

A ATUAL TEORIA DA COAGULAÇÃO BASEADA EM SUPERFÍCIES CELULARES

Rassan Dyego Romão Silva¹
Érico Meirelles de Melo²

RESUMO: Embora o conceito da “cascata” da coagulação tenha representado um modelo bem-sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas mais recentes demonstraram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo*. O objetivo deste trabalho foi compreender a importância do novo modelo de cascata da coagulação baseado nas superfícies celulares. O estudo foi feito através de pesquisa bibliográfica, com levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas e dissertações. A pesquisa bibliográfica teve uma abordagem por meio de método exploratório. A coleta de dados para este trabalho foi realizada na biblioteca da Faculdade Alfredo Nasser, localizada na cidade de Aparecida de Goiânia – GO e uma busca em base de dados virtuais em saúde, como Scientific Eletronic Library Online (SCIELO).

Palavras-chave: Coagulação. Cascata. Superfícies Celulares.

THE CURRENT THEORY OF COAGULATION BASED ON CELL SURFACES

ABSTRACT: Although the concept of coagulation cascade has represented a successful model and a significant advance in the understanding of coagulation, more recent clinical and experimental observations have evidenced that the cascade hypothesis does not fully reflect *in vivo* hemostasis. The objective of this research was to understand the importance of the new cascade model of coagulation based on cell surfaces. The research was done through literature review, using books, articles, publications in scientific journals and dissertations. The bibliographical research had an exploratory study method approach. The data collection for this study was conducted in the library of the College Alfredo Nasser, located in Aparecida de Goiânia city, in Goiás state and in a search in the health virtual data base, as Scientific Eletronic Library Online (SCIELO).

Key words: Coagulation. Cascade. Cell surfaces.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo fisiológico envolvido com a fluidez do sangue e com o controle de sangramento frente a uma lesão vascular, iniciando o processo de reparo tecidual (COLMAN, 1994; LIND, 2003).

¹ Graduando do curso de Biomedicina pela Faculdade Alfredo Nasser.

² Professor e orientador da Faculdade Alfredo Nasser. Biomédico, Coordenador Técnico do Laboratório Núcleo e Coordenador do Curso de especialização em Hematologia Clínica e Banco de Sangue e Análises Clínicas e Toxicologia do Instituto Nacional de Cursos – INCURSOS.

Segundo McMillan (1982), a hemostasia pode ser definida como a soma total das funções especializadas do sangue circulante e seus vasos, destinadas a interromper a hemorragia. Estas funções são equilibradas de tal forma, que apesar do sangue circular no interior dos vasos intactos, os locais de sangramento podem ser vedados pela formação e deposição subsequente de coágulos sanguíneos. A hemostasia é mediada principalmente pelas paredes dos vasos sanguíneos, plaquetas e fatores plasmáticos especializados. Por sua vez, os fatores plasmáticos consistem em fatores de coagulação diretamente envolvidos na formação do coagulo, em fatores fibrinolíticos destinados a remover o coagulo e em inibidores naturais da coagulação e fibrinólise.

Para facilitar o estudo deste complexo mecanismo, divide-se o mesmo em três etapas distintas, seguindo uma sequência de eventos: a fase vascular, faseplaquetária e fase plasmática.

O modelo clássico da cascata de coagulação foi inicialmente proposto em 1964 (DAVIE, 1964; MACFARLANE, 1964). Nele, a sequência de ativação dos fatores, que são numerados de I à XIII de acordo com a ordem de descoberta, foi dividida em duas vias: as vias extrínseca e intrínseca. A primeira via clássica de ativação da cascata de coagulação, denominada via extrínseca, inicia-se pela exposição do fator tecidual (FT- que é um componente não presente na corrente sanguínea, portanto um componente “extrínseco”), mediante uma lesão ou ativação vascular celular. Na via intrínseca, todos os componentes estão presentes no espaço intravascular, que se inicia após a ativação do sistema de contato. No entanto, ambas as vias compartilham uma via final comum, durante o evento de ativação (COLMAN, 1994; TAPPER; HERWARD, 2000).

Embora o conceito da “cascata” da coagulação tenha representado um modelo bem-sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas mais recentes demonstraram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo* (HOFFMAN, 2003).

O conceito da cascata da coagulação descreve as interaçõesbioquímicas dos fatores da coagulação, entretanto, tem falhado como um modelo do processo hemostático *in vivo*. Uma análise crítica do papel das células no processo hemostático permite a construção de um modelo da coagulação que melhor explica hemorragias e trombozes *in vivo*. O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares substitui a tradicional hipótese da “cascata” e propõe a ativação do processo de coagulação sobre diferentes superfícies celulares em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA, 2010).

