

Resistência à Proteína C Ativada e Doença Arterial Isquêmica em Jovem

Resistance to activated protein C and ischemic arterial disease in a young man

Igor Alexandre Côrtes de Menezes¹, Rafael Fernandes Romani¹, Yuki Schneider Aoki¹, João Caetano Abdo¹, Mauricio Carvalho^{1,2}

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná¹; Pontifícia Universidade Católica do Paraná², Curitiba, PR, Brasil.

A avaliação da resistência à ação da proteína C ativada (rPCA), causada por mutação no fator V (fator V de Leiden), é fator de risco importante para tromboembolia venosa, cujo papel como geradora de obstruções arteriais *in situ* é um tema ainda controverso. O caso clínico de um jovem com história de coronariopatia, múltiplas lesões cerebrovasculares e doença arterial periférica é relatado. A investigação diagnóstica apontou a rPCA como possível etiologia.

The assessment of activated protein C resistance (APCR) caused by mutations in factor V (factor V Leiden) is an important risk factor for venous thromboembolism, of which role as the originator of arterial obstructions in situ is still a controversial subject. The clinical case of a young patient with history of coronariopathy, multiple cerebrovascular lesions and peripheral artery disease is reported. The diagnostic investigation showed APCR as the possible etiology.

Introdução

Trombofilias podem ser conceituadas como defeitos da hemostasia, herdados ou adquiridos, que ocasionam hipercoagulabilidade. Dentre os mais citados, destacam-se o anticorpo anticardiolipina, o anticoagulante lúpico, as deficiências de proteínas C e S, o fator V de Leiden (FVL) e a mutação G20210A do gene da protrombina.

O FVL provém da mutação do fator V, que leva à resistência à ação da proteína C ativada (rPCA) e à conseqüente maior formação de trombina¹. É considerado uma das anormalidades mais comuns do sistema de coagulação, com prevalência de 3%-5% na população caucasiana². Sua detecção é obtida idealmente por reação em cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo de restrição. Pode também ser avaliado por método coagulométrico, mais disponível clinicamente e com excelente sensibilidade e especificidade, quando comparado à técnica de PCR³.

Diversos estudos comprovaram a associação da rPCA com o embolismo venoso. Entretanto, sua relação com eventos arteriais isquêmicos ainda é bastante controversa, apesar de muitos pesquisadores se debruçarem sobre o tema há mais de 10 anos¹.

O objetivo do presente estudo é relatar o caso clínico de um paciente com eventos arteriais isquêmicos múltiplos

(coronariopatia, doença cerebrovascular e doença arterial periférica), sem fatores de risco tradicionais e com rPCA.

Relato do caso

Vigilante de 38 anos, casado, pardo, natural de Iguatu, município do Ceará, e procedente de Curitiba, Paraná, subitamente apresentou, em 1999, aos 29 anos de idade, dificuldade de fala, queda para o lado esquerdo do corpo, tonturas e desorientação. Foi tratado como portador de acidente vasculoencefálico criptogênico, com recuperação neurológica total. Em 2005, realizou tomografia de crânio que revelou áreas hipodensas em cerebelo, lobo occipital, cápsula interna e região talâmica (Figura 1).

O paciente permaneceu assintomático até abril de 2007, quando apresentou dor torácica retroesternal intensa e queimação. Foi realizada cinecoronariografia, que demonstrou lesão crítica no primeiro ramo diagonal da artéria descendente anterior, sendo submetido à colocação de *stent*. Em novembro de 2007, o paciente fez ecocardiografia transesofágica, que revelou prolapso de valva mitral e tricúspide com refluxo mínimo, ventrículo esquerdo com relaxamento, dimensão interna, contratilidade segmentar e global normais. Um teste perfusional ecocardiográfico com microbolhas foi realizado. Na preparação do contraste, juntou-se 9 ml de água destilada a 1 ml de ar ambiente em uma seringa, cujo conteúdo, após ser agitado, foi injetado no acesso venoso. O teste foi considerado negativo, já que não houve o aparecimento de microbolhas dentro de três ciclos cardíacos no interior do átrio direito ou esquerdo após a injeção.

Em agosto de 2008, foi detectada uma assimetria de pulsos em membros superiores e inferiores, sendo o paciente, então, internado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Relatava hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia diagnosticadas há 4 meses, controladas com captopril e sinvastatina, respectivamente. O paciente usava também AAS e propranolol.

Palavras-chave

Trombofilia, fator V, coagulação sanguínea, resistência a proteína C, arteriopatas oclusivas.

