

## Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas\*

Berilo Langer<sup>(1)</sup>, Marcus Wolosker<sup>(2)</sup>

Rev Med (São Paulo). 1969;53:165-172

Até 1845, as perturbações do estado físico do sangue eram analisadas por simples observação. Nessa época iniciou-se a fase experimental de estudos do mecanismo de coagulação, quando Denis e Schmidt isolaram indiretamente a trombina e Schmidt e Peckelharing constataram que a trombina se forma a partir de um precursor ao qual o último deu o nome de protrombina. Buchanan, em 1850, demonstrou que o sangue, em contacto com extratos de tecidos orgânicos, coagulava por ação de uma substância, posteriormente chamada de tromboplastina tecidual. Arthus e Page, em 1890, descalcificando o sangue tornaram-no incoagulável, demonstrando dessa maneira a necessidade do íon cálcio na coagulação.

Tôdas essas informações foram reunidas por Morawitz, que em 1904, num notável trabalho de racionalização, apresentou a teoria da coagulação que tomou seu nome e permaneceu inalterada e absoluta até 1940. Segundo Morawitz, tecidos e plaquetas fornecem tromboplastina que agindo sobre a protrombina hepática, na presença de íon cálcio, converte-a em trombina que transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel<sup>29</sup>.

Os conhecimentos sobre o mecanismo da coagulação sangüínea permaneceram durante muito tempo estagnados dentro de limites estreitos. A partir de 1940, a vinculação das alterações da coagulação à patologia clínica motivou grande número de pesquisas de substâncias orgânicas participantes do

mecanismo de hemostasia<sup>38</sup>.

No entanto, com os meios de comunicação interrompidos pela II Guerra Mundial, os trabalhos só vieram à público mais tarde quando se verificou que vários pesquisadores, em diferentes centros, haviam chegado às mesmas conclusões embora dando nomes diferentes aos mesmos fatores e fenômenos.

Em 1956, em vista da confusão resultante das numerosas denominações dos fatores de coagulação, instalou-se um congresso mundial para a uniformização da nomenclatura internacional, a partir do qual os mesmos passaram a ser classificados por algarismos romanos, quando se tratavam de proteínas, ou arábicos.

No sentido de discutir alguns dos recentes conhecimentos adquiridos neste setor, dividiremos este trabalho em duas partes: a primeira, concernente a alguns aspectos do mecanismo da coagulação propriamente dito e a segunda, relativa à aplicação clínica desses conhecimentos.

### I – MECANISMO DA COAGULAÇÃO

Partindo de um esquema atualizado dos mecanismos de coagulação e fibrinólise adotado no Laboratório de Coagulação Sangüínea da 1ª Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da F. M. U. S. P. (fig. 1) destacaremos alguns dos pontos de maior atualidade e importância.

\* Trabalho da Disciplina de Cirurgia Vasculardo Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Clínica Cirúrgica - Prof. E. J. Zerbini).

<sup>(1)</sup> Assistente voluntário.

<sup>(2)</sup> Assistente.

