

ESTUDO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA E SEUS VALORES DE REFERÊNCIA

[Study of blood coagulation cascade and the reference values]

Maria Marília Leite Carlos^{1,*}, Polyanna Dantas Fernandes de Sousa Freitas²

¹Médica Veterinária, Técnica do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró-RN.

²Médica Veterinária Autônoma.

RESUMO - Um vaso sanguíneo lesado inicia um processo denominado hemostasia. A coagulação envolve uma seqüência de reações interligadas, a cascata de coagulação, dividido na via extrínseca em resposta ao contato do sangue com os tecidos extravasculares e na via intrínseca pelo contato do sangue com uma superfície diferente do endotélio normal e das células sanguíneas. O tempo de protrombina (TP) é o tempo necessário para que ocorra a coagulação, nos fatores envolvidos no sistema extrínseco. O tempo tromboplastina parcial ativado (TTPA) é empregado para verificação do mecanismo intrínseco da coagulação. A avaliação da cascata de coagulação é revisada neste trabalho.

Palavras-Chave: Hemostasia, coagulação, sangue, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado.

ABSTRACT - A harmed blood vessel begins a process denominated hemostasis. The coagulation involves a sequence of interlinked reactions, the coagulation cascade, divided in the extrinsic pathway in response to the blood contact with the extravascular tissues and in the intrinsic pathway for the blood contact with a different surface from the normal endothelium and the blood cells. Prothrombin time (PT) is the time needed to occur the coagulation, in the factors involved in the extrinsic system. Activated partial thromboplastin time (APTT) is used for verification of the coagulation intrinsic mechanism. The evaluation of coagulation cascade is reviewed in this work.

Keywords: Hemostasis, coagulation, blood, prothrombin time, activated partial thromboplastin time.

INTRODUÇÃO

O sangue é um líquido complexo no qual estão suspensos diversos tipos celulares. Constitui o principal sistema de transporte do corpo, de modo, que todas as funções que lhes são atribuídas são inteiramente dependentes da circulação. Portanto, as funções do sangue são estreitamente ligadas às do sistema circulatório, que se encarrega de criar a energia necessária para que o sangue circule e seja, assim, distribuído por todo o organismo (Bozzini, 2004).

O sangue circula no organismo animal no interior de vasos que são canais tubulares de dois tipos: as artérias que levam o sangue arterial, rico em oxigênio, do coração aos tecidos (circulação arterial,

centrífuga), e as veias, que são os vasos que conduzem o sangue, agora chamado venoso (rico em gás carbônico), de volta ao coração. Entre essas duas redes, a arterial e a venosa, estão os capilares, que são vasos de calibre extremamente fino e o local onde ocorre a troca gasosa entre oxigênio e gás carbônico. Nos capilares pulmonares, o sangue venoso perde o gás carbônico e recebe o oxigênio (oxigenação do sangue), transformando-se em arterial, enquanto que nos capilares corporais ocorre o contrário (Garcia-Navarro, 2005).

Por meio da manutenção de uma composição uniforme do sangue, são criadas condições uniformes de trabalho para os processos dentro das células, que são especialmente importantes para as capacidades produtivas dos animais de utilidade

* Autor para correspondência. FACS/UERN, Rua Atirador Miguel Antônio da Silva Neto, s/n, Aoroporto, 59607-360 Mossoró-RN, Brasil. E-mail: mariliacarlos@hotmail.com.

doméstica. Dentre as funções do sangue, podemos destacar: a) função respiratória; b) função de nutrição; c) função de excreção; d) função de defesa; e) função de regulação e equilíbrio hídrico; f) função de regulação do valor do pH; g) função de regulação da pressão osmótica; h) função de transporte hormonal; i) função de distribuição do calor; função da pressão sangüínea (Kolb *et al*, 1984). As células do sangue e compartimentos líquidos do corpo ajudam nessas funções. Os leucócitos participam do processo de defesa imunológica do organismo; os eritrócitos contêm hemoglobina, a qual transporta oxigênio e dióxido de carbono; os constituintes extracelulares incluem a água, eletrólitos, proteínas, glicose, enzimas e hormônios; nesse ambiente, as células funcionam no seu ponto ótimo.

