

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA (AC&T)

PATRICIA ALVES DA SILVA

**CASCATA DE COAGULAÇÃO: MODELO BASEADO NO ENDOTELIO
VASCULAR E SUPERFICIE CELULAR**

SÃO JOSE DO RIO PRETO - SP

RESUMO

As placas de ateroma são manifestações da aterosclerose caracterizadas pelo acúmulo focal de lipídios, hidratos de carbono, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio na camada íntima da artéria. É uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão no endotélio. Inúmeros fatores predispõem o desenvolvimento da placa de ateroma, pois danificam o endotélio promovendo a ativação da coagulação da região lesada e a calcificação da artéria. O novo conceito da cascata da coagulação descreve as interações bioquímicas dos fatores da coagulação. A hemostasia requer a formação de um tampão de plaquetas e fibrina no local da lesão vascular (ateroma), bem como a permanência de substâncias pro-coagulantes ativadas nesse processo no sítio da lesão. 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: iniciação, amplificação, propagação e finalização.

O modelo baseado em superfícies celulares permite um maior entendimento de como a hemostasia funciona *in vivo* e esclarece o mecanismo fisiopatológico da arteriosclerose que nada mais é do que a resposta do nosso organismo mediante uma lesão endotelial causada pelo acúmulo de “gordura” no sangue levando a uma resposta inflamatória crônica e formação de placas de ateroma.

Palavras-chaves: cascata de coagulação, ateroma, trombo e endotélio.

INTRODUÇÃO

O endotélio vascular é constituído por uma camada única de células que revestem internamente os vasos sanguíneos, formando uma barreira entre o sangue e o vaso. O endotélio íntegro e o sistema de coagulação através de proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes mantém a hemostasia, um processo fisiológico que mantém a fluidez do sangue, já que previne a agregação plaquetária, estimula o sistema fibrinolítico, pois apresenta propriedades anticoagulantes. Evitando a perda excessiva de sangue (hemorragia) e formação de trombos, garantindo o equilíbrio funcional e regulação do fluxo sanguíneo.^{6,8,9}

O endotélio normal não permite a adesão de leucócitos, no entanto alterações que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, hipertensão arterial sistêmica, diabete, hipercolesterolêmia, tabagismo, obesidade, dislipidemia, radioterapia de cabeça e pescoço, doença arterial coronariana, herança genética, sedentarismo, estresse, a homocisteinemia aumentada, anticorpos anticardiolipina elevados e função plaquetária alterada; (estimulam uma reação inflamatório-proliferativa na parede vascular, (ativação do processo inflamatório), células endoteliais começam a expressar, na sua superfície, moléculas de adesão seletivas que se ligam a várias classes de leucócitos. Em particular, moléculas de adesão da célula vascular (VCAM-1) ligam os monócitos e os linfócitos T, um dos eventos iniciais na aterosclerose.^{1,4,5}

A aterosclerose era considerada um acúmulo de lipídios na parede arterial, no entanto, nas últimas duas décadas, evidências demonstram que a inflamação endotelial tem um papel central em todas as fases da aterosclerose, o campo da biologia vascular tem esclarecido que as lesões ateroscleróticas são uma série de respostas celulares e moleculares específicas e dinâmicas, sendo considerada uma doença de resposta inflamatória arterial. É prevalente na sociedade moderna, tornando-se responsável por quase 50% das mortes em países ocidentais.^{4,5} O tecido adiposo antes considerado somente depósito de triacilglicerol e ácidos graxos livres, é visto hoje como importante órgão endócrino e parácrino, produtor de substâncias pró-inflamatórias. Vem sendo considerado fonte de mediadores pró-inflamatórios contribuindo para a inflamação endotelial.^{4,9}

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura, visando o melhor entendimento ao novo mecanismo de coagulação, suas faces e estágios em lesões crônicas como os trombos e ateromas, associadas a fatores de risco que lesão o endotélio.