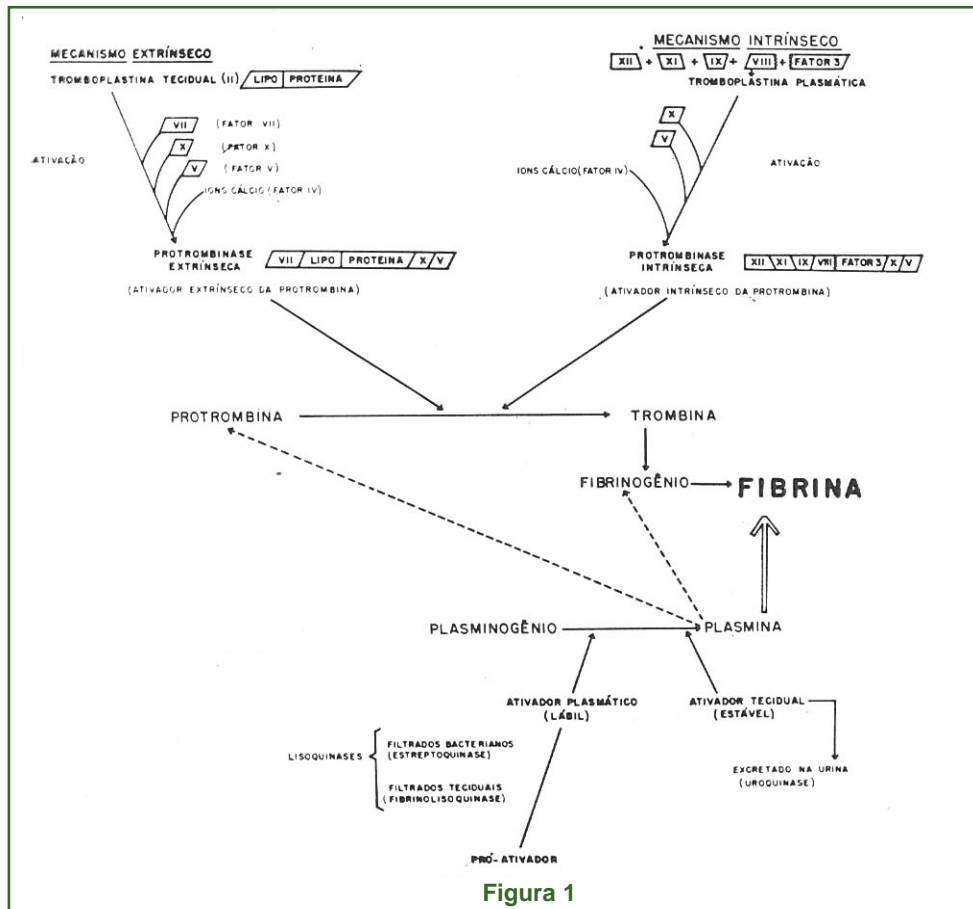


Figura 1

1. *Plaquetas:* A função da plaqueta é essencialmente plástica na formação do coágulo graças à sua capacidade de adesão às superfícies não endoteliais e de aglutinação mútua, chegando a formar verdadeiras rolas hemostáticas.

Existe dentro da plaqueta uma proteína, a trombostenina, de estrutura molecular semelhante à actomiosina das células musculares. Ambas têm a mesma capacidade de contração, necessitando para isso consumo de energia. Nos músculos, a energia está coletada sob a forma de adenosina-trifosfato (ATP) sendo fornecida para a reação contrátil por meio de radicais fosfato, resultando em consequência, adenosina-difosfato (ADP). Várias pesquisas demonstraram que a plaqueta tem quantidade de ATP semelhante a da célula muscular e que na contração da trombostenina ocorre consumo de energia com formação de ADP. Observou-se que o ADP promove adesividade das plaquetas e concluiu-se que o arrolhamento plaquetário no coágulo é devido à liberação de ADP na contração da trombostenina por consumo energético a partir do ATP<sup>32</sup>.

Algumas substâncias, como a trombina e toxinas bacterianas estimulam a reação de liberação do ADP, e outras como o ácido acetil-salicílico e o

dipiridamol (Persantin<sup>(R)</sup>) bloqueiam a contração da trombostenina, dificultando a formação do coágulo o que pode significar tendência à hemorragia ou menor tendência à trombose<sup>39,23,6,7</sup>.

2. *Hemácias:* A hemácia possui significativa quantidade de tromboplastina que liberada na circulação pode desencadear formação de coágulo<sup>11,28</sup>.

Em 1960, Hellem<sup>16</sup> isolou das hemácias uma substância que promove a adesão das plaquetas, chamando-a de "Fator R". Em 1961, o fator R foi identificado como ADP<sup>9</sup>.

Conclui-se que, na hemólise, havendo liberação de tromboplastina e ADP pode ocorrer o desencadeamento da coagulação.

3. *Tromboplastina e fatores de coagulação:* As fontes mais importantes de tromboplastina não são as plaquetas, mas sim os tecidos orgânicos em geral, outros elementos figurados do sangue e substâncias precursoras do plasma<sup>29,34</sup>. Na formação do coágulo, a tromboplastina pode se originar do tecido local ou do sangue. É chamada intrínseca, em relação ao sangue, quando dêle se origina ou extrínseca quando provém dos tecidos.

A tromboplastina tecidual (extrínseca) é uma

substância lipoprotéica inativa. Para ser ativada é necessário que sua cadeia molecular seja aumentada por mais três componentes do plasma, os fatores V, VII e X, que são portanto cofatores da atividade tromboplástica. Forma-se assim um enzima resultante da reunião de 4 moléculas, a protrombinase extrínseca ou ativador extrínseco da protrombina que, atuando sobre a protrombina, converte-a em trombina.

A tromboplastina intrínseca, por sua vez é resultante da união de uma substância lipoprotéica da plaqueta (fator 3) com os fatores II, XI, IX e VIII. Essa tromboplastina intrínseca é ainda inativa. Para ser ativada na coagulação, sua cadeia molecular precisa ser aumentada pelos cofatores do plasma V e X, formando-se então, a protrombinase intrínseca. Neste caso, não há necessidade da presença do cofator VII.

