

ABORDAGEM GENÉTICA NA TROMBOFILIA

FREITAS, Rafaela de Oliveira ¹

1 Discente do curso de Fisioterapia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT)

MORBIO, Ana Paula ²

2 Docente do curso de Fisioterapia da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT)

RESUMO

A trombofilia é decorrente da existência de alterações da hemostasia, que de terminam a predisposição á trombose. As alterações podem ser congênitas que são as alterações genéticas e herdadas pelos membros da família, ou por adquiridas que alteram o equilíbrio da hemostasia.

O tratamento tem como objetivo prevenir a ocorrência de embolia pulmonar e aliviar a estase venosa, o que é alcançado por vários métodos. A medida terapêutica mais conhecida é a posição de Tremdelemburg que em geral, promove a diminuição do volume do membro em três ou quatro dias, através da estimulação da circulação colateral ou da própria fibrinólise espontânea, que ocorre em até 30% dos casos nas primeiras horas.

São utilizados medicamentos como analgésicos e antiinflamatórios, porém, na maioria dos casos, não há necessidade de seu uso, pois a heparina, principal droga utilizada para o tratamento, tem potente efeito antiinflamatório. Tão logo se obtenha o alívio da dor e do edema, inicia-se a mobilização do paciente, estimulando intensamente a marcha, pois a contração ativa da musculatura da panturrilha é o principal mecanismo promotor do retorno venoso.

O objetivo desse trabalho foi analisar a abordagem genética em pacientes com trombofilia

Palavras chaves: trombofilia, tratamento, abordagem genética

ABSTRACT

Thrombophilia is due to the existence of changes in hemostasis, which end of the predisposition to thrombosis. Changes that may be congenital and genetic changes are inherited by family members, or acquired by altering the balance of hemostasis.

Treatment aims to prevent the occurrence of pulmonary embolism and relieve venous stasis, which is achieved by various methods. The therapeutic measure is the best known position Tremdelemburg that in general, promotes a reduction in limb volume in three or four days, through the stimulation of collateral circulation or the actual spontaneous fibrinolysis, which occurs in up to 30% of cases in the early hours .

They are used as painkillers and anti-inflammatory drugs, but in most cases, there is no need to use as heparin, the main drug used to treat, has potent anti-inflammatory effect. As soon as they get relief from pain and swelling, it begins to move the patient strongly encouraging the march, as the active contraction of the calf muscle is the main mechanism promoting venous return.

The aim of this study was to analyze the genetic approach in patients with thrombophilia.

Key words: thrombophilia, treatment, genetic approach

Introdução

O termo trombofilia refere-se á predisposição aumentada para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, pode ocorrer por diferentes fatores de risco, que

estão envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos que resultam em trombose, tanto arterial quanto venosa (GARCIA, 2005).

São doenças de diagnóstico fundamentalmente laboratorial, para as quais deve existir um limiar baixo, já que as conseqüências clínicas em certos órgãos (cérebro, pulmões, coração) podem ser catastróficas e letais. Embora sejam doenças hereditárias, transmitidas de geração em geração, isso não significa que sejam detectadas após o nascimento ou durante a infância (MARTINHO, 2000).

A expressão do gene anormal é incompleta, em muitos indivíduos com a anomalia genética não apresentam expressão fenotípica. Nos outros, o risco aumentado de trombooses apenas se torna evidente na idade adulta, após os 40-50 anos de idade. Isto se deve à incompleta penetração do gene e à existência, certamente, de outros fatores mal conhecidos ou desconhecidos que influenciam e modulam a expressão de um gene (FRANCO, 2001).

Característica

O portador dessa doença pode apresentar uma das seguintes características: episódios recorrentes de tromboembolismo venoso; história familiar de tromboembolismo venoso; perda fetal recorrente; trombose em local pouco comum; pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia); necrose de pele induzida pelo uso de drogas com ação antivitamina K; púrpura neonatal fulminante e resistência à terapia com heparina (LORENZI, 2006).