Em geral o movimento do sangue mantém as células suficientemente dispersas no plasma, porém se uma amostra de sangue é mantida em repouso, evitando que coagule mediante a adição de anticoagulante, os elementos celulares se depositam no fundo do recipiente e, assim separa-se o do elemento líquido, que recebe o nome de *plasma* (Bozzini, 2004). Os glóbulos sedimentam em duas camadas facilmente distinguíveis. A camada inferior representa 42 a 47% do volume total do sangue. Tem cor avermelhada e é formada por hemácias. A camada imediatamente superior (1% volume do sangue) tem cor acinzentada, é chamada de creme ou papa leucocitária, pois contém leucócitos. Sobre os leucócitos repousam delgada camada de plaquetas (Junqueira & Carneiro, 1999).

Muitas características atribuídas ao plasma são funções dos seus componentes protéicos, os quais auxiliam na manutenção da pressão osmótica intravascular, no transporte de vários constituintes plasmáticos, no mecanismo de coagulação e na proteção do corpo pelos anticorpos humorais (Banks, 1991).

Se a coagulação do sangue for permitida, o coágulo formado será retraído dentro de certo tempo e desprenderá um líquido denominado soro. A composição do soro é similar ao plasma sangüíneo, com a diferença que não possui fibrinogênio e outros fatores que foram consumidos no processo de coagulação (Bozzini, 2004).

Na quantidade total de sangue no organismo devemos diferenciar entre a quantidade de sangue circulante e a quantidade de sangue armazenada nos órgãos de depósito. O volume sangüíneo total dos animais mamíferos é de aproximadamente 1/13 - 1/14 da massa corporal.

HEMOSTASIA

O aparelho circulatório de mamíferos constitui-se, em sentido geral, de um sistema de tubos fechados, que impede que seu conteúdo, o sangue, escape para banhar diretamente os tecidos. Os fatores vasculares e sangüíneos devem estar em equilíbrio, permitindo que o sangue permaneça líquido no interior dos vasos. O rompimento desse equilíbrio, qualquer que seja a natureza, poderá levar, além de um extravasamento sangüíneo, a uma alteração de fluidez, tornando o sangue um gel, dificultando ou impedindo a circulação no local de sua formação, devido à massa sólida de sangue formada, chamada trombo. A formação do trombo ou a perda do sangue (hemorragia) terão conseqüências variadas, dependendo do local atingido. A intensidade de ambas (hemorragia ou trombose) vai depender da grandeza das alterações e do grau do desequilíbrio atingido (Verrastro, 1999).

A hemostasia normal é o resultado de um conjunto de processos bem regulados que executam duas funções importantes: (1) mantêm o sangue em um estado fluido e livre de coágulos nos vasos normais e (2) estão prontos para induzir o tampão hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular (Cotran, 2000).

Para que se processe uma hemostasia perfeita, é necessário o funcionamento perfeito de três fatores interligados: a integridade dos vasos, a presença de plaquetas em número e estado de funcionamento normal e o mecanismo de coagulação do sangue (Garcia-Navarro, 2005).

COMPONENTES DO PROCESSO HEMOSTÁTICO

As artérias pequenas e as veias possuem fibras musculares lisas em suas paredes cuja contração, em resposta a lesão, determina a vasoconstrição. Os capilares não possuem tais fibras, porém possuem os esfíncteres pré-capilares podem servir para controlar a perda de sangue (Bozzini, 2004). O endotélio tem como função de impedir a coagulação, (1) por servir como barreira mecânica ao tecido conjuntivo subendotelial, que é altamente trombogênico e que contém o fator tecidual, e (2) por produzir vários fatores que (a) inibe a agregação das plaquetas, (b) bloqueiam o sistema da coagulação, e (c) favorecem a dissolução dos coágulos (Jones *et al*, 2000). O coágulo é removido principalmente pela enzima plasmina, formada pela ativação da pro-enzima plasmática plasminogênio pelos ativadores do plasminogênio produzidos pelo endotélio (Carneiro

& Junqueira, 1999).