É relevante estudar esse tema, porque o novo conceito baseado no modelo de superfícies celulares na hemostasia permite um melhor entendimento dos problemas clínicos observados em alguns distúrbios da coagulação, por enfatizar o papel central de superfícies celulares específicas no controle e direcionamento dos processos hemostáticos. Este modelo fornece uma representação potencialmente mais exata do processo hemostático, bem como facilita a interpretação dos testes da

coagulação e dos mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios da coagulação, tal como as hemofilias.

Este artigo tem como objetivo principal compreender a importância do novo modelo de cascata da coagulação baseado nas superfícies celulares.

2.MÉTODOS

Tratou-se de um estudo do tipo bibliográfico, descritivo-exploratório e retrospectivo.

O estudo bibliográfico se baseia em literaturas, obtidas de livros e artigos científicos, provenientes de bibliotecas convencionais e virtuais.

O estudo descritivo-exploratório visa à aproximação e familiaridade com o fenômeno-objeto da pesquisa, descrição de suas características, criação de hipóteses e apontamentos, e estabelecimento de relações entre as variáveis estudadas no fenômeno (GIL, 2002).

A análise integrativa é um método que analisa e sintetiza as pesquisas de maneira sistematizada contribuindo para o aprofundamento do tema investigado, e a partir dos estudos realizados separadamente, constrói-se uma única conclusão, pois foram investigados problemas idênticos ou parecidos (MENDES, 2005).

Pesquisa qualitativa em saúde trabalha diversos significados, motivações, crenças, valores e atitudes, correspondendo a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos (MINAYO, 2008).

Após a definição do tema, foi feita uma busca de dados virtuais em ciências da saúde, especificamente na Biblioteca Virtual da Scientific Electronic Library online (SciELO). Foram utilizados os descritores: cascata de coagulação, superfícies celulares, hemostasia, fibrinólise. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no sítio da Scientific Electronic Library online (SciELO), no período de 1964 a 2014, caracterizando, assim o estudo retrospectivo.

Realizada a leitura exploratória e seleção do material, principiou a leitura analítica, por meio da leitura das obras selecionadas, que possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sua sintetização que visou à fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa (GIL, 2002).

Após a leitura analítica, iniciou-se a leitura interpretativa que tratou do comentário feito pela ligação dos dados obtidos nas fontes ao problema da pesquisa e dos conhecimentos prévios. Na leitura interpretativa, houve uma busca mais ampla de resultados, pois ajustaram o problema da pesquisa a possíveis soluções. Feita a leitura interpretativa, iniciou-se a tomada de apontamentos referentes ao problema da pesquisa, ressaltando as ideias principais e dados mais importantes (GIL, 2002).

A seguir, os dados apresentados foram submetidos análise de conteúdo. Posteriormente, os resultados foram discutidos com o suporte de outros estudos, provenientes de revistas científicas e livros, para a construção do artigo final e publicação do trabalho no formato da Associação Brasileira de Normas Técnicas.

3.REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Hemostasia

Mais de 50 substâncias importantes que causam ou afetam a coagulação do sangue foram encontradas no sangue e nos tecidos, algumas que promovem a coagulação, chamadas pró-coagulantes, e outras que inibem a coagulação, chamadas de anticoagulantes. A coagulação ou a não coagulação do sangue depende do balanço entre esses dois grupos de substâncias. Na corrente sanguínea normalmente predominam os anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto esta circulando pelos vasos sanguíneos. Quando o vaso é rompido, pró-coagulantes da área da lesão tecidual são ativados e predominam sobre os anticoagulantes, como consequente desenvolvimento de coágulo (GUYTON, 2011). Deste modo o sistema hemostático é um equilíbrio entre mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes, aliados a um processo de fibrinólise (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Segundo Karen Macedo (2005), a resposta dada por este sistema hemostático ao entrar em contato com um sangramento qualquer, consiste na interação entre o endotélio vascular e as plaquetas, para que seja formado um trombo plaquetário temporariamente, através de uma série de reações bioquímicas e enzimáticas, levando a formação de um coágulo resistente de fibrina.

Alguns autores admitem a existência de duas fases, a Hemostasia Primária e a Hemostasia Secundária, sendo a fase vascular e a fase Plaquetária incluídas na primeira, enquanto a fase plasmática encontra-se na segunda (TORTORA, 2013).

