

## Fisiologia da coagulação

CLÁUDIO SIQUEIRA

Médico do Serviço de Hematologia e Chefe do Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Lagoa

---

Com o objetivo de estabelecer um raciocínio clínico, preferencialmente cardiológico, para o entendimento da trombose, esta revisão propõe descrever os mecanismos básicos responsáveis pelo equilíbrio hemostático. Do ponto de vista geral, consideram-se três sistemas como os mais importantes para uma boa hemostasia:

- 1- Vaso Sangüíneo
- 2- Plaquetas
- 3- Fatores da Coagulação

A dinâmica da formação do coágulo nem sempre permite que esses mecanismos sejam descritos em forma seqüencial. Na verdade, em fração de segundos os três sistemas são ativados e trabalham de forma conjunta. Apenas para um raciocínio didático, começaremos pelos vasos sangüíneos.

### VASOS SANGÜÍNEOS

Devemos sempre imaginar que estamos estudando o fluxo de um determinado líquido que passa por um intrincado sistema de ductos e canais. É fácil perceber que este fluxo deve ter as paredes dos tubos absolutamente íntegras de forma a evitar o atrito e permitir que a bomba que o impulsiona trabalhe com o mínimo de esforço possível. Por outro lado a própria viscosidade do líquido que atravessa o sistema deverá influir na velocidade com que um determinado ponto deverá ser atingido. Traçando um perfil biológico para esta situação, verificamos que duas propriedades são muito importantes em nosso sistema vascular: a integridade da parede e o tônus vascular. A diferença do nosso sistema para os canais e ductos é a possibilidade de participação gerada pela própria parede dos vasos, permitindo um menor esforço do coração e evitando, além disto, a formação de

pequenos e até microscópicos obstáculos. Não fosse esta propriedade, a de que o coração bombeasse sangue por todos os nossos capilares, o esforço teria que ser quarenta vezes maior. O tônus capilar a que nos referimos anteriormente deve ser classificado, do ponto de vista fisiológico, como elasticidade e contratilidade. Esta última característica tem papel importante na ruptura do vaso sanguíneo, pois a boa contratilidade deve de imediato diminuir a luz do local rompido, propiciando uma formação mais rápida do coágulo final. Clinicamente diríamos, então, que para nossos capilares dois dos três mecanismos citados são importantes: a função vascular e a função plaquetária. Assim é um erro pensar que o hemofílico tem um tempo de sangramento aumentado. Como esta patologia diz respeito a uma deficiência de um dos fatores da coagulação e não dos vasos sanguíneos e das plaquetas, o teste tem valores normais. Outro fato que deve ser lembrado é que, em geral, os pacientes com defeitos vasculares e plaquetários têm uma história clínica mais voltada para o sangramento de mucosas. Além deste fato, referem queixas mais freqüentes de petéquias e pequenas equimoses, ao contrário dos deficientes de fatores da coagulação que apresentam mais hemartroses, como veremos mais tarde.

## PLAQUETAS

Estas minúsculas células, que em geral formam pequenos grumos e chegam mesmo a andar lado a lado, são na verdade responsáveis por grandes distúrbios da hemostasia. Não pelo seu número, mas sim por defeitos qualitativos. Até porque com apenas 20% dos seus valores normais (150 a 400 mil), poderemos ter uma boa resposta hemostática em pequenos acidentes hemorrágicos. Na prática clínica é bastante freqüente encontrarmos contra-indicações a procedimentos cirúrgicos em pacientes com 70 a 80 mil plaquetas. Erradamente são transfundidos concentrados de plaquetas para estes procedimentos, sem que haja real necessidade. Conforme já mencionamos, as plaquetas formam a primeira resposta a qualquer situação em que haja ruptura da estrutura endotelial. Há algum tempo considerávamos que as trombozes arteriais eram totalmente “plaquetárias”, ao contrário das trombozes venosas, em que o papel da plaqueta parecia mais secundário. Na verdade, estudos mais recentes têm demonstrado que a presença da plaqueta é marcante em ambas situações de trombose. A ruptura do endotélio do vaso sanguíneo libera substâncias que são estimulantes para que ocorra o primeiro fenômeno fisiopatológico no que concerne à plaqueta.

