

Artigo / Article

Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral

Deep venous thrombosis: prevalence of Protein S deficiency and the interference of oral anticoagulation

José Maria Pereira de Godoy¹
Miriam Aparecida Linares²
Tais Elizabete Rodrigues²
Ronaldo Nardão Mendes²
Domingo Marcolino Braile³

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência da deficiência da proteína S em pacientes com trombose venosa profunda e a interferência do anticoagulante oral durante a investigação. Foram avaliados aleatoriamente 87 pacientes, sendo 47 do sexo feminino e 40 do sexo masculino, com idades entre 17 e 56 anos e média de 36,3 anos, que apresentaram trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores. O diagnóstico da TVP foi feito com dúplex e confirmado pela flebografia nos casos de dúvidas. A mensuração da proteína S foi realizada pelo método coagulométrico, avaliando atividade biológica. Os exames foram colhidos um mês após a remoção da anticoagulação oral em todos os pacientes. Em trinta deles foram colhidos também durante a anticoagulação. Em 6,9% dos pacientes foi confirmada, em duas medições, a deficiência da proteína S. Na avaliação durante a anticoagulação, os trinta pacientes apresentaram redução dos níveis dessa proteína. Concluímos que a deficiência da proteína S em nosso estudo foi semelhante ao observado na literatura, sendo que a sua investigação mais confiável deve ser realizada após a suspensão do anticoagulante oral. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(4):219-222.

Palavras-chave: Deficiência da proteína S; trombose venosa profunda.

Introdução

A proteína S é um importante anticoagulante natural, sintetizado pelos hepatócitos e megacariócitos, vitamina K dependente, servindo como

co-fator para inativação tanto do fator V plasmático quanto plaquetário e do fator VIII.¹

A incidência da deficiência da proteína S em pacientes com trombose venosa profunda (TVP) e idade inferior a 45 anos gira em torno de 10%.² A

¹ Professor adjunto do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP – Famerp.

² Residente do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP – Famerp.

³ Livre-Docente do Depto de Cardiologia e Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP – Famerp.

Correspondência para: Prof. Dr. José Maria Pereira de Godoy
Rua Floriano Peixoto, 2950.
15020-010 – São José do Rio Preto - SP – Brasil
E-mail: godoyjmpriopreto.com.br

incidência anual de tromboembolismo venoso descrita em dois estudos foi de 1,65% e 3,5% respectivamente, em pacientes com idades acima de 15 anos.^{3,4} Outros relatam uma prevalência entre 1,5 e 13,2.¹ Em torno de 30% dos casos de tromboembolismo relacionam-se com a imobilização, cirurgia ou trauma, enquanto outros 30% ocorrem com o uso de contraceptivos orais, gravidez ou período pós-parto, uma vez que os benefícios da profilaxia nesses períodos de exposição são relatados.³

Relata-se que os níveis das proteínas C e S caem cerca de 40% a 60% abaixo do normal dentro de 48 horas, após o início do tratamento com warfarina; entretanto, eles aumentam para 70% do normal depois de aproximadamente duas semanas de tratamento.¹ Demonstrou-se também que, na anticoagulação crônica, os níveis variaram modestamente, ficando em torno de 71% para o grupo de tratamento contra 82% do controle.⁵ Contudo, outros estudos observaram redução significativa quando avaliada a atividade funcional.^{6,7}

A proteína S, semelhante ao que ocorre com a proteína C, diminui nas condições em que há ativação significativa do sistema procoagulante, como é o caso da coagulação intravascular disseminada.¹ Ela pode estar diminuída no diabetes melítus tipo I e aumentada no tipo II, sendo que o aumento no tipo II correlaciona-se com o aumento do colesterol.⁸ As concentrações da proteína S têm sido determinadas nos pacientes com síndrome nefrótica, uma condição clínica associada à trombose e tromboembolia.^{9,10} Entretanto, os resultados são discrepantes e vários estudos demonstram o aumento dos níveis da proteína S na síndrome nefrótica.¹ O diagnóstico laboratorial da deficiência da proteína S é estabelecido por determinação da concentração do antígeno (total e livre) e/ou da atividade e pela expressão fenotípica. O tipo I é a forma mais encontrada e caracterizada pela diminuição, principalmente quantitativa, dos níveis dos antígenos total e livre, simultaneamente. O tipo II é caracterizado pela diminuição específica na atividade funcional, com níveis normais de antígenos total e livre da proteína S. O tipo III é caracterizado pelo aumento da proteína S complexada C4b-BP, com redução nos níveis, e, na atividade da proteína S livre, com valores normais de antígenos total.^{1,11}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência da deficiência da proteína S em pacien-