A manifestação clínicas da trombofilia pode variar desde aumentos discretos ou moderados da tendência à trombose venosa até as formas progressivas e de difícil tratamento do evento vaso-oclusivo. Livro 1

Esses estados pró-trombóticos podem ser hereditários, adquiridos ou mistos, quando resultam de interações de fatores ambientais (uso de estrógenos, obesidade) como fatores genéticos predisponentes (LORENZI, 2006).

Etiologia e Incidência

Essa doença acomete cerca de 1/1000 indivíduos por ano, nos Estados Unidos, por 50000 óbitos/ano. As apresentações clínicas usuais incluem a trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores e embolia pulmonar (EP), embora mais raramente o episódio trombótico possa ocorrer em outros sítios (veias retinianas, mesentéricas, de membros superiores, cerebrais, e tromboflebitides superficiais de repetição) (GARCIA, 2005).

Até o início dos anos 90, a busca por alterações herdadas da coagulação esteve limitada à análise fenotípica de proteínas envolvidas no controle da coagulação sanguínea. Estas alterações foram encontradas em apenas pequena proporção de pacientes com trombofilia, variando de 15 a 30% dos pacientes (LOURENÇO, 2003).

Em 1993, Dalblack observou uma família em que o defeito fundamental consistia na falta de prolongamento do TTPA do plasma ao qual se adicionava proteína C ativada. O autor chamou esta situação de resistência à Proteína C. Essa mutação foi denominada de fator V de Leiden ou FV. A molécula anormal do fator V ativo torna-se parcialmente resistente à degradação proteolítica pela proteína C ativada (PCa), resultando na persistência da atividade pró-coagulante do fator V. Reconhece-se o FV em mais de 90% dos casos de resistência à proteína C ativada. A prevalência dessa mutação é tão alta quanto 4% da população de indivíduos normais, mas chega a ser de 20% entre pacientes com trombose venosa (GRACIA, 2001).

Mais tarde, em 1996, Poort e colaboradores reconheceram um novo mecanismo de hipercoagulabilidade relacionado a uma mutação no gene da protrombina. Nessa mutação há a mudança da G para A na posição 20.210 (20.210G/A) na extremidade 3' não traduzida do gene da protrombina. Fenotipicamente caracteriza-se por aumento a protrombina plasmática. A prevalência da mutação do gene da Protrombina 20.210 G/A em heterozigose varia de 5 a 19% entre pacientes com trombose venosa (LOURENÇO, 2003).

Patogenia

A trombofilia é decorrente da existência de alterações da hemostasia, que de terminam a predisposição á trombose. As alterações podem ser congênitas que são as alterações genéticas e herdadas pelos membros da família, ou por adquiridas que alteram o equilíbrio da hemostasia (LORENÇO, 2003).

As alterações congênitas da hemostasia que determinam a trombofilia incluem a deficiência de antitrombina III (ATIII), de proteína C, de proteína S, a resistência à proteína C ativada causada pela presença de uma molécula anormal do fator V, o chamado fator V Leiden, alguns tipos de desfibrinogenemia, a deficiência de plasminogênio e uma mutação do gene da protrombina. As alterações adquiridas responsáveis por trombofilia são: presença de anticorpo anti - fosfolípide, neoplasia, ciclo gravídico-puerperal, síndrome nefrótico, período peri-operatório, hemoglobonúria paroxística noturna, síndromes mieloproliferativas (ROSENDAAL, 1999).

Tratamento

O tratamento tem como objetivo prevenir a ocorrência de embolia pulmonar e aliviar a estase venosa, o que é alcançado por vários métodos. A medida terapêutica mais conhecida é a posição de Tremdelemburg que em geral, promove a diminuição do volume do membro em três ou quatro dias, através da estimulação da circulação colateral ou da própria fibrinólise espontânea, que ocorre em até 30% dos casos nas primeiras horas (AUN, 2001).

