

# O PAPEL DA PROTEÍNA C NA REGULAÇÃO DA HEMOSTASIA

Ândreo Borsatto

## RESUMO

A proteína C é um anticoagulante natural importante na regulação da hemostasia e coagulação. É uma glicoproteína de síntese hepática, proteína K dependente que pode inibir a coagulação do sangue. A proteína C é regulada por uma série de reações conhecida como a via da proteína C. Ativada pelo complexo trombina – trombomodulina, na presença do cofator proteína S, a proteína C ativada tem a função de regular a formação de trombina e conseqüentemente a prevenção de uma trombose. Sua importância é observada pelas manifestações trombóticas em pacientes com deficiência congênita de proteína C. Sua detecção consiste em testes imunológicos e funcionais e o tratamento baseia-se na utilização de concentrados de proteína C, warfarin ou plasma fresco congelado.

Palavras-chave: Proteína C. Trombina. Trombose.

## INTRODUÇÃO

Hemostasia é o processo pelo qual o organismo procura interromper fisiologicamente uma hemorragia. É resultante do equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes, no qual estão envolvidos inúmeros componentes: vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação e fibrinólise e os anticoagulantes naturais<sup>9</sup>.

A proteína C pertence ao grupo dos agentes anticoagulantes sendo denominada proteína reguladora da coagulação, juntamente com a proteína S<sup>7</sup>. A proteína C é uma glicoproteína de síntese hepática, pertencente ao grupo das

proteínas K dependentes. Tem como principal função regular a formação de trombina e conseqüentemente a prevenção de uma trombose<sup>7, 10</sup>.

A proteína C é um anticoagulante de ocorrência natural que mantém a fluidez do sangue e limita a formação de coágulos nos locais de lesão vascular<sup>6</sup>. Ela é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina formado na superfície da célula endotelial. A atividade catalítica da proteína C ativada leva à um quadro de inativação dos fatores V e VIII do sistema de coagulação<sup>4, 5, 8</sup>.

A importância do papel do sistema regulador da proteína C é atestada pelas manifestações trombóticas observadas em pacientes com deficiência congênita de proteína C ou de proteína S ou ainda em indivíduos portadores da mutação no fator V de Leiden que se torna resistente à ação desta proteína. A deficiência de proteína C ativada altera o delicado equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes gerando um ambiente pró-trombótico<sup>4, 7</sup>.

No mundo, a deficiência de proteína C a nível plasmático é evidenciada em 1-200 para 1-500 pessoas na população em geral. Mais de 100 mutações foram descritas no gene da proteína C, sendo todas associadas a episódios de trombose e classificadas em mutações tipo I e II<sup>4, 2</sup>.

A finalidade do presente trabalho é uma revisão atualizada da importância da proteína C no sistema de hemostasia e coagulação do sangue, relatando o mecanismo da via da proteína C, deficiência hereditária e adquirida desta proteína, diagnóstico laboratorial e tratamento.