## ADESIVIDADE PLAQUETÁRIA

Esta é a propriedade que têm as plaquetas de aderirem ao vaso sanguíneo na tentativa de dar início à formação do “tampão plaquetário”. Esta estrutura nada mais é do que uma rolha que impede haver mais sufusão hemorrágica. Entre as substâncias que são liberadas pela ruptura dos vasos, uma é a maior responsável pela continuidade desta propriedade: o ADP. Sua simples presença estimula a plaqueta a liberar também o seu próprio ADP, aumentando com isto a formação do tampão plaquetário. Segue-se, então, em questão de segundos, a ocorrência de mudança na conformação da estrutura da plaqueta, que é chamada de “shape change” e mais plaquetas são chamadas a fazer parte deste processo. Teremos então a segunda etapa do processo.

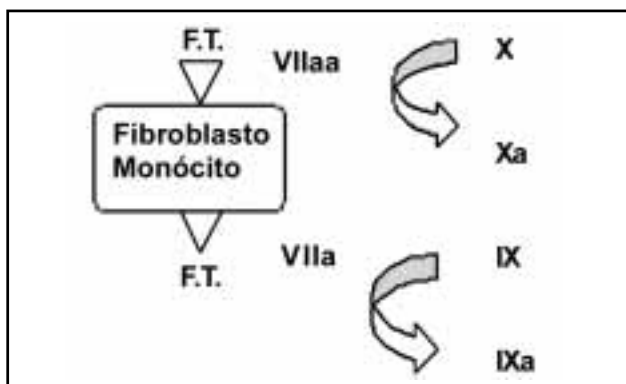
## AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Trata-se da propriedade que têm as plaquetas de se unirem e com isto bloquearem totalmente a ruptura do vaso sanguíneo. Embora esta propriedade seja discutida em outro capítulo, vale aqui algumas considerações de ordem clínica, já que o propósito é discutir a hemostasia num contexto cardiológico. No início do estudo da agregação plaquetária, vários autores mencionavam o fato de que a agregação plaquetária era um teste que se usava apenas para diagnóstico das patologias que dizem respeito especificamente aos defeitos de qualidade da plaqueta. Entre estas estavam a Síndrome de Bernard Soulier, a Doença de Glazman, a Doença de V. Willebrand e outras patologias raras. Há bem pouco tempo, os estudos americanos de pacientes em uso de aspirina e outros antiagregantes fizeram com que perguntássemos sobre a validade do estudo da agregação plaquetária nestes pacientes, pelo menos uma vez por ano. A idéia é que se usamos ferro oral, dosamos o seu nível no sangue. Se usamos warfarina, também dosamos seu nível. Por que não dosarmos ou pelo menos verificarmos a agregação plaquetária num paciente em uso de antiagregante? O tempo ainda não nos permitiu dizer se este exame deve ou não fazer parte do “estudo da trombose”, até porque uma curva pouco maior do que aquela apresentada como padrão pelo laboratório não permite, pelo menos até agora, estabelecer um valor preditivo. Acredito que o tempo deverá dizer se retrospectivamente este dado de laboratório teve valor. Voltando então às substâncias liberadas, veremos que no final as plaquetas estabelecem condições para que seja cumprida uma das etapas da coagulação. De forma quase interativa, a estimulação das plaquetas permite que seja desencadeado o processo final da

hemostasia, a ativação dos fatores da coagulação. Chegamos, assim, de forma esquemática à “Cascata da Coagulação”.

## FATORES DA COAGULAÇÃO

Durante muito tempo, estivemos acostumados a pensar nas chamadas Vias Extrínseca e Via Intrínseca. Cada uma delas com um determinado grupo de “fatores” da coagulação. Não há dúvida de que estes fatores representam bem o nosso sistema. Apenas atualmente, talvez mais precisamente pelos trabalhos publicados de Chapel Hill, na Carolina do Norte, a noção sobre os fatores de coagulação foi um pouco modificada. O modelo “in vitro”, desenvolvido pelo Dr. Harold Roberts, veio definir que na verdade as vias Intrínseca e Extrínseca poderiam ser “estimuladas de forma conjunta” e que não haveria uma separação tão nítida entre uma e outra. Neste modelo, verificou-se que o F. VII, que teoricamente iniciava a via extrínseca, era, na verdade, o ativador do F. IX e X. Por outro lado a participação do Fibroblasto ou mesmo dos Monócitos são, na nova visão, a base celular para a ativação da cascata de coagulação. O chamado Fator Tissular, que nada mais seria que o próprio endotélio, é hoje, junto com as células, a base fisiopatológica para a ativação. Estes achados vêm demonstrar que a organização e a formação da placa na parede arterial sem dúvida se devem a uma grande participação celular. O fenômeno agudo nada mais é do que um processo que se forma lentamente e que a um dado momento é desencadeado. Por isto mesmo, a evidência de crianças de pouca idade e com formações de placas arteriais tem sentido do ponto de vista anatomopatológico. Algumas explicações ainda estão faltando para que possamos entender todos os caminhos que levam à formação da trombina e finalmente da fibrina. Trabalhos experimentais em animais com deficiência de F. VII mostram que há formação de trombina. É possível então que haja caminhos alternativos, já que neste mesmo modelo experimental o fator Tissular é o ponto de partida para a estimulação do F. VII.