tes com trombose venosa profunda de membros inferiores e a interferência da anticoagulação oral.

Casuística e Método

Foram avaliados aleatoriamente 87 pacientes que apresentaram trombose venosa profunda em membros inferiores, sendo 47 (54%) do sexo feminino e 40 (46%) do sexo masculino, com idades entre 17 e 56 anos e média de 36,3 anos. O critério de inclusão foi a presença do quadro trombótico confirmado pelo dúplex e pela flebografia nos casos de dúvidas. O critério de exclusão foi a presença de fatores que pudessem levar a uma deficiência adquirida dessa proteína, como na coagulação intravascular disseminada, diabetes tipo I e síndrome nefrótica. A investigação da deficiência da proteína S foi por método coagulométrico, avaliando-se a atividade biológica um mês após suspender o anticoagulante oral em todos os pacientes. Em trinta pacientes, tal investigação ocorreu também depois de 15 e 30 dias após o início da anticoagulação oral, com objetivo de avaliar a interferência da proteína S no resultado dos exames.

Resultados

A Tabela 1 mostra os resultados da avaliação laboratorial que mensurou os níveis de atividade. Os valores de referência variam entre 70% e 140%. Em 6,9% dos 87 pacientes foi detectada a deficiência da proteína S.

Tabela 1
Atividade plasmática da proteína S

Avaliação laboratorial	Pacientes	Porcentagem
Níveis atividade < 70%	6	6,9%
Níveis atividade >70%	81	93,1%

A interferência da anticoagulação oral ocorreu em todos os pacientes, reduzindo os valores dos níveis dessa proteína. Entretanto, após a suspensão do anticoagulante oral, ocorreu a normalização.

Discussão

A prevalência da deficiência da proteína S em pacientes com trombose venosa profunda observada no presente estudo foi semelhante aos da literatura.¹

A investigação laboratorial citada na literatura deixa dúvidas quanto à interferência dos anticoagulantes orais, já que um dos estudos relata que, após 15 dias, os níveis devem estar acima de 60%; entretanto, esses dados não foram confirmados nesse experimento, uma vez que os níveis caíram, na maioria dos trinta pacientes avaliados, para 10% a 20%, subindo para 30% a 40% durante o tratamento.¹ Após a suspensão do anticoagulante oral, os níveis normalizaram-se para valores acima de 120%.

No presente estudo, durante a investigação dessa proteína, confirmaram-se os achados de alguns relatos,^{6,7} que demonstram a interferência significativa da warfarina nos níveis dessa proteína, contrariando outro estudo que demonstrou discreta alteração.⁵ Estes resultados recomendam que a sua avaliação seja realizada após a interrupção do anticoagulante oral, principalmente quando se avalia a atividade biológica.

A deficiência da proteína S tem sido associada em pacientes com tromboflebite superficial de repetição, úlcera de perna, doença de Mondor e com os anticorpos anticardiolipina.¹²⁻¹⁴

No tratamento da deficiência da proteína S, a heparina é usada na fase aguda da trombose, enquanto na manutenção ela pode ser mantida ou optar pela warfarina a longo prazo. Entretanto, os cuidados relacionados com as complicações warfarínicas nesses pacientes devem ser analisados. É importante a investigação dos familiares para que se possam detectar os indivíduos em risco e, posteriormente, orientá-los sobre os perigos que poderão enfrentar, principalmente quando forem expostos a outros fatores de risco para trombose, como, por exemplo, a realização de uma cirurgia.