## **A VIA DA PROTEÍNA C**

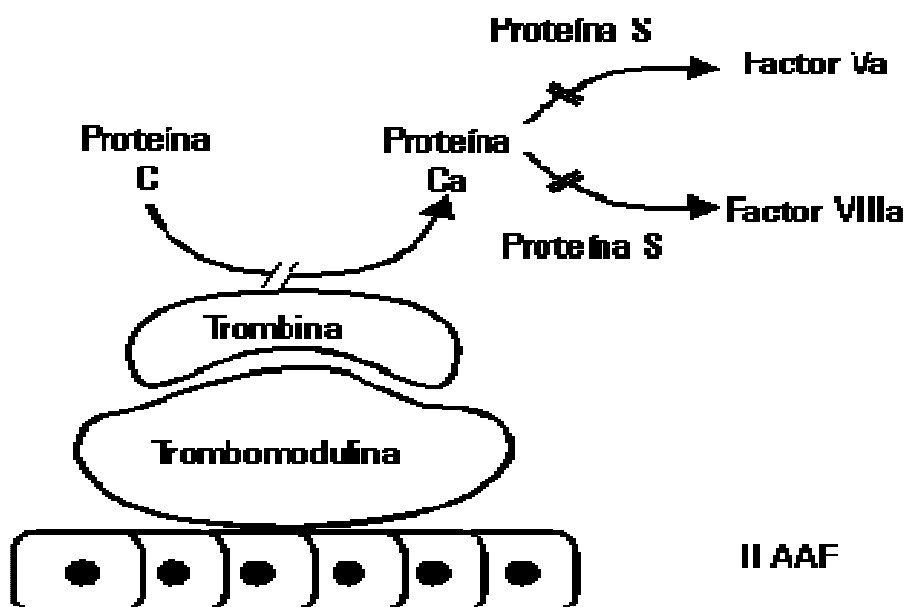
### **FISIOPATOLOGIA**

A proteína C é uma glicoproteína sintetizada no fígado com peso molecular de 62 kD. Sintetizada a partir do gene localizado no cromossomo 2q 14-21, com 9 exons e 8 introns, tem meia-vida de 6 a 10 horas e circula no sangue na forma de proenzima numa concentração de 4 mg/ml. Pertencente ao grupo das proteínas K

dependentes, a proteína C possui propriedade anticoagulante, regulando a formação de trombina e conseqüentemente a prevenção de uma trombose <sup>4, 7, 11</sup>.

A ativação da cascata da coagulação do sangue resulta na formação da trombina. A trombina funciona como um pró-coagulante pela catalisação da conversão do fibrinogênio em fibrina. A trombina também estimula o sistema da proteína C pela ligação com uma proteína de superfície da membrana das células endoteliais, a trombomodulina. O complexo trombina-trombomodulina converte a proteína C em proteína C ativada. A ativação da proteína C compreende uma clivagem entre os aminoácidos isoleucina 170 e arginina 167, pela trombina, e é dependente de cálcio <sup>6, 10</sup>.

A proteína C ativada é reforçada pela utilização da proteína S como cofator, (3, 7) formando um complexo que rapidamente inativa o fator V e o fator VIII que são necessários para a ativação do fator X, evitando assim mais geração de trombina e conseqüentemente um excesso de coagulação <sup>5, 7, 1</sup>. A inativação dos fatores V e VIII ativados ocorrem porque o complexo proteína C-proteína S exerce uma ação proteolítica no fator V ativado, no aminoácido-506 e arginina-306; e uma ação proteolítica no fator VIII ativado nos aminoácidos arginina-562 e 362 <sup>10</sup>.



Desenho 1: Via da proteína C

Fonte: Concepción (1998, p. 72)

A proteína C ativada exerce sua função de inativar os fatores V e VIII somente quando os mesmos estão livres. Quando o fator V e X ativados estão ligados, a proteína C não apresenta mais atividade inibidora<sup>7</sup>.

A proteína C ativada tem ainda a função de estimular a fibrinólise. Isso ocorre por haver inativação do inibidor da ativação do plasminogênio e também por estimular a síntese de ativadores do plasminogênio<sup>7</sup>.

Fisiologicamente, para que o equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes se mantenha, a proteína C (serina-protease) está sujeita à inativação pelos mediadores inflamatórios mediante a ligação da proteína S com a proteína reguladora do complemento, C4BP. Os inibidores do complexo proteína C-proteína S são:  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\alpha$ 2-macroglobulina e o inibidor do ativador do plasminogênio. Já que a proteína C ativada tem um tempo de vida curto, também é regulada pela expressão da trombomodulina na superfície da célula endotelial<sup>4, 6, 10</sup>.

## **DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA C**

Como a proteína C atua após a ativação da superfície endotelial, como anticoagulante e fibrinolítico, a deficiência de proteína C pode levar a quadros graves de trombofilia<sup>2, 4</sup>.