3.2. Mecanismo hemostático

As células endoteliais têm um papel ativo na manutenção da integridade vascular. Perda ou dano ao endotélio resulta em hemorragia e ativação do mecanismo hemostático. A célula endotelial também tem uma influência inibitória potente na resposta hemostática, principalmente pela síntese de prostaglandina e óxido nítrico, que tem propriedades vasodilatadoras e inibe a agregação plaquetária (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Quando bem-sucedida, a hemostasia impede a hemorragia, a perda de grande quantidade de sangue pelos vasos. Três mecanismos reduzem a perda sanguínea: espasmo vascular, formação do tampão plaquetário e coagulação do sangue. Os mecanismos hemostáticos impedem a hemorragia pelos vasos sanguíneos menos calibrosos, mas

hemorragia extensa, pelos vasos de grande calibre, necessita geralmente de intervenção médica (TORTORA, 2013).

3.2.1 Hemostasia primária: eventos vasculares e formação do tampão plaquetário

A hemostasia primária, que é responsável por estancar o sangramento através da formação do tampão ou trombo plaquetário, é caracterizada pela participação de células endoteliais que promovem a vasoconstrição local, diminuindo o fluxo sanguíneo no sítio de sangramento (LIND, 2003). As plaquetas fazem contato e se fixam as partes do vaso sanguíneo danificado, como as fibras colágenas do tecido conjuntivo subjacente às células endoteliais danificadas. Esse processo é conhecido como adesão plaquetária. Como resultado da adesão, as plaquetas tornam-se ativadas e suas características se alteram radicalmente. As plaquetas emitem muitas projeções que lhes permitem entrar em contato e interagir com outras plaquetas e começar a liberar o conteúdo de suas vesículas. Esta fase é chamada de reação de liberação plaquetária. A liberação de ADP (adenosina-difosfato) faz com que outras plaquetas na área fiquem grudadas, e a viscosidade das plaquetas recém-recrutadas e ativadas faz com que essas plaquetas se prendam às plaquetas originalmente ativadas. Essa agregação de plaquetas é conhecida como agregação plaquetária. O acúmulo e a adesão de grande número de plaquetas formam a massa conhecida como tampão plaquetário (TORTORA, 2013).

3.2.2. HEMOSTASIA SECUNDÁRIA: COAGULAÇÃO

A hemostasia secundária também conhecida como sistema de coagulação, é caracterizada pela ação de proteases plasmáticas, que são os fatores de coagulação, na forma de zimogênios (pró-enzimas) que, quando ativados, dão origem às proteases (enzimas) ativadas que iniciam uma cascata de reação levando a conversão da molécula de fibrinogênio plasmático em polímeros de fibrina, formando o coágulo (LIND, 2003).

A coagulação depende de várias substâncias conhecidas como fatores de coagulação. Estes fatores incluem íons cálcio, diversas enzimas inativas, sintetizadas pelos hepatócitos, que são as células hepáticas, e liberadas na corrente sanguínea, e várias moléculas associadas às plaquetas ou liberadas pelos tecidos danificados. Muitos fatores de coagulação são identificados por numerais romanos que indicam a ordem de sua descoberta, não necessariamente a ordem de sua participação no processo da coagulação (TORTORA, 2013).

A coagulação do sangue envolve um sistema biológico de amplificação, no qual relativamente poucas substâncias de iniciação ativam em sequência, por proteólise, uma cascata de proteínas precursoras circulantes, os fatores enzimáticos da coagulação, culminando na geração de trombina. Esta por sua vez, converte o fibrinogênio solúvel do plasma em fibrina. A fibrina infiltra

os agregados de plaquetas nos locais de lesão vascular e converte os tampões primários e instáveis de plaquetas em tampões hemostáticos firmes e estáveis (HOFFBRAND ; MOSS, 2013).

Para indicar sua forma ativada do fator, acrescenta-se a letra “a” minúscula após o algarismo (GUYTON & HALL, 2002). O número correspondente a cada fator foi designado por ordem que foram descobertos e não reflete na sequência das reações (BOZZINI, 2004).

3.2.2.1. MODELO CLÁSSICO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO

Em 1964, Macfarlane e Davie e Ratnoff propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. O esquema divide a coagulação em uma via extrínseca e intrínseca, que convergem no ponto de ativação do fator X (FRANCO, 2001). As etapas principais da cascata de coagulação podem ser visualizadas na Figura 1 e alguns dos principais pontos de ativação estão em destaque vermelho.