A trombina formada a partir da protrombina por ação das protrombinases tem ação proteolítica sobre moléculas do fibrinogênio. Dessa ação resultam produtos de degradação (polipépticos e péptidos) que se polimerizam num novo arranjo molecular formando a fibrina<sup>29</sup>.

Para a formação do coágulo é suficiente a ativação de um dos mecanismos citados, mas o que ocorre em geral é o desenvolvimento concomitante dos dois mecanismos<sup>34</sup>.

4. *Fibrinólise*: A fibrinólise é conhecida desde que se observou a ação de produtos bacterianos sobre meios de cultura contendo fibrina.

A fragmentação da fibrina resulta da ação proteolítica da plasmina que existe no organismo sob a forma de um precursor inativo, o plasminogênio. Por ação de ativadores endógenos ou exógenos ocorre alteração na estrutura molecular do plasminogênio que se converte em plasmina, cuja ação é maior no substrato da fibrina e menor no do fibrinogênio. Havendo cisão da fibrina e do fibrinogênio em vários locais de suas moléculas, resulta uma série de polipéptidos e péptidos conhecidos como produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina (PDFF). Um desses produtos, a antitrombina VI, bloqueia a ação da trombina tendo portanto propriedades anticoagulantes<sup>8</sup>. Na fibrinólise aumentada a hemorragia ocorre não só pela lise do coágulo, como pelo bloqueio da formação da fibrina pela antitrombina VI<sup>25</sup>.

Nos últimos anos, várias substâncias passaram a ser utilizadas em clínicas capazes de acelerar e intensificar a fibrinólise, como a estreptoquinase e a uroquinase, ou de bloquear a ação fibrinolítica, como os inibidores de proteases (Trasylo<sup>(R)</sup>) e o ácido epsilon-aminocapróico.

A estreptoquinase e a uroquinase são ativadores do plasminogênio e o ácido epsilon-aminocapróico e os inibidores das proteases inativam

a formação de plasmina ou, simplesmente bloqueiam sua ação, funcionando como anti-plasminas.

Supõe-se atualmente que coagulação e fibrinólise são dois mecanismos que se desenvolvem concomitantemente existindo um equilíbrio dinâmico contínuo entre ambos. Pode-se admitir teoricamente tendência hemorrágica quando ocorre um eventual desequilíbrio com predominância da fibrinólise e tendência trombogênica quando predomina a coagulação<sup>34</sup>.

5. *Auto-controle*: Uma vez iniciada a coagulação desenvolve-se uma série de fenômenos que se fôssem mantidos provocariam o consumo total dos fatores pré-existentes ou dos que se produzem na evolução do processo. Assim, por exemplo, a fragmentação de plaquetas libera o fator 3 plaquetário que provoca uma cadeia de reações da qual resulta a formação de trombina cuja ação sobre as plaquetas promove sua aglutinação e posterior fragmentação, perpetuando-se o fenômeno.

É necessário, portanto, que haja uma limitação do processo a fim de que a coagulação não exceda o necessário para manter o equilíbrio hemostático. Para que isso ocorra entram em jogo mecanismos inibidores pré-existentes e outros que se formam na própria dinâmica da coagulação, que bloqueiam a formação e ação de produtos intermediários e do enzima final do fenômeno que é a trombina. A inibição compensada, dosada e progressiva da trombina constitui o fundamento do auto-contrôle da coagulação.

As substâncias inibidoras da trombina admitidas são<sup>29</sup>:

a) heparina - É um mucopolissacarídeo hidrossolúvel existente nos tecidos orgânicos que bloqueia a trombina por ação imediata. A heparina não tem ação direta sobre a trombina, necessitando para isso, a presença de um cofator protéico chamado antitrombina II, que provavelmente é a albumina.

b) fibrina - O excesso de trombina pode ser rapidamente adsorvido na superfície da fibrina, no curso de sua formação. Por essa ação neutralizante sobre a trombina a fibrina é conhecida como antitrombina I e, juntamente com a heparina e o seu cofator, formam o sistema de inibição imediata da trombina.

c) antitrombina progressiva - O excesso da trombina que não sofre ação do sistema de inibição imediata, pode ser progressivamente bloqueado por uma fração protéica do plasma, ainda não individualizada e caracterizada, denominada simplesmente antitrombina III. Supõe-se a existência de dois outros fatores de inibição progressiva que são as antitrombinas IV e V.

d) produtos de degradação do fibrinogênio e

da fibrina - A fibrinólise diminuindo o substrato de fibrina reduz seu efeito neutralizante como antitrombina I. Por outro lado, determina a formação de um produto intermediário a antitrombina VI, de potente ação bloqueadora da proteólise da trombina.