As células endoteliais modulam vários aspectos, freqüentemente oponentes, da hemostasia normal. Por um lado, normalmente possuem propriedades antiplaquetárias, anticoagulantes ou fibrinolítica; por outro lado após uma lesão ou ativação, são capazes de exercer funções pró-coagulantes. O equilíbrio entre as atividades endoteliais antitrombótica e pró-trombótica determina criticamente se ocorrerá formação, propagação ou dissolução do trombo (Cotran, 2000).

As células endoteliais intactas servem principalmente para inibir a aderência plaquetária e a coagulação sanguínea. A ocorrência de lesão ou ativação das células endoteliais, contudo, resulta em um fenótipo pró-coagulante que amplifica a formação local de coágulo (Cotran, 2000). De fato, o tecido endotelial possui propriedades antitrombóticas, sendo elas antiplaquetárias, anticoagulantes e fibrinolíticas. O endotélio intacto impede que as plaquetas e fatores da coagulação plasmáticos entrem em contato com a matriz extracelular subendotelial altamente trombogênica. Caso se tornem ativadas após uma lesão endotelial focal, as plaquetas são inibidas especificamente da aderência ao endotélio integro circulante pela prostaciclina (PGI₂) endotelial e óxido nítrico. Ambos, mediadores são potentes vasodilatadores e inibidores da agregação plaquetária, sua síntese por células endoteliais é estimulada por uma série de fatores produzidos durante a coagulação. A ação anticoagulante é mediada por moléculas semelhantes a heparina associadas a membrana; e trombomodulina, um receptor específico da trombina. Com relação às propriedades fibrinolíticas, as células endoteliais sintetizam t-PA, promovem atividade fibrinolítica para remover os depósitos de fibrina nas superfícies endoteliais (Cotran, 2000).

Embora as células endoteliais tenham atividades que podem limitar a coagulação sanguínea, elas também podem ser *pró-trombóticas*, afetando as plaquetas, proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico. A lesão endotelial provoca aderência de plaquetas à matriz extracelular subjacente; esta é facilitada pela produção endotelial do fator de von Willebrand (vWF), um co-fator essencial da ligação plaquetária ao colágeno e outras superfícies. As células endoteliais também são induzidas por endotoxinas bacterianas ou por citocinas a sintetizar o fator tecidual, que ativa a cascata extrínseca da coagulação. Através da ligação aos fatores ativados IXa e Xa, as células endoteliais amplificam as atividades catalíticas desses fatores da coagulação (Cotran, 2000).

As plaquetas (também denominadas trombócitos) são corpúsculos anucleados, com a forma de disco, medindo cerca de 2-4µm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliplóides da medula óssea, os megacariócitos. Nos mamíferos, podem ser vistas em esfregaços sanguíneos como fragmentos granulados de coloração azul pálida, normalmente menores que as hemácias. Exercem as funções de manutenção do endotélio vascular e reparo do endotélio lesado, funcionando como parte integrante do processo de coagulação. Promovem a coagulação do sangue, auxiliando na reparação da parede dos vasos sanguíneos e evitando a hemorragia; desta forma, exercem um papel central na hemostasia normal (Junqueira & Carneiro, 1999; Guyton & Hall, 2002; Kerr, 2003).

As plaquetas contêm dois tipos específicos de grânulos. Os grânulos *alfa* expressam a molécula de aderência P-selectina nas suas membranas e contêm fibrinogênio, fibronectina, fator V e vWF, fator plaquetário 4, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformador-β (TGF-β). Os outros grânulos são corpúsculos densos ou grânulos δ, que contêm nucleotídeos de adenina (ADP e trifosfato de adenosina - ATP) cálcio ionizado, histamina, serotonina e epinefrina (Cotran, 2000).

Após uma lesão vascular, as plaquetas encontram constituintes da matriz extracelular, que normalmente estão seqüestrados embaixo do endotélio intacto; estes incluem o colágeno, proteoglicanas, fibronectina e outras glicoproteínas aderentes (Cotran, 2000). A participação das plaquetas na coagulação sanguínea segue: *agregação primária* – descontinuidade do endotélio produzidas por lesão vascular são seguidas pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente, formando o tampão plaquetário; *agregação secundária* – as plaquetas do tampão plaquetário liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária; *coagulação do sangue* – durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das plaquetas promovem a interação seqüencial (em cascata) de cerca de 13 proteínas plasmáticas, formando assim o coágulo sanguíneo, mais consistente que o tampão plaquetário; *retração do coágulo* – o coágulo faz grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, miosina e ATP das plaquetas; *remoção do coágulo* – protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então o coágulo é removido também pelas enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas (Carneiro & Junqueira, 1999).