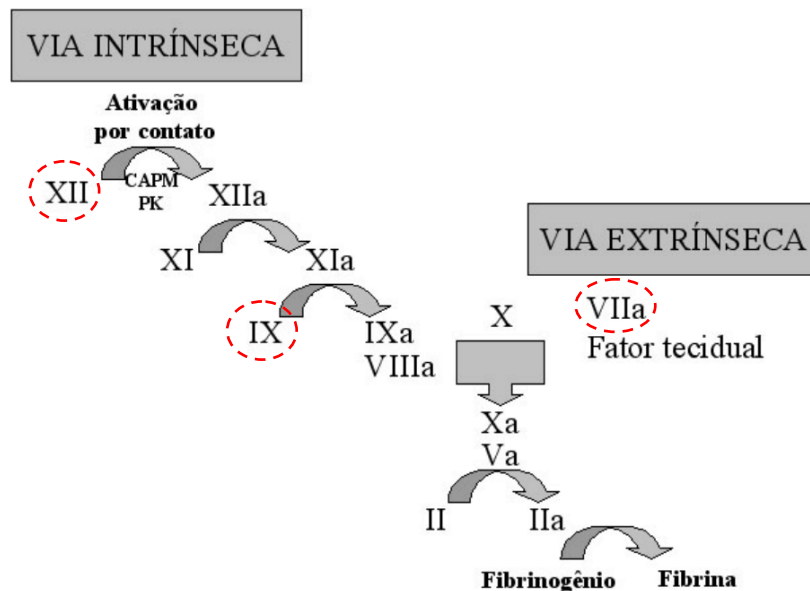


Figura 1. Modelo clássico da cascata de coagulação: vias intrínsecas e extrínsecas. Esquema do modelo clássico da cascata de coagulação representado pelas vias intrínseca e extrínseca. Fonte: MACFARLANE; DAVIE ; RATNOFF (1964).

VIA EXTRÍNSECA

A via extrínseca da coagulação do sangue tem menos estágios do que a via intrínseca. Nela o início da coagulação sanguínea está associado a danos nos vasos sanguíneos, onde esses eventos são capazes de promover a exposição do fator tecidual (FT) na superfície das células subendoteliais expostas, dando início à via extrínseca. O fator tecidual é uma mistura complexa de lipoproteínas e fosfolipídios, uma proteína transmembrana, liberada pelas superfícies das células danificadas, que interage tanto com a forma inativa, quanto com a forma ativada do fator VII (TORTORA, 2013). O

complexo FT/fator VIIa desencadeia a coagulação sanguínea convertendo o fator X para sua forma ativa Xa. O fator Xa pode permanecer associado ao FT ligado às células ou livre no sangue, podendo se ligar às superfícies próximas das plaquetas ativadas, que formam o tampão plaquetario previamente já instalado no local da lesão. A ativação das plaquetas promove a exposição dos fosfolipídios carregados negativamente, que tem alto potencial de ligar fatores de coagulação e reunir os complexos, que são essenciais para uma eficiente ativação da coagulação sanguínea (COLMAN, 1994; DAHLBACH, 2000).

VIA INTRÍNSECA

A via intrínseca da coagulação do sangue é mais complexa do que a via extrínseca. Está via é assim denominada porque seus ativadores estão em contato direto com o sangue ou contidos no próprio sangue, não é necessário lesão tecidual externa (TORTORA, 2013). Assim a via intrínseca é definida como o processo de coagulação iniciado por componentes presentes na circulação sanguínea. O início do processo dessa via tem a participação de fatores do sistema de contato. A ativação do sistema de contato é iniciado pela interação do fator XII ou da pré-caliceína, a uma superfície negativamente carregada e são geradas as formas ativadas, fator XIIa ou caliceína. Essa serinaproteases é capaz de aumentar o potencial coagulante por uma retroalimentação positiva gerando mais forma ativa do fator XII. Ainda, o fator XIIa é capaz de ativar o fator XI, de maneira cálcio dependente, gerando o fator XIa, sendo este último responsável pela ativação do fator IX, também na presença de íons cálcio, gerando IXa. O fator IXa forma o complexo tenase, que é composto pelos cofatores, fator VIIIa e íons cálcio, que é capaz de ativar a molécula do fator X. A partir desse ponto do processo, compartilha a via comum da coagulação (COLMAN, 1994; DAHLBACH, 2000).

