas três décadas demonstraram que as vias intrínseca e extrínseca não exibem funcionamento independente, eles atuam de forma integrada na dependência de fatores localizados na superfície de membrana. Baseado nisso, atualmente, considera-se um sistema multifacetado, extremamente balanceado, no qual participam componentes celulares e moleculares^{9,11,8,18}.

Neste modelo o FVII é capaz de se ligar ao FT expresso em membranas celulares, porém apenas a ligação do fator VIIa exibe função enzimática ativa na forma de um complexo FT-FVIIa. O complexo FT-FVIIa ativa os fatores IX e X, que disparam uma série de eventos moleculares que resultam na formação de trombina e fibrina^{9,8}. Hoje, entende-se que a simples exposição do sangue para as células que expressam TF na sua superfície é necessário e suficiente para iniciar a coagulação do sangue *in vivo*¹⁶.

Didaticamente esse processo de hemostasia é descrito com três fases sobrepostas: iniciação, amplificação e propagação^{9,8,10}.

A fase de iniciação do processo da coagulação diz respeito ao momento em que as células que expressam o FT em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sítio da lesão. *In vitro*, a formação de um coágulo de fibrina visível ocorre durante esta fase em níveis muito baixos de trombina, quando apenas 3% a 5% da quantidade total de trombina tem sido produzido, logo maioria de trombina (95%) é assim gerada após a formação do coágulo^{8,18}.

Já na fase de amplificação, pequenas quantidades de trombina interagem com as plaquetas e com o complexo FXIII/fator de von Willebrand. Essa trombina produzida tem função que ativa o máximo de plaquetas, além de ativar o FXI. Essa ativação pela trombina na superfície das plaquetas explica porque o FXII não é necessário para a hemostasia normal. Simultaneamente, por mecanismos quimiotáticos, os fatores mencionados são atraídos à superfície das plaquetas onde se inicia rapidamente a fase de propagação, que nada mais é do que o recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas⁸.

O modelo de coagulação baseado em superfícies celulares trouxe um novo entendimento para os processos fisiopatológicos de coagulopatias como, por exemplo, da hemofilia que, segundo a teoria da cascata, envolve a incapacidade da via extrínseca em produzir quantidades suficientes de FX para compensar parcialmente a deficiência de FVIII ou FIX. O novo modelo propõe que a hemofilia esteja relacionada especificamente uma defi-

ciência de geração de FXa na superfície das plaquetas, resultando na falta de produção de trombina na superfície das mesmas^{8,19}.

3. CONCLUSÃO

O conceito baseado no modelo de superfícies celulares abre espaço para que um melhor entendimento dos problemas clínicos que estão relacionados a algumas coagulopatias, diferentemente do modelo baseado na cascata de coagulação que, apesar de ter sido classicamente aceita por mais de cinquenta anos, possui falhas por não explicar de forma clara os processos hemostáticos *in vivo*. Enfim, a nova teoria constitui um grande salto acerca do conhecimento do complexo mecanismo hemostático.

REFERÊNCIAS

- [1]. Baker, DC; Brassard J. Review of Continuing Education Course on Hemostasis, Toxicologic Pathology 2011; 39:281-8.
- [2]. Kriz N, *et al.* Physiology of Hemostasis: With Relevance to Current and Future Laboratory Testing. Clin Lab Med 2009; 29:159-74.
- [3]. Carlos MML, Freitas PDFS. Study of blood coagulation cascade and the reference values. Acta Veterinaria-Brasília 2007; 1(2):49-55.
- [4]. Kluft C, Burggraaf J. Introduction of haemostasis from a pharmacodynamic perspective. British Journal of clinical Pharmacology 2011; 72 (4):538-46.
- [5]. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Ed. 12. Elsevier: Rio de Janeiro. 2011.
- [6]. Hoffman M, Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. ThrombHaemost 2001; 85:958-65.
- [7]. Ferreira CN, *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32 (5):416-21.
- [8]. Riddel Jr JP *et al.*, Theories of Blood Coagulation. Journal of Pediatric Oncology Nursing 2007; 24(3):123-31.
- [9]. Herrewegen FV, *et al.* The bleeding child. Part II: Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis. Eur J Pediatr 2012; 171:207-14.
- [10]. Kriz N, *et al.* Physiology of Hemostasis: With Relevance to Current and Future Laboratory Testing. ClinLabMed 2009; 29:159-74.
- [11]. Rizzatti EG, Franco RF. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. Medicina, Ribeirão Preto 2001; 34:238-47.
- [12]. Srivastava A, *et al.* WFH GUIDELINES: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19:1-47.
- [13]. Rezende SM. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4):534-53.
- [14]. Marques RVCF, *et al.* Atendimento odontológico em pacientes com Hemofilia e Doença de von Willebrand. Arquivo Odontol 2010; 46 (3):176-80.

- [15]. Hoffman M, Monroe D. Rethinking the coagulation cascade. *Current Hematology Reports* 2005; 4:391-6.
- [16]. Hoffman M, Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *ThrombHaemost* 2001; 85:958-65.
- [17]. Young, *et al.* Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood* 2013; 121(11):1944-50.
- [18]. Hoffman M. A cell-base model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003; 17(Suppl 1):S1-5.