Correspondência: Mauricio Carvalho •

Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro, 181 - Departamento de Clínica Médica - 10º andar - 80060-900 - Curitiba - Paraná - Brasil.
E-mail: carvalho@mais.sul.com.br
Artigo recebido em 17/03/09; revisado recebido em 16/06/09; aceito em 17/07/09.

Relato de Caso

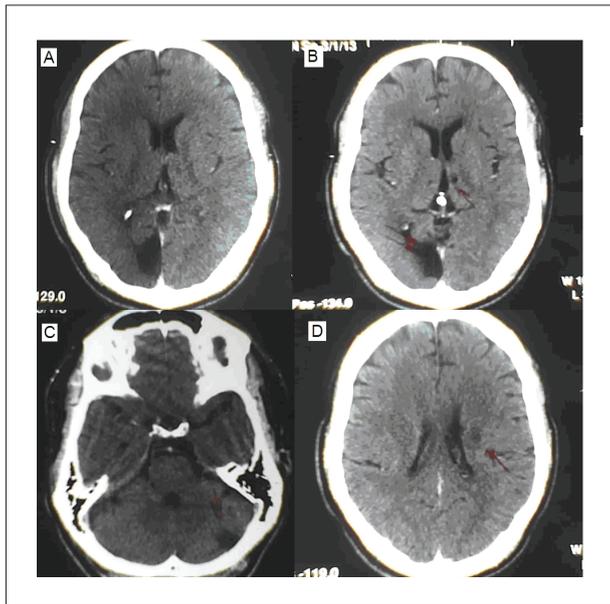


Fig. 1 - TAC de crânio demonstrando lesões isquêmicas (A) em região occipital direita; (B) occipital direita e talâmica esquerda; (C) cerebelar esquerda e (D) em região de cápsula interna esquerda.

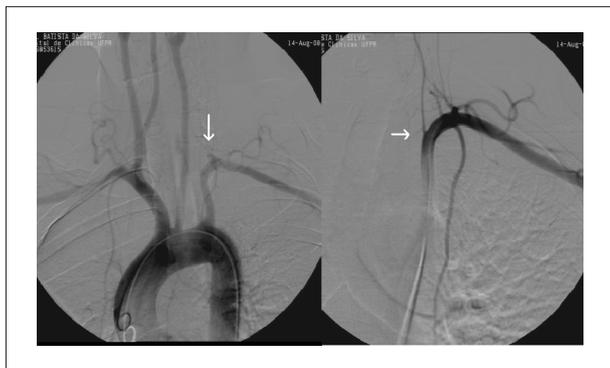


Fig. 2 - Arteriografia de aorta e vasos da base. As setas indicam estenose crítica da artéria vertebral esquerda.

O homem negava ter casos semelhantes ou outras doenças familiares, tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Apresentava-se em bom estado geral, com IMC de 24, pressão arterial de 110/60 mmHg e frequência cardíaca de 72 bpm. O exame do precórdio foi normal. Havia diminuição da amplitude do pulso braquial e ausência de pulso radial e pedioso à esquerda. O enchimento capilar estava lentificado em mão e pé esquerdos. O exame neurológico demonstrava alterações campimétricas nasais do olho direito e temporais do olho esquerdo.

Hemograma, dosagem de eletrólitos, creatinina e enzimas hepáticas foram realizados, apresentando-se dentro da normalidade. O colesterol total, HDL, LDL e os triglicéridos foram, respectivamente, de 143, 38, 83 e 109 mg/dL. Durante a internação, foi realizada arteriografia cerebral e detectou-se estenose crítica de artéria vertebral esquerda (Figura 2). O US vascular mostrou discreto hipofluxo em artérias subclávia, braquial e ulnar à esquerda e ausência de fluxo em terços

médio e distal de artérias radial e tibial anterior esquerdas, sugestivos de oclusão.

Pesquisa de anticoagulante lúpico, antitrombina III, anticardiolipina, crioglobulinas, dosagem de fibrinogênio, proteína C, proteína S, homocisteína e teste de falcização foram solicitadas, apresentando resultados negativos ou normais, sem exceção. A pesquisa de rPCA foi realizada com teste de ensaio funcional coagulométrico (Coatest APC Resistance, Diapharma, E.U.A.), com diluição em plasma deficiente em FV, e foi considerado positivo. O resultado observado foi maior do que 120 segundos.

O paciente recebeu alta hospitalar com anticoagulação a longo prazo com varfarina.

Discussão

A presença do FVL e consequente rPCA aumenta muito o risco de eventos trombóticos venosos. Tal impacto foi, primeiramente, demonstrado no *Leiden Thrombophilia Study*, que revelou risco quase 7 vezes maior de trombose venosa. A confirmação veio em outro estudo prospectivo, com 14.916 pacientes, que apurou risco relativo de 2,7 para trombozes venosas¹.