EVENTOS DA HEMOSTASIA

Eventos fisiológicos ou bioquímicos envolvendo a dinâmica do fluxo sanguíneo, componentes do endotélio vascular, fatores de coagulação, plaquetas e os mecanismos fibrinolíticos interagem para minimizar a perda de sangue e promover a subsequente reparação tecidual (Takahira, 2005). Após o aparecimento de uma solução de continuidade no vaso lesado, há uma constrição vascular, diminuindo o fluxo sanguíneo. Em seguida, ocorre a formação de um tampão plaquetário, que constitui na primeira barreira à saída de sangue dos vasos. Finalmente, há a formação de uma rede de fibrina que aprisiona a massa de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, formando um coágulo, o qual adere às paredes dos vasos e interrompe a hemorragia (Gracia-Narravo, 2005).

A lesão de um vaso sanguíneo desencadeia três importantes mecanismos para controlar a perda de sangue. Inicialmente há a contração do músculo liso da parede do vaso lesionado. Posteriormente, ocorre a aderência das plaquetas circulantes ao sítio da lesão (adesão plaquetária) e posterior adesão de outras plaquetas às já aderidas ao sítio de lesão (agregação plaquetária), fenômenos que dão origem ao tampão plaquetário. Finalmente, a coagulação do sangue, que permite, mediante uma rede de fibrina, a consolidação do tampão plaquetário com formação de tampão hemostático (Bozzini, 2004).

Após a lesão inicial, há um breve período de vasoconstrição arteriolar, atribuível principalmente a mecanismo neurogênicos reflexos e amplificada pela secreção local de fatores como a endotelina (um vasoconstritor potente derivado do endotélio). A lesão endotelial expõe a matriz extracelular subendotelial altamente trombogênica, que promove a aderência e ativação das plaquetas para formar o tampão hemostático; este é o processo de hemostasia primária. O fator tecidual atua juntamente com os fatores plaquetários secretados para ativar a cascata de coagulação, culminando na ativação de trombina. Por sua vez, a trombina converte o fibrinogênio solúvel circulante em fibrina insolúvel, induz recrutamento adicional de plaquetas e liberação de grânulos, o que conhecido como hemostasia secundária. A fibrina polimerizada e os agregados plaquetários formam um tampão permanente sólido a fim de prevenir a continuação da hemorragia (Cotran, 2000).

Constrição vascular

Imediatamente após ruptura de um vaso sanguíneo, o traumatismo da própria parede do vaso provoca a

contração do vaso (Guyton & Hall, 2002). A vasoconstrição resultante da lesão de um vaso sanguíneo permite o controle imediato da hemorragia (Bozzini, 2004).

A vasoconstrição se deve a uma combinação de fatores: espasmo localizado do músculo liso intramural, atividade reflexa envolvendo nervos vasomotores do sistema nervoso simpático e liberação localizada de substâncias vasoconstritoras. Os compostos vasoconstritores são capazes de manter a vasoconstrição por 20-60 minutos depois da injúria. A superfície endotelial lesionada expõe o colágeno subendotelial, enquanto as células lesadas liberam difosfato de adenosina (ADP). Esses mecanismos reduzem a perda de sangue e facilitam a agregação plaquetária na região (Banks, 1991).

Formação do tampão plaquetário

O reparo das lesões vasculares pelas plaquetas baseia-se em várias funções importantes da própria plaqueta (Guyton & Hall, 2002). Normalmente, as plaquetas são ativadas pelo contato com o colágeno subendotelial exposto após a lesão endotelial, desenvolvem pseudópodos que são capazes de aderir a superfície, e entre si, formando pequenos agregados plaquetários (Swenson, 1996).

