DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA C

Gabriel Gurgel Lago
Clara e Silva Modesto
Gabriel Teixeira Cardoso

Discentes – Universidade José do Rosário Velano, Alfenas, MG.

Palavras-chave: Proteína C; Trombofilia; Trombose.

DOI: 10.59290/978-65-6029-240-6.2

INTRODUÇÃO

A deficiência de proteína C é uma condição de origem hereditária ou adquirida, que pode ser assintomática ou associar-se a quadros potencialmente graves, como a púrpura fulminante neonatal e o tromboembolismo (DINARVAND, 2019). Esse zimogênio é dependente da vitamina K e desempenha um papel fundamental na cascata de coagulação (DINARVAND, 2019). Sua deficiência resulta em uma condição pró-trombótica, uma vez que compromete o equilíbrio entre os sistemas anticoagulante e pró-coagulante do paciente (ZHANG, 2024).

As condições adquiridas geralmente se devem à doença hepática ou ao uso de antagonistas da vitamina K. Já as formas hereditárias são decorrentes de mutações no gene *PROC*, localizado no cromossomo 2q14.3, sendo conhecidas mais de 500 mutações nesse gene (ZHANG, 2024). As formas heterozigóticas são mais frequentes, visto que as homozigóticas são excepcionalmente raras devido a mortes fetais e neonatais, o que impede o diagnóstico da síndrome e resulta em uma incidência estimada entre 1 em 500.000 a 1 em 750.000 nascidos vivos (DINARVAND, 2019).

Na sua forma ativada (APC), a proteína C também exerce funções citoprotetoras em estados inflamatórios e de sepse (GUPTA, 2023).

FIOPATOLOGIA

A proteína C é produzida no fígado, e sua ativação ocorre por meio da interação entre a trombina e a trombomodulina. A forma ativa da proteína C (APC) tem sua ação potencializada pelo fator V, pela proteína S e por lipídios como o HDL e fosfolipídios (Manco-Johnson, 2008). A APC atua inibindo a ativação dos fatores V e VIII, que são essenciais para ativar o fator X, responsável pela conversão da protrombina em trombina (Zhang, 2024). Além disso, ao inativar os fatores V e VIII, a atividade do inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) é reduzida, o que favorece a fibrinólise (DINARVAND, 2019).

Os níveis de proteína C demoram mais tempo para atingir valores normais em comparação com outras proteínas da cascata de coagulação. Um recém-nascido a termo e sem comorbidades possui uma concentração plasmática de aproximadamente 40 UI/dL, e esses níveis permanecem baixos até a puberdade, quando se aproximam dos valores de adultos

(65–130 UI/dL). Em recém-nascidos prematuros com complicações, os níveis podem ser inferiores a 10 UI/dL. Durante quadros de sepse, há redução na síntese da proteína devido à ação de citocinas como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral, além de aumento na produção de substâncias pró-trombóticas (MANCO-JOHNSON, 2008).

SINAIS E SINTOMAS

A deficiência de proteína C pode se mostrar de diferentes formas, desde quadros sem sintomas até eventos trombóticos graves, dependendo se a condição é heterozigótica ou homozigótica. Pessoas heterozigotas normalmente permanecem assintomáticos até a ocorrência de um evento trombótico, muitas vezes gatilhado por fatores de risco extras, como falta de movimento (imobilização), cirurgias, usos de anticoncepcionais orais ou gestação (DINARVAND, 2019.; ZHANG, 2024).

Os sinais típicos mais comuns são coagulação no sangue nas veias profundas (TVP) e embolia pulmonar (EP), especialmente em jovens e sem comorbilidades aparentes. Outras manifestações podem incluir tromboses recorrentes, trombose nas veias do cérebro e eventos trombóticos em locais incomuns, como veias hepáticas ou mesentéricas (KHOR, 2010). Nos casos homozigóticos a apresentação é muito séria normalmente aparece nas primeiras dias da vida. A púrpura fulminante neonatal é a forma típica, notada por coágulos espalhados, necrose cutânea progressiva e coagulação intravascular disseminada (CID), muitas vezes com progressão rápida e perigo alto de morte (GUPTA, 2023; MANCO-JOHNSON, 2008). Em crianças que ficam vivas, podem ocorrer sequelas como necrose tecidual extensa, amputações e complicações neurológicas permanentes.