O entendimento da fisiologia da formação do coágulo parece ser simples. Não devemos esquecer da participação dos três sistemas trabalhando quase que a um só tempo, de maneira a formar um coágulo estável num prazo de 4 a 7 minutos o que, na verdade, seria traduzido de forma rudimentar pelo antigo Tempo de Coagulação; falta apenas mencionar que todo este sistema é degradado pela proteólise (ou fibrinólise), que acontece por ativação do sistema do plasminogênio/plasmina. Como em outro capítulo será tratado o tema acerca dos mecanismos de trombólise, nos parece mais sensato deixar que este assunto seja abordado nesta situação.

## TROMBOFILIA

Considerando que a fisiologia foi entendida, resta-nos, agora, analisar fatores que são considerados como predisponentes para a formação do coágulo. Há pelo menos 60 anos, a Sociedade Americana de Cardiologia vem mostrando que a presença de um episódio de trombose tem a ver com várias situações relativas ao estilo de vida dos indivíduos. São inúmeras as tabelas de pontos que foram feitas para que as pessoas se enquadrassem como predisponentes ou de risco moderado, leve e grave. Assim os cardiologistas, muito mais que os médicos em geral, são sabedores deste assunto. Não devemos, portanto, perder tempo nesta exposição. Merece apenas destaque que, a partir de 1965, começaram a ser descritas situações em que indivíduos considerados como “fora de risco” apresentavam trombose e esses locais de trombose eram diferentes dos habitualmente encontrados. Havia também, em alguns casos, a presença de uma história familiar. Surgia então o termo TROMBOFILIA. Na verdade esta terminologia, que teoricamente deveria ser dirigida a qualquer situação, foi ficando cada vez mais atrelada às alterações ligadas a um determinado grupo de patologias, a saber.

- 1 - Deficiência de Anti-Trombina III
- 2 - Deficiência de proteína “S”
- 3 - Deficiência de proteína “C”
- 4 - Resistência a proteína “C” ativada (Leiden)
- 5 - Presença de anticoagulante Lúpico
- 6 - Síndrome anticorpo antifosfolípido

Por definição, trombofilia é a situação em que indivíduos apresentam variáveis que os tornam predisponentes a fenômenos trombóticos. Essas variáveis podem desencadear esses fenômenos através de uma ou mais vias ligadas ao mecanismo normal da coagulação

- a) Através da estimulação direta das plaquetas.
- b) Interferindo na cinética plasmática com alteração

do fluxo normal, permitindo a ativação dos fatores da coagulação.

- c) Por alterações da atividade fibrinolítica normal.
- d) Estimulação direta do endotélio, seja de natureza química, física ou biológica, permitindo a liberação de substâncias estimuladoras da formação de fibrina.
- e) Deficiências congênitas já mencionadas anteriormente.

O professor Raul Altman menciona, em seu livro sobre trombose, que para que uma dessas variáveis seja considerada como fator de risco, a relação causa/efeito deve estar bem esclarecida, evitando-se rotular um paciente como trombofílico desnecessariamente. Quatro variáveis devem ser respeitadas neste aspecto.

- Temporalidade
- Consistência diagnóstica laboratorial
- Relação clínico-diagnóstica
- Resposta terapêutica adequada.

Ainda do ponto de vista fisiopatológico, poderíamos dividir esses estados trombofílicos como venosos e arteriais, sendo o fluxo sangüíneo e as plaquetas os fatores de desencadeamento básico diferencial.