Uma vez ocorrida a adesão plaquetária, suas proteínas contráteis libera grânulos contendo múltiplos fatores ativos tornam-se viscosas e aderem ao colágeno nos tecidos e ao fator de von Willebrand, que se dissemina por todo plasma (Guyton & Hall, 2002). No processo de agregação ocorre uma reação secretora, na qual as plaquetas secretam alguns dos produtos armazenados nos seus grânulos, que incluem o ADP, serotonina, histamina, fosfolipídios plaquetários (FP3) e enzimas que provocam a formação de tromboxana A no plasma, por sua vez, a tromboxana A e ADP ativam outras plaquetas, fazendo com que ela adiram ao agregado original (Banks, 1991).

Assim, no local de qualquer ruptura de um vaso sanguíneo, a parede vascular ou os tecidos extravasculares lesados induzem a ativação de mais plaquetas, com a consequente formação de um tampão plaquetário (Guyton & Hall, 2002).

Coagulação sanguínea no vaso lesado

O processo da coagulação é iniciado por substâncias ativadoras provenientes da parede vascular traumatizada, das plaquetas e das proteínas sanguíneas que aderem à parede vascular lesada (Guyton & Hall, 2002).

Mecanismos adicionais são requeridos para transformar o tampão plaquetário temporário em uma agregação irreversível, através da interação da metamorfose viscosa das plaquetas e geração de fibrina. Proteínas contráteis e solúveis, actina e miosina, se polimerizam e formam microfilamentos definitivos nas plaquetas (Banks, 1991). Há a conversão de uma proteína solúvel no plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, que por sua vez, forma uma rede de fibras elásticas que consolidam o tampão plaquetário e transforma em tampão hemostático (Bozzini, 2004).

MECANISMO DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA

A coagulação é uma série complexa de interações nas quais o sangue perde suas características de fluido, sendo convertido em massa semi-sólida, formando um coágulo irreversível, pela interação do tecido lesado, plaquetas e fibrina (Banks, 1991). O mecanismo bioquímico da formação do coágulo sangüíneo envolve uma seqüência interações proteína-proteína (Swenson, 1996). Consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio em fibrina, por ação de uma enzima denominada trombina (Bozzini, 2004). É uma série de etapas de ativação, seqüenciais, onde o substrato para cada enzima (ou complexo enzimático) é uma pró-enzima que é ativada para atuar na próxima etapa da reação, seqüência de reações freqüentemente denominada “cascata” (Guyton & Hall, 2002; Kerr, 2003).

Existem dois mecanismos relacionados intimamente que, quando estimulados, podem gerar fibrina. O *mecanismo intrínseco* refere-se a seqüência de reações enzimáticas que se inicia quando o sangue entra em contato com a superfície lesada. O *mecanismo extrínseco* refere-se à seqüência de reações que ocorrem quando a lesão de um vaso sangüíneo resultando na liberação de extratos teciduais. (Swenson, 1996). Estas duas vias convergem para a ativação do fator X na *via comum*, o que leva, à formação de fibrina (Banks, 1991).

FATORES DE COAGULAÇÃO

A coagulação sangüínea é o resultado final de uma série de reações entre várias proteínas plasmáticas, que recebem o nome de *fatores de coagulação* (Bozzini, 2004). Estes são designados, em sua maioria, por algarismos romanos. 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 seqüência das reações (Bozzini, 2004).

Tanto na via extrínseca quanto na via intrínseca os fatores de coagulação desempenham papéis importantes. A maioria consiste em formas inativas de enzimas proteolíticas, e quando ativadas provocam reações sucessivas, em cascata, do processo de coagulação (Guyton & Hall, 2002).

Os fatores da coagulação podem ser agrupadas da seguinte maneira: a) fatores que se modificam durante a coagulação (fatores I, V, VIII e XIII); b) fatores do grupo da protrombina (fatores II, VII, IX e X); c) fatores do grupo de contato (fatores XI e XII) (Guyton & Hall, 2002).

Via extrínseca

A via extrínseca é o meio pelo qual a substância ativadora da protrombina é gerada em resposta ao contato do sangue com os tecidos extravasculares (Banks, 1991). Ocorre quando a ativação do fator VII, pelo fator tecidual, produz a ativação do fator X (Bozzini, 2004). O tecido traumatizado libera um complexo de vários fatores, denominado fator tecidual ou tromboplastina tecidual (Guyton & Hall, 2002). O fator III, o cálcio e fator VII formam um complexo que age enzimaticamente na presença de fosfolipídios para converter o fator X para fator Xa (Banks, 1991).