VIA COMUM

A partir da formação do fator Xa, ambas as vias, extrínseca e intrínseca, compartilham uma via comum da coagulação que leva a formação da rede de fibrina. A protrobina é transformada em trombina pelo complexo protrombinase, composto pelo fator Xa e seu cofator, o fator Va, ligados aos fosfolipídeos da superfície de plaquetas e na presença de cálcio (COLMAN, 1994; DAHLBACH, 2000). A formação da protrombinase assinala o início da via comum. A protrombinase e o Cálcio catalisam a conversão da protrobina em trombina. A trombina, na presença do Cálcio, converte o fibrinogênio, que é solúvel, em filamentos frouxos de fibrina, que são insolúveis. A trombina também ativa o fator XIII, fator estabilizador da fibrina, que fortalece e estabiliza os filamentos de fibrina no coágulo resistente. A trombina exerce dois efeitos de retroalimentação positiva, feedback positivo. Na primeira retroalimentação positiva, que depende

do fator V, a trombina acelera a formação da protrombinase. A protrombinase, por sua vez, acelera a produção de mais trombina, e assim por diante. Na segunda retroalimentação positiva, a trombina ativa as plaquetas, o que reforça sua agregação e a liberação dos fosfolípidios plaquetários (TORTORA, 2013).

3.2.2.2. MODELO DECOAGULAÇÃO BASEADO EM SUPERFÍCIES CELULARES

Durante muitos anos, o modelo da coagulação era compreendido como uma sequência de reações proteolíticas em cascata com a participação somente de componentes proteicos (DAVIE, 1991). Entretanto, estudos clínicos e observações experimentais recentes demonstraram que as reações de coagulação ocorrem como processos simultâneos nas superfícies celulares. Os componentes das denominadas vias “extrínseca e intrínseca” participam da iniciação e propagação da coagulação, respectivamente, assumindo papéis distintos e complementares. Situações que reforçam o modelo celular são: a inexistência de tendência hemorrágica nas deficiências dos fatores XII, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular; a tendência hemorrágica nas deficiências de fatores VIII e IX, considerando que a via extrínseca intacta poderia ser um caminho alternativo mediante um desvio e a ocorrência de fator VII, apesar de a via intrínseca estar preservada. Essas observações demonstram que é pouco provável que as vias intrínseca e extrínseca operem de modo independente *in vivo* (MONROE, 2006).

O entendimento atual do processo hemostático considera a interação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases, e não em duas vias como antes (FERREIRA, 2010).

Apesar do sistema de coagulação ser dividido tradicionalmente para fins didáticos e para testes laboratoriais *in vitro* em duas vias de ativação as vias extrínseca e intrínseca, essa divisão não ocorre fisiologicamente devido a interdependência entre as duas vias (SARTIM, 2014).

O complexo fator tissular/fator VIIa atua não apenas ativando o fator X, mas também o fator IX, um componente da via intrínseca, e um outro fato importante foi a descoberta de que a trombina é um ativador fisiológico do fator XI, um componente da via intrínseca (ROBERTS, 2006).

O modelo clássico da “cascata” não explica porque a ativação do fator X pela via extrínseca não é capaz de compensar o comprometimento da via intrínseca pela falta de fator VIII ou fator IX (VINE, 2009).

Diante de questionamentos e de algumas observações, surgiu a necessidade de uma revisão do modelo clássico da coagulação, já que o mesmo não conseguia responder várias importantes indagações relacionadas à clínica de pacientes portadores de certos distúrbios hemostáticos. Dessa forma, foi desenvolvido um modelo para a hemostasia baseado em superfícies celulares que

substitui o modelo clássico da cascata da coagulação. Esse modelo destaca a interação dos fatores da coagulação com superfícies celulares específicas e parece ser capaz de explicar muitas questões até então não entendidas, valendo-se apenas da tradicional cascata da coagulação (FERREIRA, 2010).

Hoje postula-se que o modelo de coagulação fisiológico apresenta o envolvimento celular como suporte para as reações da cascata de coagulação. Esse novo mecanismo preconiza que substâncias pró-coagulantes ativadas permaneçam localizadas no sítio da lesão para a formação do trombo no local. Neste modelo, o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição do fator tissular na corrente sanguínea. Desta forma, o processo de hemostasia para este modelo é descrito com quatro fases sobre postas: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA, 2010), como visualizado na Figura 2.