## FATORES HEMOSTÁTICOS

Os estudos que dizem respeito aos níveis de diferentes fatores da coagulação são bastante controversos. Os trabalhos do Northwick Park Heart 1 e o Procam 2 não mostraram os mesmos resultados quanto aos fatores da coagulação analisados. É possível que níveis altos de F.VII durante a gravidez possa estar associado a um maior risco de trombose, pela persistência do aumento do fragmento 1+2 da protrombina. A alteração genética ligada a um determinado fator tem sido considerada como fator de risco. Estudos com portadores de alelo arginina-glutamina do F. VII apresentam um aumento de 25% na concentração deste fator. Análises desses pacientes mostraram que há uma probabilidade 80% maior de acidente fatal isquêmico, quando a comparação é feita com a população geral. São ainda descritos episódios de trombose com aumento dos fatores da coagulação na gravidez, no aumento dos triglicerídios pós-prandiais, no Diabetes Mellitus, no câncer e em doenças do colágeno.

## FIBRINOGENIO

Dados de literatura em estudos realizados com mais de 2000 pacientes desde 1962, acompanhados por

mais de 8 anos, demonstraram uma maior incidência de episódios de trombose em pacientes que apresentavam, de forma crônica, níveis mais altos de fibrinogênio (Procam 2). A grande contestação que se faz a este estudo é que sendo o fibrinogênio uma proteína de fase aguda, muitos pacientes que tiveram valores acima da média apresentavam situações clínicas intercorrentes, que poderiam fazer com que o fibrinogênio estivesse mais alto.

## INIBIDORES ENDÓGENOS

A resistência à proteína "C" ativada parece ser o mais freqüente achado entre as patologias de caráter hereditário implicadas na trombofilia. A primeira descrição data de 1993, sendo responsável por pelo menos 20% de pacientes sem prévia seleção, que apresentaram o primeiro episódio de trombose. Esta incidência chega a 50% nos casos de história familiar e atinge até 60% dos casos em que os estudos de Anti Trombina III, proteína "C", "S" e a pesquisa de anticorpos antifosfolipídios foram negativas. Em mais de 90% dos casos verifica-se um defeito no ponto de mutação em um dos sítios de clivagem da arginina no gene do F. V. Recentemente, foram descritos ainda dois novos sítios de clivagem. Alguns autores têm mostrado resultados bem diferentes na pesquisa destes pontos de mutação. Isto parece mostrar diferenças étnicas bem marcantes entre os grupos estudados. Assim esse achado já não tem tanta influência em certos grupos chineses, em que não houve maior incidência de trombose nas populações estudadas. O risco de trombose venosa está aumentado sete vezes nos heterozigóticos e oitenta vezes nos homozigóticos que apresentam o F. V de Leiden. O risco de doença arterial ainda é discutível, embora um estudo recente tenha mostrado uma maior freqüência de trombose em mulheres fumantes que tinham o F. V de Leiden presente. Como entre as mulheres não fumantes não houve esta diferença estatística, os estudos foram de resultados controversos. A deficiência de proteína "C" foi classificada como do tipo I e II. Na primeira situação os testes funcionais e os antigênicos mostraram baixos valores séricos. No tipo II, os testes funcionais mostraram baixos valores e os testes antigênicos foram normais. Assim, tanto a proteína "S" quanto a proteína "C" exigem estudos não só cronométricos como também antigênicos. A análise da diferença entre a fração livre e a total leva o clínico a conclusões diferentes. Certamente estaremos, em breve, estudando de forma rotineira a estrutura molecular dessas proteínas, facilitando em muito o diagnóstico. O mesmo acontece com relação à proteína "S". Esquemáticamente teremos:

## CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DA DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA "C".

Tipo	Proteína Funcional	Antígeno
I	BAIXO	BAIXO
II	BAIXO	NORMAL

## CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DA DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA "S"

Tipo	Prot. Funcional	Prot. Livre	Prot. Total
I	BAIXO	BAIXO	BAIXO
II(IIb)	BAIXO	NORMAL	NORMAL
III(IIa)	BAIXO	BAIXO	NORMAL