Via intrínseca

A via intrínseca inicia-se pelo contato do sangue com uma superfície diferente do endotélio normal e das células sangüíneas (Bozzini, 2004). A seqüência de reações enzimáticas produz o coágulo sangüíneo nas diferentes etapas: (a) fase de contato; (b) a ativação do fator X; (c) a formação de trombina; (d) a formação de fibrina insolúvel (Swenson, 1996).

A fase de contato envolve quatro proteínas: fator XII, pré-caliceína, fator XI e cininogênio de alto peso molecular (CAPM). Na presença de CAPM, o fator XI adere à superfície exposta e é ativado pelo fator XIIa ligado à superfície (Swenson, 1996). As perturbações do sangue fazem com que o fator XII converta-se em uma enzima proteolítica (fator XIIa). A caliceína e o cininogênio de alto peso podem modular a ativação do fator XII. Esta lesão resulta na liberação de fosfolipídios plaquetários ou fator 3 plaquetário (FP3) (Banks, 1991).

O fator XII ativado atua enzimaticamente sobre o fator XI para ativá-lo, constituindo a segunda etapa da via intrínseca. O fator XI atua sobre o fator IX ativando enzimaticamente. Por sua vez, o fator IXa,

ao atuar com o fator VIIIa, fosfolipídios plaquetários e com o FP3, ativa o fator X (Guyton & Hall, 2002).

Via comum

A via comum se inicia com ativação do fator X, pela combinação de várias substâncias, fator III, cálcio, fator VII e fosfolipídios teciduais na via extrínseca e, da mesma forma, o FP3, fator IX e o fator VII na via intrínseca (Banks, 1991).

O fator X ativado combina-se com os fosfolipídios teciduais ou com fosfolipídios liberados pelas plaquetas, bem como fator V para formar o complexo denominado ativador de protrombina (Guyton & Hall, 2002). A substância ativadora de protrombina inicia a ativação do fator II (protrombina) em fator IIa (trombina), onde a principal ação da trombina é a conversão do fibrinogênio (fator I) em monômeros de fibrina, que são interligados pelo fator XIII ativado, formando polímeros insolúveis de fibrina (Banks, 1991). A transformação ou “estabilização” da fibrina solúvel em um coágulo de fibrina insolúvel é catalisada pelo fator XIII, na presença de cálcio, onde o fator XIII normalmente circula no plasma sob a forma de proenzima inativa e é convertido em sua forma ativa pela trombina (Swenson, 1996).

DISSOLUÇÃO DO COÁGULO SANGÜÍNEO

Tão importante quanto a formação do coágulo de fibrina, que bloqueia a perda de sangue e repara a parede vascular lesada, é a remoção do coágulo sangüíneo, para que prossiga a circulação sangüínea normal. A remoção do coágulo depende de dois processos, a retração do coágulo e a degradação da fibrina insolúvel (fibrinólise). Esses processos dependem da interação entre as plaquetas e as proteínas plasmáticas (Swenson, 1996).

Recebe o nome de fibrinólise o processo de dissolução do coágulo de fibrina. A fibrinólise se produz pela digestão da fibrina por uma enzima proteolítica, a plasmina, que circula no plasma na sua forma inativa, o plasminogênio. A regulação da fibrinólise se produz por liberação de um ativador tecidual, depuração hepática do ativador de plasminogênio, ativação do plasminogênio, inibição da ativação do plasminogênio e ação da antiplasmina (Bozzini, 2004).

A via fibrinolítica pode ser dividida em duas fases: a geração de plasmina, a partir da proenzima inativa plasminogênio, e a ação proteolítica da plasmina sobre a fibrina. O mecanismo intrínseco inicia-se

pela formação de calicreína ligado ao endotélio lesado, convertendo plasminogênio em plasmina (Swenson, 1996). Os ativadores extrínsecos encontram-se amplamente distribuídos em todos os tecidos do organismo e são sintetizados pelo endotélio vascular, liberados na circulação através de estímulos, como as endotoxinas bacterianas e o fator de necrose tecidual (Bozzini, 2004). Quando a fibrina é degradada em fragmentos menores, os restos de plaquetas e outros materiais celulares são liberados na malha de fibrina e removidos pelo sistema retículo endotelial. (Swenson, 1996).