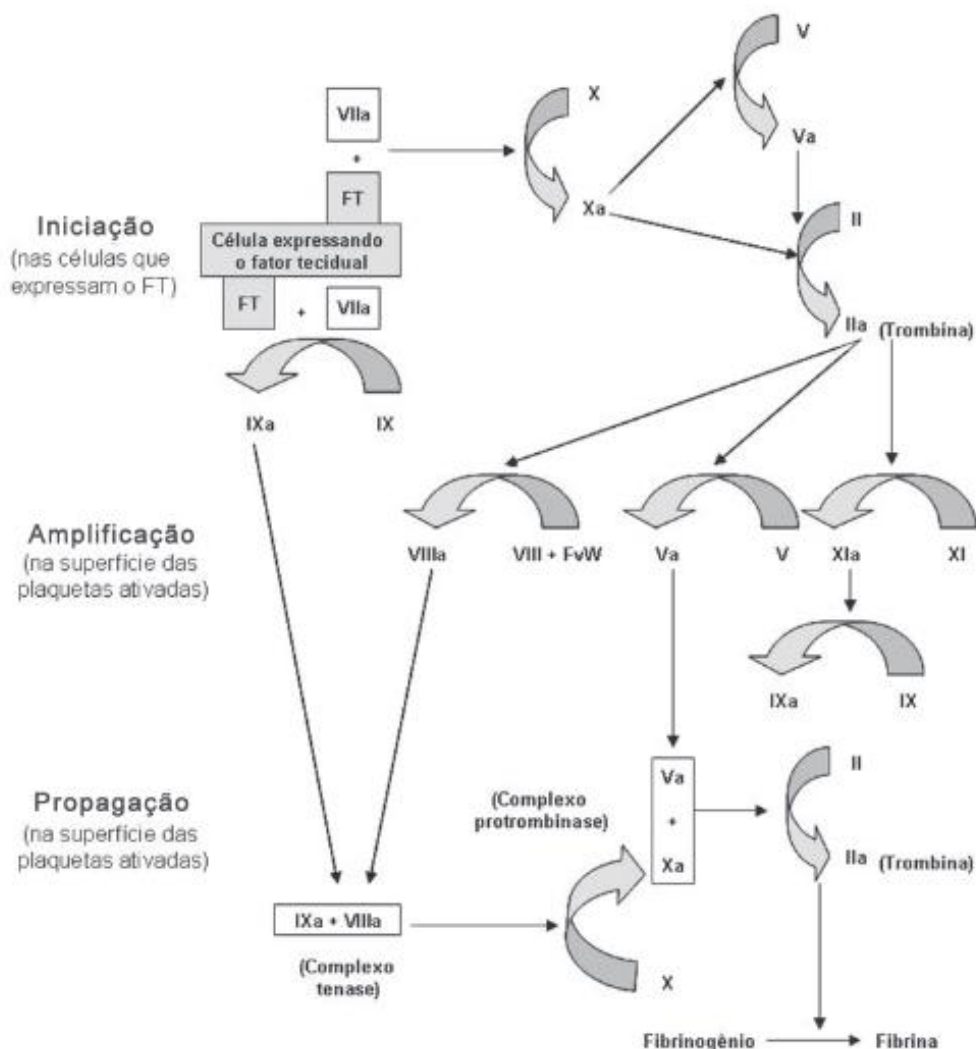


Figura 2. Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares. O esquema é representado pelas fases de iniciação, amplificação e propagação da coagulação sanguínea.

Fonte: FERREIRA et al. (2010).

Cumprir ressaltar que o modelo da cascata de coagulação e os testes de coagulação da clínica comum não refletem a complexidade da hemostasia *in vivo*. Apesar disso, os testes de coagulação disponíveis possuem sensibilidade para a detecção de deficiência de um ou mais fatores de coagulação, sendo, portanto, eficientes para a definição de alterações de fatores de coagulação em pacientes com tendência a sangramento. É importante ressaltar que nenhum ensaio é capaz de fornecer um perfil completo e fidedigno da função hemostática, considerando que o modelo proposto para a hemostasia incorpora participação ativa de estruturas celulares no direcionamento e controle do processo e nenhum dos testes disponíveis incluem componentes celulares (MONROE, 2009; HOFFMAN, 2009).