### III - APLICAÇÕES CLÍNICAS

Desde há 10 anos verificou-se que alterações no mecanismo da coagulação podem ser consideradas como fatores importantes no desencadeamento e manutenção de inúmeras doenças.

O conceito de perturbação de coagulação como mecanismo intermediário de doença, é um dos assuntos de maior atualidade em medicina. Multiplicaram-se as publicações de pesquisas clínicas e experimentais e vários centros médicos organizaram institutos de pesquisas especializadas<sup>1,19</sup>.

Admite-se atualmente que uma tendência à coagulação sangüínea, definida como estado de hipercoagulabilidade e ainda não detectada laboratorialmente, pode determinar várias perturbações clínicas<sup>11,27</sup>. Estudaremos uma série de condições em que pode ocorrer hipercoagulabilidade e discutiremos a seguir, sua evolução e conseqüências.

1. *Choque*: Nessa condição ocorre vasoconstricção arteríolo-capilar e o sangue tem dificuldade em circular livremente neste território. O plasma, mais fluido, passa com maior rapidez e a parte constituída por elementos figurados, é represada por mais tempo tendendo a aglomerar-se. A maior aproximação mútua dos elementos figurados é suficiente para seqüestrar no ambiente arteríolo-capilar os fatores de coagulação<sup>11</sup>. Tudo passa a funcionar como se estivesse ocorrendo coagulação intravascular disseminada (CID) e podemos deduzir as seguintes conseqüências: a) queda do fluxo tecidual por obstrução no território arteríolo-capilar com agravamento da própria condição final do choque<sup>12,15</sup> e, b) seqüestração dos fatores de coagulação pela CID e conseqüente queda de seus níveis sangüíneos podendo instalar-se uma tendência hemorrágica por coagulopatia de consumo<sup>31</sup>.

Conclui-se que a partir de um mesmo estado fisiopatológico, qual seja a CID, podem ocorrer duas complicações exatamente opostas, trombose e hemorragia, deixando de ser paradoxal o mesmo tratamento nas duas situações.

2. *Acidose*: De maneira geral a acidose metabólica depende da queda do fluxo sangüíneo tecidual e baixa do teor de oxigênio a disposição do

metabolismo celular. O desvio para anaerobiose determina liberação de radicais ácidos. O estado de hipercoagulabilidade condicionado pela vasoconstricção arteríolo-capilar é agravado por uma de suas conseqüências, a acidose, já que é sabido que a heparina é progressivamente neutralizada com a queda do pH. Considerando que existe um nível de heparina endógena interferindo no equilíbrio da coagulação pode-se compreender esta situação<sup>11,5,33</sup>.

3. *Hemólise*: Partindo do fato que a fragmentação de hemácias libera tromboplastina e ADP, foram feitas experimentações em cães, nas quais se demonstrou que na vigência de vasoconstricção a injeção de 20 ml de sangue hemolisado pode desencadear extensa CID. Estas experiências esclarecem alguns aspectos da fisiopatologia das anemias hemolíticas e de transfusões de sangue estocado e parcialmente hemolisado<sup>36,14</sup>.

4. *Infecções graves*: Demonstrou-se que várias toxinas bacterianas particularmente as endotoxinas de bactérias gram-negativas e a exotoxina estafilocócica, têm ação ativadora sobre a trombostenina, liberando ADP e provocando maior adesividade das plaquetas e hipercoagulabilidade. A hiperprodução de adrenalina e noradrenalina nestas condições acrescenta mais um fator de agravamento da hipercoagulabilidade<sup>13</sup>. Nas infecções podem somar-se quatro condições favoráveis a instalação da CID: vasoconstricção, acidose, hemólise e ação direta sobre as plaquetas<sup>4,17</sup>.

5. *Obstetrícia*: A elevada incidência de fenômenos trombogênicos no ciclo grávido-puerperal, nunca teve sua causa esclarecida. Admitem-se atualmente as seguintes condições para a presença de hipercoagulabilidade nessa fase: a) elevação do nível de fibrinogênio de duas a três vezes os valores normais<sup>37</sup>, b) elevação de vários fatores de coagulação (V, VII e X)<sup>24</sup> e, c) elevação dos níveis de corticosteróides endógenos que promovem maior adesividade das plaquetas<sup>20</sup>.

Deve-se notar que a volta ao normal não é rápida no puerpério, justificando-se, por isso, a predisposição a fenômenos trombogênicos.