TESTES LABORATORIAIS DA HEMOSTASIA

O ideal para avaliação da hemostasia em animais de grande porte consiste em plaquetometria, fibrinogênio plasmático, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio séricos (PDFs) (Swenson, 1996).

O sangue coagula em 4-8 min quando colocado em tubo de ensaio. A coagulação é evitada se for adicionado um agente quelante, EDTA ou citrato (Majerus, 2003). A adição de vários agentes ao plasma recalcificado fornece considerável informação sobre o mecanismo de coagulação (Bozzini, 2004).

Tempo de Protrombina (TP)

TP fornece indicação sobre a quantidade total de protrombina presente no sangue (Guyton & Hall, 2002). Este teste é usado para identificar as anormalidades dos fatores envolvidos no sistema no sistema extrínseco, a saber, protrombina e fatores V, VII e X. Os testes de rotina laboratoriais, que determinam as concentrações de fibrinogênio no plasma, envolve a adição de trombina ao plasma para medição da velocidade com que a fibrina é formada (Swenson, 1996).

Após recalcificação, o tempo de coagulação é reduzido, onde, com acréscimo de tromboplastina (um extrato salino que contém fator tecidual e fosfolipídios) é possível determinar o TP (Majerus, 2003).

Tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPA)

O teste mais comumente empregado para verificação do mecanismo intrínseco da coagulação é o tempo tromboplastina parcial ativado (TTPA) (Swenson, 1996). Após adição de cálcio, fosfolipídios de carga

negativa e de uma substância particulada, como caulim (silicato de alumínio), ocorre a ativação dos fatores XII e XI por essas substâncias, sendo possível determinar o TTPA (Majerus, 2003). Esse teste é utilizado para o diagnóstico de anomalias dos fatores da coagulação XII, XI, IX, VIII, X, protrombina e fibrinogênio.

REFERÊNCIAS

- Banks W.J. 1991. *Histologia Veterinária Aplicada*, 2 ed. Manole, São Paulo.
- Bozzini C.E. & Molinas F. 2004. Hemostasia. In: Houssay A.B., Cirgolani H.E. *Fisiologia Humana de Houssay*, 7 ed. Artmed, Porto Alegre.
- Contran R.S. & Mitchel R.N. 2000. Distúrbios hemodinâmicos, trombose e choque. In: Cotran R.S., Kumar V. & Collins T. *Robbins: Patologia Estrutural e Funcional*, 6 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Cunningham J.G. 1999. *Tratado de Fisiologia Veterinária*, 2 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Garcia-Navarro C.E.K. 2005. *Manual de Hematologia Veterinária*, 2 ed. Varela, São Paulo.
- Guyton A.C. & Hall J.E. 2002. *Tratado de Fisiologia Médica*, 10 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. 2000. *Patologia Veterinária*, 6 ed. Manole, São Paulo.
- Junqueira L.C. & Carneiro J. 1999. *Histologia Básica*, 9 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Kerr M.G. 2003. *Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária: bioquímica clínica e hematologia*, 2 ed. Roca, São Paulo.
- Kolb E., Gurtler H., Ketz H.A., Schroder L., Seidel H. 1984. *Fisiologia Veterinária*, 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Majerus P.W., Tollefsen D.M. 2003. Anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: Hardman J.G., Limbird L.E. & Gilman A.G. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*, 10 ed. McGraw Hill, Rio de Janeiro.
- Swenson M.J. 1996. Circulação sanguínea e sistema cardiovascular. In: Swenson M.J. & Reece W.O. *Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos*, 11 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Takahira R.K. 2006. Hemostasia veterinária. Botucatu: UNESP, 2005. Disponível em: <http://www.fmvz.unesp.br/Eventos/Especializacao/disciplinas/laboratorioclinico/hemostasia_introducao.pdf> Acesso em: 18 jul 2006.
- Verrastro T. 1999. Hemostasia. In: Aires M.M. *Fisiologia*, 2 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.