PROCESSO HEMOSTÁTICO E FORMAÇÃO DO ATEROMA

O atual processo hemostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos atuando em estágios e fases, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca) como antes. As fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização garante a circulação do sangue na forma líquida, restrita ao leito vascular. Estas fases compreendem a atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares.²

FASE DE INICIALIZAÇÃO

O endotélio tem função protetora contra lesões vasculares, mantendo a vasodilatação, inibindo a adesão leucocitária e a proliferação de células musculares lisas. Atua como sinalizador, registrando alterações hemodinâmicas e traduzindo em sinais que influenciam a reatividade do sistema vascular, a disfunção endotelial é considerada resposta inflamatória mediante aos fatores de risco, que agem sobre o endotélio vascular diminuindo a produção de anticoagulantes, aumento de pró-coagulantes e moléculas vasoativas. O fator tecidual (FT) expresso pelo endotélio é responsável pelo início da cascata da coagulação. O FT se liga ao FVII e o ativa formando o Fator VII Ativado (FVIIa). O complexo FT - FVIIa ativa os FIX e FX (produção de trombina). O FXa associado com o seu cofator, FVa, forma um complexo denominado Protrombinase (convertendo protrombina em trombina) na superfície da célula que expressa o FT. A trombina ativa, na superfície das plaquetas, os fatores XI, VIII e V, que ativam o FX e quantidades maiores de trombina. A trombina converte o fibrinogênio em fibrina. Após a lesão endotelial tem-se a formação do tampão plaquetário.^{1,2,3,9}

FASE DE AMPLIFICAÇÃO

Plaquetas constituem fragmentos citoplasmáticos de 2,0 a 3,0 µm de diâmetros derivados do megacariócito, forma discoide (quando não ativadas). Apresentam uma frequência de 130.000 a 400.000 unidades/mL e circulam no sangue periférico de 9-10 dias.^{7,9} Mediante uma lesão, as plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e em outros componentes da matrix extracelular no sítio da lesão, sendo parcialmente ativadas, aderem ao endotélio, via ligação das glicoproteínas de superfície das plaquetas ao FvW (fator de von Willebrand - produzido pelas células endoteliais) resultando em um tampão plaquetário. O FvW é uma glicoproteína multimérica sintetizada por megacariócitos e células endoteliais, encontra-se no subendotélio, plasma, plaquetas e endotélio. É secretado na forma de alto peso molecular, sendo clivado pela ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) em multímeros menores. Nas células endoteliais, os multímeros são armazenados nos corpos de Weibel-Palade, quando há lesão endotelial, os níveis de FvW aumentam e expressam um possível estado de hipercoagulabilidade.^{2,7,9}

FASE DE PROPAGAÇÃO

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. O FIXa (fase de iniciação) se liga ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase. O FIXa pode também ser produzido pelo FXIa ligado às plaquetas. O FXa se associa ao FVa ligado à plaqueta, resultando na formação do complexo protrombinase, convertendo protrombina em trombina. A trombina produzida pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW, clivando o fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial tornando a fibrina estável.²

O tampão plaquetário envolve diferentes etapas adesão, mudança de forma, agregação e secreção de grânulos das plaquetas. Após a adesão das plaquetas ao subendotélio, mediada pela glicoproteína Ib (GPIb) da plaqueta e pelo FvW presente

junto ao colágeno subendotelial, ocorre mudança de forma das plaquetas e exposição de fosfolípides de carga negativa e de receptores. A liberação de disfofato de adenosina (ADP) e tromboxane A2 dos grânulos densos junto com cálcio resulta em mudanças conformativas na plaqueta que expõe em sua superfície a glicoproteína IIbIIIa (GPIIbIIIa), e a expressão da P-selectina (molécula de adesão encontrada nos grânulos plaquetários e corpos de Weibel-Palade nas células endoteliais). As plaquetas ativadas que expressam a P-selectina liberam grânulos, facilitando a adesão de outras plaquetas e neutrófilos ao endotélio, há interação plaqueta-plaqueta, por intermédio do fibrinogênio, inicia - se a agregação plaquetária, com objetivo de isolar o local da lesão aumento do trombo tornando a agregação plaquetária irreversível (trombo e/ou ateroma).^{6,7,8,9}