As deficiências dos anticoagulantes naturais proteína C e S são associadas a um estado de hipercoagulabilidade e ao risco aumentado para tromboembolismo venoso (TEV)<sup>5, 7</sup>. O TEV é a manifestação clínica da deficiência heterozigótica de proteína C. Os locais mais comuns são a trombose das veias profundas das extremidades inferiores, veia mesentérica e o seio venoso cerebral<sup>4</sup>.

Esta deficiência pode ser adquirida ou hereditária.

## DEFICIÊNCIA ADQUIRIDA DE PROTEÍNA C

As causas de deficiência adquirida de proteína C incluem doença hepática, deficiência de vitamina K, trombose aguda, coagulação intravascular disseminada (CIVD), sepse e alguns agentes quimioterápicos <sup>4</sup>.

Na CIVD ocorre um excesso na formação de trombina que é o grande responsável pela maioria das manifestações que levam ao consumo de proteínas coagulantes (proteína C) e a produção de trombos de fibrina <sup>4, 10</sup>.

## DEFICIÊNCIA HEREDITÁRIA DA PROTEÍNA C

Distúrbios hereditários da coagulação sangüínea causados pela deficiência de proteína C resultam em um aumento da tendência de formação de coágulos sangüíneos intravasculares. A deficiência de proteína C ativada altera o delicado equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes e gerando um ambiente pró-trombótico.

Como é uma desordem genética autossômica, a prevalência da deficiência hereditária de proteína C é similar entre homens e mulheres. No entanto, o estado pós-parto, a gravidez e terapias com hormônio estrogênio aumentam o risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso nas mulheres <sup>4</sup>.

A deficiência hereditária da proteína C pode ser quantitativa (tipo I) ou qualitativa (tipo II) <sup>3,10</sup>. A deficiência tipo I refere-se a uma deficiência quantitativa na concentração de proteínas C plasmática ocasionada por uma série de alterações genéticas na região promotora da proteína C e sítios de Splice, e também na seqüência codificante do gene da proteína C (gene PROC) <sup>4, 11</sup>. O tipo II está associado com a diminuição da atividade funcional e níveis imunológicos normais de proteína C. É menos comum que o tipo I da doença e ocorre devido a mutações no gene da proteína C <sup>4</sup>.

A deficiência homozigótica congênita de proteína C resulta em processos trombóticos severos semelhantes à púrpura fulminante evidenciados no período neonatal.

A deficiência de proteína C do tipo heterozigótica predispõe ao surgimento de tromboembolismo venoso e trombozes arteriais cerca de sete vezes mais do que na população em geral <sup>2, 4</sup>.

Há uma variação fenotípica entre as famílias heterozigóticas com deficiência de proteína C, podendo algumas famílias apresentar uma tendência maior a desenvolver uma trombose severa, enquanto outras permanecem assintomáticas <sup>3, 10</sup>. Esta variabilidade é observada até mesmo entre linhagens diferentes que abrigam a mutação da proteína C, propondo que a mutação em si não explica completamente a variabilidade fenotípica <sup>4</sup>.

Os níveis de proteína C em indivíduos heterozigotos com risco de trombose aumentam com a idade. A idade média de início do tromboembolismo venoso em indivíduos heterozigotos varia entre 30 a 40 anos, sendo rara antes dos 20 anos <sup>4</sup>.

## **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA PROTEÍNA C**

A dosagem específica de proteína C deve ser realizada na investigação de pacientes com trombose venosa recorrente e suspeita de anormalidades congênitas da coagulação.

Uma variedade de testes imunológicos e funcionais da proteína C está disponível. Os métodos funcionais medem a atividade da proteína C, enquanto que os métodos imunológicos medem a antigenicidade. Em casos de suspeita da deficiência de proteína C, ambos os testes devem ser realizados para que possam distinguir as mutações dos tipos I e II <sup>4, 10</sup>.

Os métodos imunológicos para a medição de antígeno da proteína C incluem enzimas de imunoabsorção, eletroimunoensaio e radioimunoensaio.