FASE DE INICIAÇÃO

A etapa que dá início à coagulação ocorre em resposta ao dano vascular, que expõe o subendotélio ao sangue. As plaquetas aderem ao local danificado por meio de várias interações (NANN, 1998). O fator tecidual (FT), presente no subendotélio, é exposto e se liga ao fator VII circulante no plasma. O FT atua como receptor e cofator para o fator VII. Uma vez complexados, o fator VII é rapidamente convertido a fator VII ativado (FVIIa) e o complexo FT/FVIIa resultante ativa os fatores IX e X (BANNER, 1996). Os fatores IXa e Xa possuem distintas e separadas funções na iniciação da coagulação. O fator Xa se liga ao fator Va e converte pequenas quantidades de protrombina em trombina. A quantidade de trombina inicialmente gerada é insuficiente para a formação do coágulo, mas é suficiente para retroalimentar a coagulação através da ativação dos fatores V, VIII, XI e de receptores da superfície plaquetária (DAHLBACH, 2000; MONROE, 2006).

FASE DE AMPLIFICAÇÃO

A etapa de amplificação inicia-se a partir do efeito de pequenas quantidades de trombina gerada na etapa de iniciação sobre os receptores plaquetários e fatores de coagulação (DAHLBACH, 2000; MONROE, 2006). Na etapa de amplificação, a trombina age principalmente através da ativação do fator VIII e do fator V plaquetário ou fator V plasmático ligado a plaquetas. A ação da trombina sobre o fator VIII ativa-o e promove sua dissociação do fator de von Willebrand (FvW). Assim a etapa de amplificação resulta na geração de plaquetas ativadas que possuem os cofatores Va e VIIIa ligados em sua superfície (MANN, 2006; MONROE, 2006).

FASE DE PROPAGAÇÃO

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas (VINE, 2009). O fator IXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao fator VIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase, este complexo é capaz de ativar maior quantidade de fator Xa (HOFFMAN, 2003). O fator Xa rapidamente se associa ao Fator Va ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de protrombina em trombina. Esta que é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que torna estável o tampão plaquetário inicial (RIDDEL, 2007).

FASE DE FINALIZAÇÃO

Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (OS), e a antitrombina (AT) (FERREIRA, 2010).

O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação (MALY, 2007). As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pró-coagulantes Fator Va e Fator VIIIa (VALEN, 1996). As células endoteliais sintetizam e expressam componentes essenciais para ativação e função da proteína C, um anticoagulante natural sintetizado no fígado. A trombomodulina (TM) é uma proteína sintetizada pelas células endoteliais, que ao formar um complexo com a trombina, ativa a proteína C. A proteína C ativada promove a inativação dos fatores Va e VIIIa, e conseqüentemente, inibi a formação de trombina. A proteína S, sintetizada pelo fígado e também pelas células endoteliais, exerce a função de cofator da proteína C na inativação dos cofatores Va e VIIIa (HOFFBRAND, 2013). Um outro anticoagulante natural é a antitrombina (AT), a qual inibe a atividade da trombina e outras serino proteases, tais como fator IXa, Xa, XIa e XIIa (ELIAS, 1993).

3.2.3. HEMOSTASIA TERCIARIA: FIBRINÓLISE

A hemostasia terciaria é a fase caracterizada pelo processo de fibrinólise (LIND, 2003). O sistema fibrinolítico dissolve pequenos coágulos inapropriados, também dissolve coágulos em local danificado, após a lesão ser reparada. A dissolução de um coágulo é chamada de fibrinólise. Quando um coágulo se forma, uma enzima plasmática inativa, conhecida como plasminogênio, é

incorporada ao coágulo. O sangue contém substâncias que ativam o plasminogênio em plasmina, uma enzima plasmática ativa. Entre essas substâncias incluem-se a trombina, o fator XII ativado e o ativador de plasminogênio do tecido (t-PA), que é sintetizado pelas células endoteliais da maioria dos tecidos e liberado no sangue. Uma vez formada, a plasmina dissolve o coágulo, digerindo os filamentos de fibrina e inativando substâncias como o fibrinogênio, a protrombina e os fatores V e XII (TORTORA, 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo de coagulação baseado em superfícies celulares é uma evolução conceitual do processo da cascata de coagulação formulado em 1964 por Davie, Ratnoff e Macfarlane, que propunham o modelo contendo as vias intrínseca e extrínseca para a cascata de coagulação sanguínea. Esse novo modelo mostra a importância da interação entre proteínas plasmáticas e as superfícies celulares para o início da coagulação.

Permitindo assim, um melhor entendimento de como a hemostasia funciona in vivo e esclarece o mecanismo fisiopatológico de certos distúrbios da coagulação.