Por outro lado, há situações especiais em que a esses níveis aumentados de fatores de coagulação soma-se um estado de vasoconstricção intensa, como por exemplo na toxemia da gravidez. Há tendência ao aumento da coagulabilidade podendo se instalar a CID e consumo dos fatores de coagulação sendo, a afibrinogenemia, uma das suas conseqüências graves. Compreende-se também que o uso de fibrinogênio no tratamento dessa síndrome de coagulopatia de consumo pode agravar ainda mais

a CID, aumentando com isso a hemorragia<sup>2,35</sup>.

6. *Nefrologia*: Têm sido freqüentes experimentações visando demonstrar a importância da hipercoagulabilidade como mecanismo intermediário de lesão renal responsável por algumas das insuficiências agudas. Assim, é possível que a insuficiência renal aguda que se segue a uma série de estados de choques, seja decorrente em parte da CID já que o rim é o órgão que responde com mais intensa vasoconstricção no choque<sup>3</sup>.

Demonstra-se que o uso intempestivo de bloqueadores da fibrinólise ou fibrinogênio em doentes com hemorragia aumenta a CID, a ponto de ocorrer necrose cortical bilateral, verificando-se anátomo-patologicamente a presença de trombose

intravascular renal<sup>18,22,10</sup>.

7. *Clínica*: Uma das entidades de mais difícil diagnóstico e interpretação fisiopatológica é a púrpura trombocitopênica trombótica. Independentemente das possíveis causas de natureza imunológica admite-se hoje a CID como seu mecanismo intermediário. Nesta síndrome, devido a anemia hemolítica possivelmente microangiopática, liberar-se-iam constantemente substâncias capazes de desencadear a CID<sup>26,21</sup>.

As manifestações trombogênicas seriam conseqüentes do estado de hipercoagulabilidade e a plaquetopenia e hemorragia, à coagulopatia de consumo. As mais longas sobrevividas citadas na literatura foram obtidas com o uso de heparina<sup>30</sup>.

## REFERÊNCIAS

ABILDGAARD C. F. - Recognition and treatment of intravascular coagulation. J. Pediat. 74: 163, 1969.

BRAIN M. C., KUAH K. B., DIXEN H. G. - Heparin treatment of hemolysis and thrombocytopenia in pré-eclampsia. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 74 :702, 1967.

CORRIGAN J. J., ABILDGAARD C. F., SEELER R. A., SCHULMAN I. - Quantitative aspects of blood coagulation in the generalized Schwartzman reaction. Pediat. Res. 1 :99, 1967.

CORRIGAN J. J., WALKER L. R., MAY N. - Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. New Engl. J. Med. 279 :851, 1968.

CROWELL, J. W., HOUSTON B. - Effect of acidity on blood coagulation. Amer. J. Physiol. 201 :379, 1961.

EDITORIAL: Platelets and thrombosis. Scot. Med. J. 13:430, 1968.

EMMONS P. R., HARRISON M. J. G., HONOUR A. J., MITCHELL, J. R. A. - Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. Laneet 2 :603, 1965.

FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N., SHERRY S. - Fibrinolytic mechanism and development of thrombolytic therapy. Amer. J. Med. 33 :738, 1962.

GAARDER A., JANSEN J., LALAND S., HELLEM A., OWREN P. A. - Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. Nature (Lond.) 202 :909, 1961.

GANS H. - Thrombogenic properties of Epsilon-aminocaproic acid. Ann. Surg. 163:175, 1966.

HARDAWAY R. M. - Thrombophlebitis and basic vascular problems. Angiology 18:26, 1967.

HARDAWAY R. M., ELOVITZ M. J., BREWSTER W. R., HOUCHIN D. N., RENZI N. L., JACKSON D. R. - Influence of vasoconstrictors and vasodilators on disseminated

intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. Surg. Gynec. Obstet. 119 :1053, 1964.

HARDAWAY R. M., JOHNSON D. - Clotting mechanism in endotoxin shock. Arch. Intern. Med. 112 :775, 1963.

HARDAWAY R. M., JOHNSON D. G., HOUCHIN D. N., JENKINS E. R., BURNS J. W., JACKSON D. R. - Influence of trauma and hemolysis on hemorrhagic shock in dogs. J. Trauma 4:624, 1964.

HARDAWAY R. M., MCKAY D. G., HOLLOWELL D. W. - Vascular spasm and disseminated intravascular coagulation - Influence of the phenomenon one on the other. Arch. Surg. 83 :173, 1961.

HELLEM A. J. - The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand J. Clin. Lab. Invest. 12:117, 1960 (suppl.).

JENNINGS P. B., SIMMONS R. L., SLEEMAN H. K., HARDAWAY R. M. - Hemodynamic biochemical and coagulation alterations in endotoxic shock. Ann. Surg. 167:204. 1968.