Já os ensaios funcionais de proteína C fazem uso de veneno da cobra copperhead que ativa o zimogênio proteína C à proteína C ativada. Neste caso a atividade da proteína C ativada é medida por meio da coagulação formada no ensaio ou por um substrato cromogênico<sup>4</sup>.

Dependente de vitamina K, a proteína C não pode ser dosada em pacientes que fazem utilização de anticoagulante oral. Caso o paciente faça uso, o exame deverá ser feito 30 dias após a suspensão do anticoagulante oral <sup>4, 11</sup>.

A deficiência da proteína C em pacientes heterozigotos apresenta TP e o TTP normais. Os pacientes homozigotos apresentam resultados semelhantes aos encontrados na coagulação intravascular disseminada, com TP e TTP aumentados por consumo dos fatores de coagulação <sup>10</sup>.

## **TRATAMENTO**

Atualmente o tratamento utilizado em pacientes com deficiência de proteína C inclui a administração de um antogonista de vitamina K, concentrado de proteína C ou plasma fresco congelado <sup>6</sup>.

Como a proteína C é dependente de vitamina K, o uso de um antagonista de vitamina K como o warfarin é o método mais recomendado para o tratamento em longo prazo. O warfarin reduz os fatores pró - coagulantes que ajudam a regular o processo de hemostasia <sup>6</sup>.

A decisão de administrar concentrados de proteína C deve levar em consideração a concentração de proteína C ativada, a severidade dos sintomas e a situação clínica do paciente. Estes concentrados de proteína C são indicados em casos de trombose venosa e púrpura fulminante causada por deficiência congênita de proteína C <sup>4</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A proteína C tem grande importância na regulação do processo de hemostasia e coagulação, sendo fundamental na manutenção do equilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes. A deficiência de proteína C causa estado de hipercoagulabilidade e risco aumentado para tromboembolismo venoso. Sua deficiência está intimamente relacionada com manifestações trombóticas

observadas em 3% dos casos em pacientes não selecionados e até 9% dos pacientes abaixo dos 70 anos.

Portanto, pacientes com trombose venosa recorrente e suspeita de anormalidades congênitas da coagulação deve ser investigado a deficiência de proteína C através de testes imunológicos e funcionais.

## REFERÊNCIAS

- 1-Arrebola MA, Bautista JA, Moyano RP, Lopez MJ, Oyonarte CA. **Hipercoagulabilidad debida a resistència adquirida a la proteína C activada: primer signo de neoplasia de colon?** Anales de Medicina Interna 2006; v 23 591-592.
- 2-Borges BR, Toledo CF, Kouyoumdjian M. **Proteína C e correção cirúrgica da hipertensão portal na esquistossomose.** Patologia Clínica 1991; 27: 45-48.
- 3-Concepción AD. **El síndrome antifosfolípido.** Revista Cubana Hematología, Inmunología e Hemoterapia 1998; v 14 (2): 67-79.
- 4-Cuker A. Pollak E. Eleanor SP. **Deficiência de protein C.** 2009. Disponível em: <<http://www.emedicine.medscape.com/>>. Acesso em: 15 jan. 2011.
- 5-Hoffbrand A. V., Moss P. A. H, Pettit, J. E. **Fundamentos em hematologia.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 400 p.
- 6-Lawson DS, Darling EM, Ware RE, Kern FH. **Considerações sobre o manuseio de um paciente com deficiência de proteína C heterozigótica submetido à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.** The J Extra-Corp Technol 1995; 27: 172-175.
- 7-Lorenzi, TF. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica.** 4. ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 2006. 710 p.
- 8-Lourenço DM. **Proteína C.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2000; 22: 335-337.



9-Reis CV, Vieira LM, Dusse LM et al. **Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial 2003; v 39: 7-13.

10-Silva PH, Hashimoto Y. **Coagulação:** visão laboratorial da hemostasia primária e secundária. Revinter, Rio de Janeiro, 2006.

11-Varela ML, Dávila JJA, Lopez MPS. **Deficiência congênita de proteína C.** Revista Medicina México 2005, v 141: n 3.