Acredita-se que a reação inicial da coagulação ocorre constantemente fora do espaço vascular em indivíduos saudáveis. Está comprovado que fatores da coagulação, incluindo FVII, FX e protrombina, são capazes de percorrer espaços entre os tecidos, (podem deixar o espaço vascular). Estes fatores foram detectados na linfa. Com isso a via de iniciação permanece continuamente ativa, gerando pequenas quantidades de fatores ativados incluindo a trombina, no estado basal. O processo da coagulação se amplifica somente quando há dano vascular.²

FASE DE FINALIZAÇÃO

Formado o coágulo de fibrina, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a ativação da coagulação, são expressos anticoagulantes naturais, inibidor da via do fator tecidual (proteína TFPI - tissue factor pathway inhibitor) a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a anti-trombina (AT). O TFPI é secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados, limitando a coagulação. As proteínas C e S são capazes de inativar os cofatores pro-coagulantes FVa e FVIIIa. A proteína C é ativada pela trombina, que está ligada à proteína transmembrânica trombomodulina (TM) na superfície das células endoteliais intactas. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A atividade da PC é aumentada pelo cofator inibidor PS (vitamina K dependente).

No plasma aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, sendo a fração que funciona como cofator da PC ativada. A antitrombina (AT), inibe a atividade da trombina e outras serino proteases, tais como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa. A trombina também ativação inibidores da coagulação que promovem a conversão da PC em PC ativada (PCA). A PCA, em conjunto com a proteína S, inativa os fatores Va e VIIIa.^{2,3}

Outra proteína envolvida é o tPA (ativador do plasminogênio tecidual), secretado pelo endotélio responsável por clivar o plasminogênio em plasmina. A anexina 2, secretada pelas células endoteliais, se liga ao plasminogênio e a tPA, agindo como cofator na geração de plasmina. A plasmina por sua vez é responsável pela degradação da fibrina, em produtos da degradação da fibrina e DD (dímeros D), e dissolução do coágulo. Cerca de 15% da plasmina circulante é gerada via proteínas pró-coagulante: Calicreína e FXIa, que ativam o plasminogênio. A uPA (do inglês,urokinase-type plasminogen activator- ativador de plasminogênio tipo uroquinase) produzido pela célula endotelial converte o plasminogênio em plasmina, e ativa as metaloproteinases (MMPs), que estão envolvidas na degradação da matriz extracelular e no remodelamento tecidual. O sistema fibrinolítico é controlado pelo inibidor do ativador do plasminogênio -1 (PAI-1), pela alfa2-antiplasmina (AP) e pelo TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor).^{3,7}

FORMAÇÃO DO ATEROMA: CONSTANTE CASCATA DE COAGULAÇÃO

A hiperglicemia contribui para a lesão endotelial através da glicação irreversível do colágeno subendotelial e de outras proteínas estruturais do vaso, formando os produtos finais da glicação avançada (AGEs), que acumulam no subendotélio em função do tempo e níveis glicêmicos, formando as placas gordurosas, devido a resposta do organismo frente a lesão endotelial, também promovem mudanças estruturais e nas propriedades biofísicas da membrana basal levando a alterações na permeabilidade e na capacidade vasodilatadora dos vasos.^{1,9} A lesão passa a apresentar cápsula fibrosa, núcleo de tecidos necrosados e lipídios, a placa de ateroma é formada por depósitos de gordura, principalmente de colesterol.

Os cristais de colesterol, junto com múltiplas respostas celulares e moleculares específicas, ocasionam aumento da espessura da camada íntima do vaso que sofre deposição de sais de cálcio, produzindo calcificação distrófica, os ateromas; as projeções das placas para o lúmen arterial diminuem o fluxo sanguíneo podendo levar oclusão completa do vaso. Sendo caracterizado um processo inflamatório é observado aumento da permeabilidade vascular e da aderência de leucócitos e plaquetas, liberação de monócitos e linfócitos T, proliferação de células musculares lisas fazem o espessamento da parede arterial e remodelação visando melhorar a luz do vaso para melhor irrigação distal à lesão.^{1,4,9}

Em 1958, a aterosclerose foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo o acúmulo focal de lipídios, hidratos de carbono, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio.¹ A reação que ocorre na parede do vaso é o tipo autoimune, pela modificação oxidativa das lipoproteínas no espaço subintimal, proporcionando a formação de placas ateroscleróticas no endotélio vascular.⁵