LINGÁRDH G., ANDERSON L. - Clot retention in the kidneys as a probable cause of anuria during treatment of hematuria with Epsilon-aminocaproic acid. Acta med. scand. 180:469, 1966.

MCKAY D. G. - Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1965.

MCKAY D. G., De BACALAO E. B., SEDLIS A. - Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:1315, 1964.

MORGAN S. K. - Current concepts of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Southern Med. J. 61:92, 1965.

NAEYE R. - Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis,

a possible complication of therapy with Epsilon aminocaproic acid. Blood 19:964, 1962.

O'BRIEN J. R. - Effects of salicylates on human platelets. Lancet 1:779, 1968.

PECHET L., ALEXANDER B. - Increased clotting factors in pregnancy. New Eng. J. Med. 265:1093, 1961.

PHILLIPS L. L., WEISS R., WOLF C. - Coagulation and fibrinolytic studies following used of proteinase inhibitors in prostatic surgery. Ann. N. Y. Acad. Sci. 146:737, 1968.

PIVER M. S., LISKER S., ROWAN N., WEBER L., BRODY J., BEIZER L. - Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 100:302, 1968.

QUICK A. J. - Prólogo em "Hemorragia y trombosis". Raby C., ed. - Toray-Masson, Barcelona, 1.ª edição, 1968.

QUICK A. J., GEORGATSOS J. G., HUSSEY C. V. - The clotting activity of human erythrocytes. Theoretical and clinical implications. Amer. J. med. Sci. 228:207, 1954.

RABY C. - Hemorragia y trombosis. Toray-Masson, Barcelona, 1.ª edição, 1968.

RICHARDSON J. H., SMITH B. T. - Thrombotic thrombocytopenic purpura. Survival in pregnancy with heparin sodium therapy. J. Amer. Med. Ass. 203:176, 1968.

RODRIGUES-ERDMANN F - Bleeding due to increased

intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). New Engl. J. Med. 273 :1370, 1965.

ROSSI E. C. - Platelets and hemostasis. J. chron. Dis. 21:607, 1969.

RUTHERFORD R. B., WEST R. L., HARDAWAY R. M. - Coagulation changes during experimental hemorrhagic shock. Ann. Surg. 164:203, 1966.

SALZMAN E. W., BRITTEN A. - Hemorrhage and Thrombosis. Little, Brown and Company, Boston, 1st edition, 1965.

SCOTT J. S. - Coagulation failure in obstetrics. Brit. Med. Bull. 24:32, 1968.

SHAYER R. W. - Significance of induced synthesis of histamine in physiology and pathology. Chemoterapia 3:128, 1961.

TODD M. E., THOMPSON J. H., BOWIE J. W., OWEN C. A. - Blood coagulation during pregnancy. Proc. Mayo Clin. 40:379, 1965.

WEBB B. D., DUBS E. J., CONRAD E. - Postscarlatinal gangrene with prolonged prothrombin time. J. Pediat. 30:76, 1947.

WEISS H. J., ALEDORT L. M. - Impaired platelet-connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. J. Lancet 2:495, 1967.

## Comentário

### Fernando Luiz Torres Gomes, José Humberto Pucci de Mesquita Filho, Carlos Serrano Jr. (Departamento de Cardiologia/FMUSP)

Da década de 60 até hoje, vários avanços foram obtidos na compreensão dos fenômenos de coagulação e fibrinólise, e por conseqüência, em suas aplicações na prática clínica.

Hoje em dia, as propriedades anticoagulantes e de inibição da atividade plaquetária de vários medicamentos contribuíram para o aumento da sobrevida em pacientes acometidos por vários tipos de patologias, principalmente cardiovasculares.

A instituição da fibrinólise terapêutica, foi responsável pela diminuição da morbi-mortalidade de doenças em que os recursos para tratamento eram muito limitados como o infarto agudo do miocárdio.

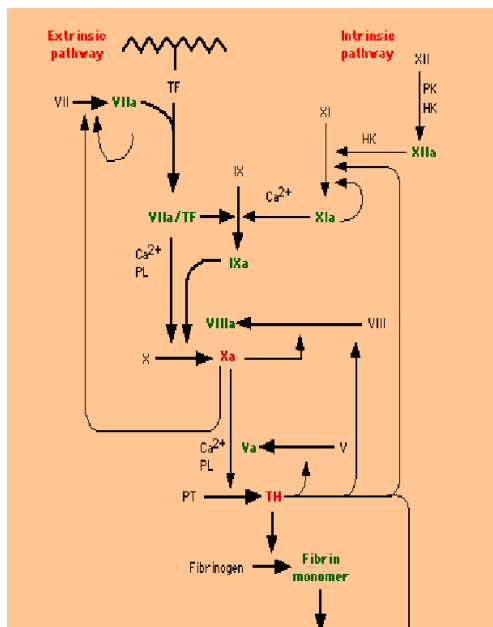
#### 1- Mecanismo da Coagulação

A cascata de coagulação como era conhecida na época, não sofreu grandes alterações.

