



## AS VANTAGENS DO NOVO MODELO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO BASEADO NAS SUPERFÍCIES CELULARES

Rassan Dyego Romão Silva, Antonio Jose Dias Martins e Bruna Rezende  
Faculdade Alfredo Nasser – Aparecida de Goiânia – GO – Brasil  
rassandyego@hotmail.com  
Orientadora: Daniella Cavalcante

**Palavras chave:** Coagulação. Cascata. Superfícies Celulares.

**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 por meio de uma revisão bibliográfica, através de uma abordagem metodológica por método exploratório qualitativo.

### INTRODUÇÃO

O modelo clássico da cascata de coagulação foi inicialmente proposto em 1964 (DAVIE, 1964; MACFARLANE, 1964).

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 interações bioquímicas 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 trombooses *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 et al., 2010).

## **METODOLOGIA**

O estudo foi feito por meio de uma revisão bibliográfica, através de uma abordagem metodológica por método exploratório qualitativo.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

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 mediante uma lesão ou ativação vascular e 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 et al., 1994).

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).

Importantes observações levantadas por alguns grupos de pesquisas a respeito do processo de coagulação sanguínea levaram alguns autores a elaborarem uma revisão dos modelos de coagulação então propostos.

O modelo 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 et al., 2009).

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 sitio 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 et al., 2010).

A fase de iniciação do processo da coagulação ocorre quando células que expressam o FT em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sitio da lesão ( VINE A.K., 2009).

Na fase de amplificação pequena quantidade de trombina gerada pelas células que expressam o fator tissular possui varias funções importantes, sendo a principal a ativação máxima de plaquetas que expõem receptores e sítios de ligação para os fatores da coagulação ativados (VINE A.K., 2009).

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande numero de plaquetas para o sitio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas (VINE, 2009).

E na fase de finalização ocorre o processo da coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor da áreas integras dos vasos (FERREIRA et al., 2010).

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

O complexo fator tissular/fator VIII atua não apenas ativando o fator X, mas também o fator IX, um componente da via intrínseca (ROBERTS et al., 2006);

Outro fator importante foi a descoberta de que a trombina é um ativador fisiológico do fator XI, um componente da via intrínseca (ROBERTS et al., 2006).

Portanto, essas e outras observações levaram a conclusão de que o principal evento envolvido no inicio do processo hemostasia *in vivo* é a formação do complexo fator tissular/fator VIII no local da lesão tecidual (HOFFMAN et al., 2001).

Assim, as deficiências de fatores VIII e IX, que resultam na hemofilia A e B, respectivamente, são consideradas hoje como deficiência da via fator tissular/ fator VIIa, mesmo que as moléculas do fator VIII e IX pertençam a via intrínseca (ROBERTS et al., 2006).

Quando comparada à tradicional cascata, o modelo baseado em superfícies celulares permite um maior entendimento do mecanismo fisiopatológico envolvido na hemofilia.

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 o fator tissular para iniciar e amplificar o processo de coagulação. Os componentes da via intrínseca operam na superfície das plaquetas ativadas para produzir grande quantidade de trombina que resultará na formação e estabilização do coágulo de fibrina (HOFFMAN, 2009).

O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares propõe que a hemofilia seja especificamente uma deficiência de geração de FXa na superfície das plaquetas, resultando na falta de produção de trombina na superfície das mesmas. Pacientes hemofílicos apresentam as fases da coagulação de iniciação e de amplificação relativamente normais, sendo capazes de formar o tampão plaquetário inicial no sítio do sangramento. No entanto, eles são incapazes de gerar uma quantidade de trombina na superfície das plaquetas suficiente para estabilizar o coágulo de fibrina (HOFFMAN et al., 2003).

O 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 (FERREIRA et al., 2010).

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que, através deste novo modelo da hemostasia, baseado em superfícies celulares, é capaz de explicar alguns aspectos clínicos do mecanismo hemostático que o modelo clássico da cascata não permite. Este novo modelo propiciou um melhor entendimento do processo da coagulação *in vivo*, e apresenta maior consistência com as observações clínicas de vários distúrbios da coagulação.

## REFERÊNCIAS

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. Terceira edição, Filadélfia, p. 3-18.

DAVIE, EW, Ratnoff OD. **Water fall sequence for intrinsic blood clotting**. Science. 1964;145:1310-2.

FERREIRA, CN; SOUSA, MO; DUSSE, LMS; CARVALHO, MG. **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.

HOFFMAN, M. **Remodeling the blood coagulation cascade**. J Thromb Thrombolysis. 2003;16(1/2):17-20.

MACFARLANE, RG. **An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier**. Nature. 1964; 202:498-9.

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 funcional 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. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2014. Tese (Doutorado em Toxicologia).

VINE, AK. **Recent advances in haemostasis and thrombosis**. Retina. 2009;29 (1):1-7.