Além das formas adquiridas da deficiência, frequentemente associadas à sepse, hepatopatias ou uso de antagonistas da vitamina K, essas condições também podem levar à quadros de trombose venosa ou disseminação intravascular, especialmente em contextos clínicos graves (DINARVAND , 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da deficiência de proteína C é realizado por meio de exames laboratoriais com amostras de plasma coletadas em citrato de sódio (3,2%), sendo os principais os ensaios de atividade e de antígeno. O método mais confiável é o ensaio de atividade da proteína C, que pode ser baseado em coágulo ou cromogênico (DINARVAND, 2019).

No ensaio baseado em coágulo, o plasma é pré-diluído para eliminar interferências, utilizando-se o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), tempo de protrombina ou tempo de veneno da víbora de Russel, que ativa a proteína C por meio de reagentes com veneno de cobra (MANCO-JOHNSON, 2008).

O ensaio cromogênico detecta, por espectrofotometria, compostos liberados pela clivagem da proteína C ativada em um substrato sintético (KHOR, 2010). Também são utilizados métodos como ensaios de imunoadsorção enzimática (ELISA) e testes quantitativos, embora estes últimos não avaliem a função da proteína e, portanto, não sejam indicados como triagem para deficiências do tipo II (DONARVAND, 2019).

Como as causas adquiridas são mais comuns que as hereditárias, é fundamental excluir fatores secundários (KHOR, 2010), especialmente deficiências transitórias como as induzidas por anticoagulantes orais (MANCO-JOHNSON, 2008). A confirmação do caráter

hereditário requer repetição dos testes fora de eventos agudos e sem anticoagulação, bem como testagem de familiares de primeiro grau (KHOR, 2010).

TRATAMENTO

O tratamento é indicado principalmente nos casos graves da doença e baseia-se na reposição da proteína C e no uso de anticoagulantes orais. A reposição deve ser feita preferencialmente com concentrados purificados, como Ceprotin® ou Protexel®, embora o plasma fresco congelado também possa ser utilizado. Em casos graves de deficiência homozigótica, o transplante hepático é a única terapia curativa (DINARVAND, 2019). Contudo, como em qualquer terapia de reposição, há risco de reações alérgicas e desenvolvimento de aloanticorpos (MANCO-JOHNSON, 2008).

Os anticoagulantes orais, especialmente os antagonistas da vitamina K, permanecem a principal escolha terapêutica para profilaxia secundária em pacientes com trombofilia hereditária (ZHANG, 2024). A decisão sobre a anticoagulação em indivíduos heterozigotos depende do histórico clínico, principalmente da frequência e gravidade dos eventos trombóticos. Nos pacientes heterozigotos assintomáticos, não se recomenda reposição ou anticoagulação prolongada, considerando os riscos de sangramentos (DINARVAND, 2019).

CONCLUSÃO

A deficiência de proteína C é uma condição trombofílica relevante, capaz de provocar desde quadros assintomáticos até tromboses graves e fatais. O diagnóstico precoce e a adequada estratificação do risco são essenciais para guiar a terapia, especialmente em casos homozigóticos ou com histórico familiar de trombose. Para os heterozigotos, a abordagem deve ser individualizada, com base no risco trombótico e histórico clínico.

REFERÊNCIA

GOLDENBERG, N. A.; MANCO, J. M. J. Protein C deficiency. Haemophilia. v. 14, n. 6, p. 1214-21, 2008.

ZHANG, N.; SUN, D. K.; TIAN, X. *et al*. Protein C deficiency with venous and arterial thromboembolic events. World Journal of Clinical Cases. v. 12, n. 12, p. 2000-2003, 2024.

GUPTA, A.; PATIBANDLA, S. Protein C Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan, 2025.

DINARVAND, P.; MOSER, K.A. Protein C Deficiency. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 143, n. 10, p. 1281-1285, 2019.

KHOR B.; VAN, C. E. M. Laboratory tests for protein C deficiency. American Journal of Hematology. V. 85, n. 6, p. 440–442, 2010.

MANCO-OHNSON, M. J.; ABSHIRE, T. C.; JACOBSON, L. J. *et al*. Severe protein C deficiency: diagnosis and management. Blood. 2008; v. 112, n. 1, p. 11–18.