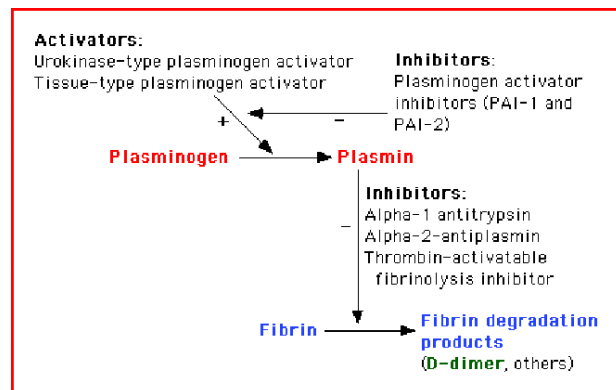
Podemos destacar o conhecimento, hoje em dia, de um décimo terceiro fator da coagulação e detalhes na ativação dos fatores por substâncias como glicoproteínas e fosfolípidos.

A participação de elementos do sangue como as plaquetas, é mais conhecido e se sabe hoje que seu papel é muito mais importante.

A Figura 1 mostra a cascata de coagulação como é conhecida hoje. Destacaremos alguns pontos de maior importância:



Coagulation cascade Schematic representation of the coagulation cascade including our improved understanding of the role of the tissue factor (TF) pathway in initialing clotting. Interactions between pathways; and the role of thrombin in sustaining the cascade by feedback activation of coagulation factors. HK: high-molecular-weight kininogen; PK: prekallikrein; PL: phospholipid; PT: prothrombin; TH: thrombin. Adapted from Ferguson et al, Eur J 1996;Suppl 19:6.



The fibrinolytic pathway Plasminogen, the precursor molecule to plasmin, binds fibrin and one of the two plasminogen activators. This ternary complex leads to conversion of the proenzyme plasminogen to active, proteolytic plasmin. Plasmin cleaves the polymerized fibrin strand at multiple sites and releases fibrin degradation products (FDPs). One of the major FDPs is D-dimer, which consists of two D activated factor XIII. Plasmin has broad substrate specificity and, in addition to fibrin, cleaves fibrinogen and a variety of plasma proteins and clotting factors. Diagram supplied by Gregory YH Lip, MD.

### 1.1 - Plaquetas

Na época considerava-se que a plaqueta tivesse função essencialmente plástica no sentido de formar o rolhão plaquetário.

Embora se soubesse da capacidade de adesão e aglutinação da plaquetas, essas propriedades não eram muito bem conhecidas.

Poucos mediadores eram conhecidos como o ADP, mesmo assim como tendo uma função principalmente energética.

Hoje, se sabe que as plaquetas são ativadas no local da injúria vascular para a formação do trombo plaquetário, responsável pela resposta hemostática inicial para contenção do sangramento. Além do ADP, vários outros fatores estimulantes contribuem no processo de ativação plaquetária, como epinefrina, trombina e colágeno.

O papel das plaquetas é muito mais complexo do que se imaginava há quase 40 anos. Após ativadas, elas participam de 4 processos: adesão, agregação, secreção e atividade pró-coagulante.

O advento de recursos como microscopia eletrônica, eletroforese de proteínas, dentre outras, possibilitaram o conhecimento detalhado desses processos e o papel de vários receptores de superfície plaquetária (GPIIb/IIIa), co-fatores (fator de von Willebrand), e substâncias secretadas pela degranulação plaquetária como fibronectina e tromboxane A2.

### 1.2- Fatores da coagulação

Em relação aos fatores e à cascata da coagulação, pouca coisa se acrescentou ao conhecimento da época.

Já se sabia em 1969, da existência de 2 vias distintas, a intrínseca e a extrínseca e sua ação conjunta na formação da trombina através da protrombina.

O que se chamava na época de protrombinases intrínseca e extrínseca, ou seja, os complexos formados pelos fatores da coagulação, hoje recebem o nome de complexos de multicomponentes que são em número de quatro e se sabe que sua conformação é muito mais complexa, envolvendo fosfolípidos e proteínas como a trombomodulina e proteína C.