O aparecimento de trombose abaixo dos 45 anos e em locais pouco freqüentes obriga o médico a investigar níveis de AT III, proteína "C", proteína "S", resistência a proteína "C" ativada, pesquisa de anticorpos antifosfolipídios e a presença de anticoagulante Lúpico. As deficiências de proteína "C", "S" e AT III são autossômicas dominantes e têm manifestações clínicas semelhantes. Estudos multicêntricos mostraram que a trombose venosa profunda abaixo dos 40 anos tinha uma relação de 5% a 10% com a deficiência de proteína "S", 7% de proteína "C" e apenas 3% de AT III, sendo a resistência a proteína "C" ativada a mais freqüente. Análises prospectivas chegam a mencionar que esta deficiência deve aparecer numa prevalência de 1/300 na população geral. Os dados clínicos sugerem estes diagnósticos em pacientes sem quadros clínicos e hábitos que possam pensar em uma patologia de base. Chama sempre a atenção o fato de o episódio se apresentar em pessoas fora da faixa etária habitual. Processos fisiopatológicos mais raros também devem ser mencionados: a presença de inibidores da atividade fibrinolítica normal, a presença do fator inibidor do fator tissular e a presença de glicoproteína rica em histidina, que seria ligada ao plasminogênio, impedindo a sua atividade fibrinolítica normal. Os níveis de homocisteína também são hoje considerados como um dos fatores predisponentes. Estudos de trombose realizados em pacientes abaixo dos 20 anos mostraram valores alterados em pelo menos 30% dos pacientes. Do ponto de vista bioquímico, vale lembrar o aumento dos níveis séricos da lipoproteína A como sendo um dos fatores que chega a ter freqüência 5 vezes maior do que na população geral.

## ANTIFOSFOLIPÍDIOS E ANTICOAGULANTE LÚPICO

Na verdade estas duas patologias têm aspectos clínicos muito semelhantes. A primeira descrição da presença do anticorpo anticoagulante lúpico data de 1952 e teve este nome devido à patologia de base. Atualmente sabemos que a presença desta síndrome está descrita em patologias diferentes do Lupus. Trata-se de um anticorpo do tipo IgA, IgG ou IgM que reconhece e bloqueia a atividade de vários tipos de proteínas ligadas a fosfolipídios. A expressão laboratorial pode ser de um anticorpo contra mitocôndrias e células endoteliais. Em algumas situações, o V.D.R.L. pode ser falso positivo (antifosfolipídios). Essas síndromes podem ser primárias ou secundárias ao Lupus e, finalmente, associadas a outras doenças auto-imunes e neoplasias malignas. O quadro clínico de trombose pode ser prevalente em mulheres de meia idade, que podem apresentar história de aborto inexplicável e ainda haver na família história de trombose. Vale apenas ressaltar que a presença da trombose na família é relatada em apenas 25% dos pacientes questionados. Do ponto de vista laboratorial, um exame negativo não afasta o diagnóstico definitivamente. É preciso que o exame seja repetido e, muitas vezes, realizado em tempos diferentes, às vezes com intervalos de até um ano para que o diagnóstico seja definitivo.

## REFERÊNCIAS

1. Aadland E, Odegaard OR, Roseth A, et al: Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 1992; 27: 957-960.
2. Aillaud MF, Pouymayou K, Brunet D, et al: New direct assay of free protein S antigen applied to diagnosis of protein S deficiency. *Thromb Haemost*, 1996; 75: 283-285.
3. Akhtar MS, Blair AJ, King TC, et al: Whole blood screening test for factor V Leiden using a Russell viper venom time-based assay. *Am J Clin Pathol*, 1998; 109: 387-391.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987; 70: 165-172.
5. Dahlback B: Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. *J Intern Med*, 1995; 237: 221-227.

6. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 90: 1004-1008.
7. De Ronde H, Bertina RM: Laboratory diagnosis of APC-resistance: A critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria. *Thromb Haemost*, 1994; 72: 880-886.
8. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H, et al: The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176: 883-886.
9. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med*, 1996; 100: 530-536.
10. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, et al: Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr*, 1996; 128: 319-323.
11. Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977; 74: 5260-4.
12. Broze GJ Jr. Why do hemophiliacs bleed? *Hosp Prac*, 1992; 27: 71.
13. Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol*, 1992; 29: 170.
14. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors Ixa and Xa play distinct roles in tissue factor dependent initiation of coagulation. *Blood*, 1995; 86: 1784.
15. Rapaport SI. Inhibition of factor VIIa-tissue factor induced blood coagulation: with particular emphasis on a factor Xa-dependent inhibitory mechanism. *Blood*, 1989; 73: 359.
16. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Factor VIIa activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of high-dose factor VIIa. *Blood Coag Fibrin*, in press.