A anticoagulação por tempo indeterminado não é de consenso, porém deve ser avaliada e definida em cada caso de acordo com as circunstâncias em que se encontra cada paciente e em cada fase de sua vida.

Conclusões

Conclui-se que a prevalência da deficiência da proteína S em uma amostra de população brasileira é semelhante à observada na literatura.

A anticoagulação oral pode interferir nos resultados da avaliação plasmática dessa proteína, sendo recomendada a sua investigação após a suspensão da anticoagulação oral.

Abstract

The primary objective of this study was to evaluate the prevalence of Protein S deficiency in patients suffering from deep venous thrombosis. As a secondary objective the interference of oral anticoagulation during treatment was studied. Forty-seven female and 40 male patients with ages ranging from 17 to 56 and a mean age of 36.6 years, who presented with deep venous thrombosis of the lower limbs, were studied. Diagnosis of deep venous thrombosis was made using a duplex doppler scan and in cases of doubt the results were confirmed by phlebology. Measurement of the protein S concentrations was performed by the coagulometric method, that is, by evaluating the biological activity. The blood samples were collected one month after the suspension of oral anticoagulation treatment in all patients. In thirty patients blood samples were also taken during anticoagulation treatment. A total of 6.9% of the patients were confirmed, with two consecutive measurements, as having protein S deficiency. The evaluations of the 30 patients during treatment all demonstrated a reduction in the concentrations of this protein. We concluded that the prevalence of protein S deficiency in our study was similar to the prevalence observed in other publications. We also saw that the most reliable time to investigate protein S levels is after the suspension of oral anticoagulant treatment. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(4):219-222.

Key words: Protein S deficiency; Deep venous thrombosis.

Referências Bibliográficas

1. Bick RL, Kaplan H. Syndrome of thrombosis and hypercoagulability. Medical Clinics of North America 1998;82(3):409-459.
2. Gladson KH, Griffin JH, Hach V: The incidence of protein C and protein S deficiency in 139 young thrombotic patients. Thromb Haemost 1988;59:18.
3. Simioni P, Sanson B-J, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Büller HR, Cate JW, Girolami A, Prins MH. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Throm Haemost 1999;81:198-202.
4. Pabinger I, Heisteringer M, Eichinger S, Wittmann E, Lechner K. The risk of thromboembolism in asymptomatic patient with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. Thromb Haemost 1994;71:441-445.

5. Han P, Pradham M. A simple functional protein S assay using PROTC. Clin Lab Haematol 1990;12:201-208.
6. Van de Waart P, Preissner KT, Bechtold JR, Muller-Berghaus G. A functional test for protein S activity in plasma. Thromb Res 1987;48:427-437.
7. Kobayashi I, Amemiya N, Endo T, Okuyama K, Tamura K, Kume S. Functional activity of protein S determined with use of protein C activated by venom activator. Clin Chem 1989;35:1.644-1.648.
8. Schwarz HP, Schernathaner G, Griffin JH: Decreased plasma levels of protein S in well-controlled type I diabetes mellitus. Thromb Haemost 1987;57:240.
9. Rostoker C, Gouaulty-Heimann M, Levent M: High level of protein C and S in nephrotic syndrome. Nephron 1987; 46:220.
10. Godoy JMP, Godoy MF, Ricci O, Ruiz MA. Hipercoagulabilidade e trombose. Rev Bras Hematol Hemoter 1999;21(3):127-134.
11. Resende SM, Lane DA, Zoler B, Mille-Baker B, Laffan M, Dahlback B, Simmonds RE. Genetic and phenotypic variability between families with hereditary protein S deficiency. Thromb Haemost 2002;87:258-65.
12. Godoy JMP, Braile DM, Ruiz MA. Anticardiolipin antibodies and protein S deficiency: Two case reports. Phlebology. In prelo 2002.
13. Godoy JMP, Braile DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. In prelo 2002
14. Godoy JMP, Godoy MF, Batigalia F, Braile DM The association of Mondor's disease with protein S deficiency: case report and review of literature. J Thromb Thrombolysis 2002 Jun;13(3):187-9.

Avaliação:

Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 15/04/2003

Aceito após modificações: 07/11/2003