TESTES LABORATORIAIS

Os métodos de triagem para avaliação da coagulação compreende o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), que analisa a via intrínseca, e o tempo de protrombina (TP), que avalia a via extrínseca. O novo modelo da coagulação baseado em superfícies celulares vem mostrar que as vias extrínseca e intrínseca não são redundantes. A via extrínseca opera na superfície das células que expressam FT iniciando e amplificando o processo de coagulação. Os componentes da via intrínseca atuam na superfície das plaquetas ativadas para produzir grande quantidade de trombina resultando na formação e estabilização do coágulo de fibrina. O TTPa mede o tempo de ocorrência da coagulação após a adição de fosfolipídios e cálcio ao plasma, com valor de referência em cerca de 30 segundos (ou relação inferior a 1.2). Avaliando a integridade dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina, fibrinogênio, pré-calcreína e cininogênio de alto peso molecular. Avalia os níveis de pro-coagulantes envolvidos na produção de grande quantidade de trombina na superfície das plaquetas ativadas, (fase de propagação).

O TP avalia os níveis de pro-coagulantes envolvidos na fase de iniciação da coagulação. Mede o tempo de ocorrência da coagulação, após a adição de tromboplastina tecidual e cálcio ao plasma. Valor de referência pode ser expresso em tempo, média 14 segundos ou em percentual (70-100%). Devido à variabilidade na potência das tromboplastinas utilizadas, deve ser expresso em RNI (do inglês international normalized ratio). Avaliando a integridade dos fatores V, VII, X, protrombina e fibrinogênio.^{2,6}

É importante ressaltar que o modelo da cascata da coagulação e os testes de coagulação da clínica comum não refletem a complexidade da hemostasia in vivo. Contudo os testes de coagulação disponíveis possuem sensibilidade para a detecção de deficiência de um ou mais fatores da coagulação, assim como possíveis alterações no endotélio.^{2,6}

CONCLUSÃO

As tromboses vasculares são um problema crescente que assola a população mundial. Sendo uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão no endotélio, a prevenção e a conscientização da população para a diminuição dos fatores de risco devem ser reforçadas enquanto pesquisas são ser fomentadas para que, haja a diminuição as lesão ao endotélio vascular levando a distúrbios de coagulação.

O conceito baseado no modelo de superfícies celulares permite um melhor entendimento dos problemas clínicos observados em distúrbios da coagulação. A nova teoria da coagulação baseada em superfícies celulares deve ser considerada um avanço na avaliação de eventos clínicos ligados à hemostasia. Espera-se que o novo modelo da cascata de coagulação, associado ao papel da célula endotelial, micropartículas e plaquetas, junto com os avanços no conhecimento do genoma humano, traga avanços significativos na compreensão dos mecanismos de hemostasia. Trazendo ainda o desenvolvimento de novas metodologias de diagnóstico e tratamentos cada vez mais específicos. Tais conquistas permitem investigações adicionais buscando, evoluir no entendimento do complexo mecanismo hemostático.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho ACA, Oliveira LSAF, Melo DP, Crusué-Rebello I, Campos PSF. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2010;9(1):73-77.
2. Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMSA, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol e Hemoter*, 2010;32(5):416-421.
3. Fuzinatto F, Wajner A, Waldemar FS, Hopf JLS, Schuh JF, Barreto SSM. Profilaxia para tromboembolia venosa em um hospital geral. *J Bras Pneumol*, 2011;37(2):160-167.
4. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Junior CV. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arq Bras Cardiol*, 2010;94(2):273-279.
5. Pitthan E, Martins OMO. Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: qual o papel na predição de risco?. *Revista da sociedade de cardiologia do estado do rio grande do sul*, Ano XVIII;nº 20;Set/Out/Nov/Dez 2010.
6. Rezende SM. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Revista Medica de Minas Gerais*, 2010;20(4):534-553.
7. Rodrigues ES, Castilho-Fernandes A, Covas DT, Fontes AM. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 2012;10(1):218-233.

8. Sena TS, Filho SRP, Mira IM. Distúrbios da hemostasia em crianças portadoras de cardiopatias congênitas. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010;32(2):149-154.

9. Soares AL, Sousa MO, Fernandes APSM, Carvalho MG. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010;32(6):482-488.