A formação da fibrina é muito mais complexa do que se imaginava, sendo descritos processos de polimerização da fibrina e o arranjo cruzado das suas fibras. Nessa fase o fator XIII, ainda não descrito na época, tem um papel fundamental.

## 2 - Auto-regulação / Término da coagulação

Há cerca de 30 anos já era reconhecida a importância de mecanismos de limitação ou controle da coagulação que



impedissem a perpetuação do processo e a conseqüente perda do equilíbrio hemostático. Admitiam-se como substâncias inibidoras da trombina a heparina (que acreditava-se ligar à chamada antitrombina II para agir sobre a trombina), a fibrina (chamada de anti-trombina I), substâncias como antitrombina progressiva (chamada de antitrombina III) e os produtos de degradação da fibrina.

Nos dias atuais, um grande número de mecanismos modulatórios é conhecido, destacando-se as vias anti-trombóticas fisiológicas, baseadas no endotélio: da antitrombina (como é atualmente chamada a antitrombina III), do inibidor do fator tissular (TFPI), das proteínas C e S, da ação das prostaciclina e do tromboxane, do óxido nítrico.

A antitrombina é conhecida como inibidor de protease que neutraliza enzimas da cascata de coagulação como a trombina, fatores Xa, IXa, XIIa, XIa. A heparina e o sulfato de heparan se ligam à antitrombina, mediando sua ação.

A proteína C é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina na superfície endotelial e, em associação com a proteína S presente em superfícies de fosfolípídios, inativa de maneira proteolítica os fatores Va e VIIa. O próprio fator Va degradado é co-fator, junto com a proteína S, na via da proteína C ativada.

A ação do TFPI, que é sintetizado no endotélio e que tem sua concentração aumentada com a infusão intravenosa de heparina, é basicamente de inibição da ativação do fator X. A prostaciclina PGI<sub>2</sub> antagoniza a agregação plaquetária mediada por tromboxane A<sub>2</sub> (e sabidamente o bloqueio COX-1 da aspirina inibe irreversivelmente o tromboxane A<sub>2</sub> na plaqueta). O mecanismo regulatório do óxido nítrico ocorre por inibição de adesão e agregação plaquetária.

### 3 - Fibrinólise

Na década de 60 a fibrinólise já era entendida como a ação proteolítica da plasmina (forma ativada do plasminogênio) sobre a fibrina e o fibrinogênio, levando a formação dos polipeptídeos conhecidos como produtos da degradação de fibrina (PDF) que também teriam propriedades anticoagulantes ao bloquear a ação da trombina e a formação da fibrina. A uroquinase e a estreptoquinase eram ambas consideradas ativadoras do plasminogênio.

Atualmente o conhecimento sobre esses mecanismos é mais detalhado. A plasmina não só degrada o fibrinogênio como várias proteínas plasmáticas e fatores da coagulação, e entre os PDF o D-dímero é reconhecido como um dos principais. A ativação do plasminogênio em plasmina se dá através da formação de um complexo ternário com a fibrina e o ativador tecidual do plasminogênio (tPA) – este último, uma enzima da célula endotelial cuja liberação é estimulada por substâncias como trombina, serotonina, bradicinina, citocinas e epinefrina e que normalmente circula em complexo com um inibidor natural, o inibidor de ativação de plasminogênio 1 (PAI-1).

O sistema de ativação do plasminogênio é complexo, ocorrendo paralelamente à cascata da coagulação (vide figura 2) e de maneira otimizada sobre a superfície do trombo de fibrina. A atividade fibrinolítica endógena é regulada pelos níveis de ativadores do plasminogênio secretados pelo endotélio vascular (tPA e uroquinase), pelos inibidores de sua ativação (PAI-1, sintetizado pelo endotélio e pelas plaquetas, PAI-2, sintetizado pelos leucócitos e pela placenta), pela alfa-2-antiplasmina (sintetizada pelo fígado e encontrada em plaquetas) que se liga ao fator XIIIa aumentando a resistência do trombo à ação da plasmina ao inativá-la.

Também hoje é conhecido o papel do inibidor de fibrinólise ativável pela trombina (TAFI), uma proenzima que se constitui em substrato para o complexo trombina-trombomodulina e que, uma vez ativado, degrada as lisinas C-terminais da fibrina parcialmente quebrada, impedindo que as mesmas propiciem *feedback* positivo para ativação do plasminogênio.

Atualmente também são compreendidos os mecanismos fibrinolíticos da estreptoquinase e da uroquinase. A primeira atua formando complexo para ativar *indiretamente* a ativação do plasminogênio, enquanto a segunda é reconhecida como ativador fisiológico do plasminogênio, responsável pela fibrinólise extra-vascular.