DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA S

Clara e Silva Modesto
Eduardo Augusto Lasmar Corrêa

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

Palavras-chave: Proteína S; Trombofilia; Trombose.

DOI: 10.59290/978-65-6029-240-6.1

INTRODUÇÃO

A proteína S é uma glicoproteína **vitamina K-dependente**, sintetizada pelos hepatócitos e megacariócitos, e possui função anticoagulante, sendo necessária para a inativação dos fatores VIII e V plasmáticos (GODOY, 2003), e para a regulação negativa da geração de trombina (KATE, 2008). Dessa forma, a deficiência dessa glicoproteína ocasiona uma desordem no equilíbrio homeostático entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, deslocando-o em favor de efeitos trombóticos (KATE, 2008).

A deficiência da proteína S é classificada em três tipos, sendo os tipos I e III defeitos quantitativos, e o tipo II, um defeito qualitativo. Sua etiologia pode ser hereditária ou adquirida, já que diversos medicamentos, como antagonistas da vitamina K e contraceptivos orais, e distúrbios, entre eles doenças hepáticas, síndromes nefríticas e infecções crônicas, podem corroborar a diminuição dessa glicoproteína (KATE, 2008).

FISIOPATOLOGIA

Na deficiência de proteína S, o suporte à atividade da proteína C ativada (APC) é comprometido, uma vez que a proteína S atua como cofator essencial no controle da coagulação (Manco-Johnson, 2008). Essa deficiência prejudica a inativação eficiente dos fatores Va e VIIIa, favorecendo um estado de hipercoagulabilidade, já que há um aumento da geração de trombina e um estado pró-trombótico sustentado.

Adicionalmente, a persistência dos fatores Va e VIIIa mantém ativa a via do inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI), reduzindo a degradação da fibrina e contribuindo para a estabilidade dos trombos formados. Dessa forma, a deficiência de proteína S constitui uma causa relevante de trombofilia hereditária, estando especialmente associada à ocorrência de eventos tromboembólicos venosos (DINARVAND, 2019).

SINAIS E SINTOMAS

A manifestação clínica do quadro é variável de paciente para paciente, mas, dentre os principais achados clínicos, destacam-se: flebite superficial, tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda (ESMON, 1992). A incidência de eventos trombóticos em jo-

vens está muito relacionada à deficiência dessa proteína. Dessa forma, em eventos de trombose venosa profunda em pacientes com menos de 45 anos, essa condição deve ser avaliada (GODOY, 2003).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico correto da deficiência de proteína S é raro e de grande dificuldade (Kate, 2008). Entretanto, é realizado laboratorialmente por meio da determinação da concentração do antígeno (total e livre), bem como da atividade funcional e da expressão fenotípica (GODOY, 2003). A dosagem da proteína S total inclui tanto a fração livre quanto a fração ligada à proteína C4b-BP, sendo que apenas a fração livre é funcionalmente ativa como cofator da proteína C ativada (APC) (REZENDE, *et al*., 2014). Por isso, a medição da proteína S livre é mais sensível para o diagnóstico. Já o teste de atividade funcional avalia a capacidade da proteína S de atuar como cofator da APC na inativação dos fatores Va e VIIIa, sendo útil para detectar formas qualitativas de deficiência (DINARVAND, 2019).

É importante destacar que níveis de proteína S podem estar reduzidos em situações adquiridas, como gestação, uso de anticoncepcionais orais, doenças hepáticas ou tratamento com antagonistas da vitamina K, o que pode levar a falsos diagnósticos (TEN & VAN, 2008). Nesses casos, a repetição dos testes após a suspensão dos fatores interferentes, além da investigação familiar, é recomendada para confirmação do diagnóstico hereditário (MAKRIS *et al*., 2000).

TRATAMENTO

Nos casos de pacientes portadores da deficiência da proteína S, o tratamento para trombose se diferencia dos outros pacientes apenas na duração do tratamento anticoagulante: em pacientes com essa trombofilia, deve-se administrar heparina por, no mínimo, 5 dias, a fim de prevenir necrose tecidual, acometimento que pode ocorrer no início do tratamento com warfarina. Além disso, nos pacientes com essa deficiência, o tratamento com warfarina deve ser mantido por pelo menos 2 anos; em alguns casos, deve ser mantido *ad eternum*, o que o diferencia dos pacientes não trombofílicos, tendo estes o tratamento descontinuado, normalmente, em 3 a 6 meses (KATE, 2008).

Pacientes com deficiência na proteína S também recebem cuidados especiais em situações de risco: cirurgias, pós-trauma, situações que demandam imobilização e viagens de avião que duram mais de 4 horas, gestação e puerpério. Nessas situações, a terapia profilática para trombos deve ser instituída, com um cuidado especial na gravidez, uma vez que é contraindicada antes do primeiro trimestre (KATE, 2008).

CONCLUSÃO

A proteína S tem importante papel na cascata de coagulação e sua deficiência está relacionada a eventos trombóticos. Sua deficiência deve ser sempre considerada em eventos trombóticos que envolvam indivíduos jovens, além daqueles casos em que não há fator de risco claro envolvido no processo. O defeito na produção da proteína S não é apenas de causa genética, podendo também ser adquirida. Assim, caso confirmada a deficiência, o médico deve buscar a etiologia do paciente, para melhor conduzir o caso.

REFERÊNCIA

ESMON, C. T. Protein S and protein C: Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. Trends in cardiovascular medicine, v. 2, n. 6, p. 214-219, 1992.

DINARVAND, P.; DAVATGARAN. T. Y. Protein C and protein S deficiencies: epidemiology, pathophysiology, and laboratory diagnosis. In: Transfusion Medicine Reviews, v. 33, n. 1, p. 13–21, 2019.

GODOY, J. M. P. *et al*. Deficiência de proteína S: aspectos clínicos e laboratoriais. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 25, n. 2, p. 89–93, 2003.

MAKRIS, M.; PRESTON, F. E.; ROSENDAAL, F. R. *et al*. Laboratory diagnosis of protein S deficiency: the problem, the methods and the solution. Blood Coagulation & Fibrinolysis, v. 11, n. 1, p. 43–47, 2000.

REZENDE, S. M.; MONTALVÃO, S. A. Trombofilias hereditárias e adquiridas. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 60, n. 1, p. 59–67, 2014.

TEM, K. M. K.; VAN, D. M. J. Protein S deficiency: a clinical perspective. Haemophilia, v. 14, n. 6, p. 1222–1228, 2008.

NIXON, R. R. *et al*. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. The Journal of clinical investigation, v. 74, n. 6, p. 2082-2088, 1984.

DE FRUTOS, P. G. *et al*. Molecular basis of protein S deficiency. Thrombosis and haemostasis, v. 98, n. 09, p. 543-556, 2007.