Como em outras trombofilias, a rPCA desencadeia quadros veno-obstrutivos em concomitância a cenários clínicos, tais como pós-operatório, trauma, gravidez/puerpério ou queimaduras^{1,2}. O tabagismo e os anticoncepcionais orais também têm se mostrado fatores coadjuvantes importantes. Nenhum fator ou cenário clínico desencadeante foi identificado no caso do paciente aqui relatado.

Após a publicação de dois casos de IAM em pacientes jovens, homocigóticos para o FVL, e outros casos relacionados à doença cerebrovascular¹, diversos investigadores sugeriram a associação com eventos trombóticos arteriais.

Um estudo experimental demonstrou que animais homocigóticos e heterocigóticos para o FVL apresentavam aumento significativo de trombose carotídea após injúria físico-química⁴. Gluek e cols.⁵, em estudo caso-controle, sugeriram associação entre trombofilia e eventos tromboembólicos arteriais, com maior prevalência nos homens. Van de Water e cols.⁶ encontraram maior prevalência de FVL em pacientes infartados, com menos de 50 anos de idade e com coronárias normais ou próximas do normal, quando comparados a pacientes que apresentavam estenose grave de coronárias.

É sugerido ainda que a rPCA, concomitante a situações como hiper-homocisteinemia⁷ ou diabetes⁸, pode ser fator de risco para isquemia cerebral¹. Além disso, já foram relatados casos de doença arterial periférica isquêmica em pacientes com FVL.

Entretanto, grandes estudos, como o *Copenhagen City Heart Study*¹, não evidenciaram associação entre rPCA e IAM ou doença cerebrovascular. Da mesma maneira, Ercan e cols.⁹ não encontraram relação entre IAM e FVL, ao avaliar uma população com maior prevalência de fatores de risco clássicos para aterosclerose. Por fim, um recente estudo prospectivo, que acompanhou 542 pacientes durante 11 anos, demonstrou não haver relação entre a presença do FVL e o aumento no risco de eventos cardiovasculares recorrentes após IAM¹⁰.

A ausência de dados definitivos da associação FVL-rPCA, como etiologia de doença arterial isquêmica *in situ*, prejudica o desenvolvimento de estudos sobre o curso natural da doença e a busca por tratamentos efetivos. Em relação a tromboes venosas, existe benefício comprovado da anticoagulação com cumarínicos, com aproximadamente 90% de redução de risco¹¹. O tratamento de pacientes assintomáticos geralmente não é indicado.

No caso relatado, optou-se por anticoagulação a longo prazo com varfarina. Contudo, ressalta-se a importância da individualização terapêutica, avaliando-se os benefícios e os conhecidos riscos da anticoagulação oral.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 895-903.
2. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369: 64-7.
3. van Oerle R, van Pampus L, Tans G, Rosing J, Hamulyák K. The clinical application of a new specific functional assay to detect the factor V (Leiden) mutation associated with activated protein C resistance. *Am J Clin Pathol.* 1997; 107: 521-6.
4. Eitzman DT, Westrick RJ, Shen Y, Bodary PF, Gu S, Manning SL, et al. Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2005; 111: 1822-5.
5. Glueck CJ, Munjal J, Aregawi D, Agloria M, Winiarska M, Khalil Q, et al. Thrombophilia-hypofibrinolysis and atherothrombotic cardiovascular disease <or>=age 45years. *Transl Res.* 2007; 150: 93-100.
6. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 717-22.
7. Page C, Rubin LE, Gusberg RJ, Dardik A. Arterial thrombosis associated with heterozygous factor V Leiden disorder, hyperhomocysteinemia, and peripheral arterial disease: importance of synergistic factors. *J Vasc Surg.* 2005; 42: 1014-8.
8. Haller MJ, Valladares A, Rosenbloom AL. Arterial thrombosis resulting in amputation in a child with poorly controlled type 1 diabetes and heterozygous Factor V Leiden mutation. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7: 229-31.
9. Ercan B, Tamer L, Sucu N, Pekdemir H, Camsari A, Atik U. Factor V Leiden and prothrombin G20210A gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Yonsei Med J.* 2008; 49: 237-43.
10. Van der Krabben MD, Rosendaal FR, Van der Bom JG, Doggen CJ. Polymorphisms in coagulation factors and the risk of recurrent cardiovascular events in men after a first myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 720-5.
11. Payne JR, Coull B. Antithrombotic therapy for stroke in young adults. *J Thromb Thrombolysis.* 2005; 20: 127-32.