São utilizados medicamentos como analgésicos e antiinflamatórios, porém, na maioria dos casos, não há necessidade de seu uso, pois a heparina, principal droga utilizada para o tratamento, tem potente efeito antiinflamatório. Tão logo se obtenha o alívio da dor e do edema, inicia-se a mobilização do paciente, estimulando intensamente a marcha, pois a contração ativa da musculatura da panturrilha é o principal mecanismo promotor do retorno venoso. Durante a marcha, deve fazer uso de meias elásticas, mantendo seu uso enquanto houver estase venosa. Paralelamente a tais medidas, são administrados anticoagulantes,

com o objetivo de impedir a progressão do trombo, diminuir o risco da embolia pulmonar e melhorar o quadro clínico (GARCIA, 2001).

Os anticoagulantes são mais utilizados: as heparinas e os anticoagulantes orais. Estes medicamentos têm a ação imediata após a administração, baseada na inibição da trombina e do fator X ativado, catalizando a reação dos mesmos com a antitrombina III (AT-III), enquanto que os anticoagulantes orais têm suas ações mais lentas, inibindo a síntese dos fatores vitamina K dependentes e são pequenas doses que podem inibir os estágios iniciais da coagulação, mas grandes concentrações são necessárias para inibir a ação pró-coagulante da trombina ligada à superfície do trombo, a qual é resistente a inibição pelo complexo heparina-antitrombina III (LORENÇO, 2003).

A administração de Heparina deve ser iniciada precocemente, sob a forma não fracionada (administração endovenosa contínua) ou fracionada (administração subcutânea). O seu uso pode apresentar como complicações, além das hemorragias, a indução à trombocitopenia (podendo aparecer do 4º ao 15º dia do tratamento), cujas conseqüências podem ser catastróficas, levando ao óbito se não diagnosticada precocemente (GARCIA, 2001).

Já os anticoagulantes Orais (Antivitamina K), interferem na produção dos fatores vitamina K dependentes, agindo como antagonistas competitivos da vitamina K, (fatores II, VII, IX e X). Os dicumarínicos não agem sobre os fatores já circulantes e sim, sobre aqueles que estão sendo sintetizados no fígado. Por esse motivo, o tempo para que se inicie a ação do anticoagulante oral corresponde à meia-vida dos fatores que são: fator VII: 6 horas, fator IX: 24 horas, fator X: 36 horas e fator II: 60 horas (AUN, 2001).

Fator Genético

Os genótipos trombofílicos comumente encontrados nas diferentes populações (heterozigoto, para fator V de Leiden e heterozigoto para a protrombina), que aproximadamente 2% a 15% dos caucasianos carregam uma mutação em um único nucleotídeo no gene de fator V (FRANCO, 2001).

Os fatores decorrentes da genética são comuns por mutação no gene de fator V (mutação G1691A; mutação no gene da protrombina (variante G20210A) 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (mutação homozigótica C677T), aumento dos níveis do fator VII, IX, XI ou fibrinogênio (FRANCO, 2001)

Os fatores, mas raro são pelo defeito na antitrombina III, deficiências da proteína C e deficiência da proteína S, e os muitos raros são pelo defeito na fibrinólise e homocistinúria homozigótica (deficiência na cistationa β -sintetase) (LORENZI, 2006).

Referência Bibliográfica

- AUN, Ricardo; Revista Brasil de Medicina, Tratamento Clinico na Trombofilia, 2001
GARCIA, Andrea. A; Revista Associação Medica Brasil, 2003.
LOURENÇO, Dayse. M; Trombofilia, 2003.
MARTINHO, Ciro; Medicina Genética e Biologia Molecular, 2000.
FRANCO, Rendrik, F; Trombofilia Hereditária, 2001.
LORENZI, Therezinha,F; Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica, 2006.
GARCIA, Andre A; Hematologia – Fundamentos e Pratico, 2005.