REFERÊNCIAS

- BANNER, D.W. DARCY, A. CHENE, C. WINKLER, F.K. GUHA, A. KONIGSBERG, W.H. The Crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. **Nature.**; v. 380, p. 41-46, 1996.
- BOZZINI, C.E. MOLINAS, F. Hemostasia. In: Houssay A.B., Cirigolani, H.E. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- COLMAN, R.W., MARDER, V.J., SALZMAN, E.W., HIRSH, J. Overview of hemóstases. In. **Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practices**. COLMAN, R.W., MARDER, V.J., SALZMAN, E.W., HIRSH, J.J.B. Lippincott company. 3 ed, Filadélfia, 1994. 3-18 p.
- DAHLBACK, B. **Blood coagulation**. Lancet, v. 355, n. 9215, 2000.1627-1632p.
- DAVIE, E.W, RATNOFF O.D. Water fall sequence for intrinsic blood clotting. **Science**, v. 145, p. 1310-1312, 1964.

- DAVIE, E.W., FUJIKAMA, K.; KISIEL, W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. **Biochemistry**, v.30, n.43, p. 10363-10370, 1991.
- ELIAS, A. BONFILS, S. DAOUD, M. GAUTHIER, B. SIE, P. BOCCALON, H. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-Dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis. **Thromb Haemost**,v. 69, p. 302-305,1993.
- FERREIRA, C.N; SOUSA, M.O; DUSSE, L.M.S; CARVALHO, M.G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia**,v. 32, p. 416-421, 2010.
- FRANCO, R.F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina** (Ribeirão Preto),v. 34, p. 229-237, 2001.
- GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas; 2002.
- GUYTON, A.C. HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**, 10 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2002.
- GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap.36, 475 – 486 p.
- HANDIN, R.I, LUX S.E, STOSSEL T.P. **Blood: principles and practice of hematology**. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003,2304 p
- HOFFBRAND, A.V. MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia**. In: **Tradução e revisão técnica**. Renato Failace. 6. ed. Dados eletrônicos. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- HOFFMAN, M. A cell-base modelo coagulationand the role of Factor VIIa. **Blood Rev**, v. 17(1), p. 1-5, 2003.
- HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **J Thromb Thrombolysis**, v. 16(1/2), p. 17-20, 2003.
- LIND, S.E., MARKS, P.W., EWENSTEIN, B.M. Hemostatic system.In: **Blood: principles and practice of hematology**.2 ed. Filadelfia, 2003.
- MACFARLANE, R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. **Nature**,v. 202, p. 498-499, 1964.
- MALY, M.A, TOMASOV P, HÁJEK P, BLASKO P, HRACHOVINOVÁ I, SALAJ P, VESELKA J. The role oftissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiol Res**. 56 (6), p. 685-695, 2007.

MANN, K.G. BRUMMEL, Z.K. ORFEO, T. BUTENAS, S. Models of blood coagulation.

BloodCells Mol Dis, v. 36, p. 108-17, 2006.

MANN, K.G. VANTVEER, C. CAWThERN, K. BUTENAS. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v. 9, p. 3-7, 1998.

MENDES, N.M. Evaluation of the molluscicidal properties of *Euphorbia splendens* var.

hislopiilatex: experimental teste in an endemic area of Minas Gerais, Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 92, p. 719-724, 2008.

MINAYO, M.C. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 11. ed. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO, 2008.

MONROE, DM, HOFFMAN, M. The coagulation cascade in cirrosis. **Clin Liver Dis**, v. 13(1), p. 1-9, 2009.

ROBERTS, H.R., MONROE, D.M., HOFFMAN, M. **Molecular Biology and Biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis**. In; Willians Hematology. LINCHTAMN, M.A., BEUTLER, E., KIPPS, T.J., SELIGSOHN, U., KAUSHANSKY, K., PRCHAL, J.T. MACGRAW-HILL Medical. p. 1665-1693, 2006.

SARTIM, M.A. **Isolamento, caracterização bioquímica e funtional *in vitro* e *in vivo* de uma metaloprotease isolada da peçonha de *Bothrops moojeni* envolvida no processo de ativação de fatores da cascata de coagulação**. 54f. Tese (Doutorado em Toxicologia). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão. Preto Ribeirão Preto, 2014.

TAPPER, H.; HERWALD, H. Modulation of hemostatic mechanisms diseases. **Blood**, v. 96, n. 7, p. 2329-2337, 2000.

TORTORA, G.J. DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

VALEN, G, SIGURDARDOTTIR O, VAAGE J. Systemic release of thrombomodulin, but not from the cardioplegic, reperfused heart during open heart surgery. **Thromb Res**, v.83(4), p. 321-328,1996.

VINE, A.K. Recent advances in hemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29(1), p. 1-7,2009.