

Análise dopplerfluxométrica da artéria oftálmica e braquial de pacientes portadores de trombofilia hereditária

Marília Moreira de Melo Silva, Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glaucimeire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo, Waldemar Naves do Amaral

Faculdade de Medicina, 74605020, Brasil

maariiliaa@hotmail.com, waldemar@fertile.com.br

PALAVRAS-CHAVE: dopplervelocimetria, artéria oftálmica, artéria braquial, gestantes.

1. Introdução

Trombofilias são definidas como desordens hemostáticas nas quais há tendência à trombose. A formação de trombos é influenciada por três principais fatores: lesão endotelial, estase ou turbulência do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea. Essas alterações são conhecidas como tríade de Virchow. (1,2)

A lesão endotelial se trata do fator mais importante. Qualquer perturbação no equilíbrio dinâmico dos efeitos pró e antitrombóticos do endotélio pode influenciar os eventos de coagulação local. Isso pode ocorrer nas doenças auto-imunes (Lúpus, Artrite Reumatóide, Esclerodermia), na hipercolesterolemia ou na exposição à fumaça do cigarro e radiação. Já as alterações do fluxo sanguíneo ocorrem quando há perda do fluxo laminar, levando a atração de plaquetas e fatores coagulantes. Isso inclui não só insuficiência venosa, mas também doenças que levam a síndrome da hiperviscosidade, como leucemia mielóide crônica e crioglobulinemia. (2,3)

A hipercoagulabilidade sanguínea, por sua vez, se trata de qualquer distúrbio das vias de coagulação que predispõe a trombose. Pode ser causada por disfunções primárias (genéticas) e secundárias (adquiridas). (1,2,3)

As chamadas trombofilias adquiridas são decorrentes de processos patológicos ou fisiológicos, dentre eles a síndrome do anticorpo antifosfolipídico, a síndrome da trombocitopenia induzida por heparina e casos de alterações dos níveis plasmáticos de fatores de coagulação, como ocorre na gravidez. (2,3,4)

Já no primeiro trimestre de gestação, os fatores VII, VIII e X sofrem um aumento abrupto juntamente com o fibrinogênio. Os fatores IX e XII estão pouco aumentados e o fator

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glaucimeire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

de coagulação sanguínea XIII pouco se altera. O fator V e XI encontram-se ligeiramente diminuídos. Essas alterações são provavelmente as responsáveis pela formação de trombina que ocorre principalmente no final da gravidez o que é demonstrado pelo aumento da geração de trombina, pois há aumento dos níveis de fibrinopeptídeo A, de dímero D e de complexo trombina-antitrombina. Dessa forma, tem-se que o risco tanto da grávida como da puérpera de desenvolver uma trombose é de 4 a 6 vezes maior se comparada a uma mulher não grávida. (3,4,5)

As trombofilias hereditárias, todavia, referem-se a uma tendência geneticamente determinada para o desenvolvimento de trombose. Dentre as principais anormalidades genéticas estão a resistência à proteína C ativada (RPCA) e mutação FV: Q506 (fator de V Leiden), mutação G20210A do fator II da coagulação e a deficiência dos anticoagulantes naturais (Proteína C, Proteína S e Antitrombina). (7,8)

A resistência à proteína C ativada (RPCA) e mutação FV:Q506 (fator de V Leiden) é a principal anormalidade genética envolvida na etiologia das trombofilias hereditárias. Em 1993, Dahlback et al descreveram uma condição clínica que predispõe à trombose em consequência da resposta anticoagulante diminuída à PC ativada, gerando uma resistência à proteína C ativada. RPCA hereditária é, em ao menos 95% dos casos, decorrente de uma mutação no fator V da coagulação: uma transição G®A na posição 1691 do gene, resultando na substituição de Arginina (R) por Glutamina (Q) na posição do aminoácido 506 (que constitui sítio de clivagem da PC ativada na molécula do fator V). Tal mutação de ponto foi, pela primeira vez, descrita em 1994 e é, atualmente, conhecida como fator V Leiden (FVL), FVR506Q, ou FV:Q506. Estudos demonstraram que pacientes com a presença desse fator e/ou mutação de protorombina podem sofrer trombose arterial placentária e abortos periódicos. (1,7,8)

O segundo fator genético mais prevalente associado ao tromboembolismo venoso (TEV) é a mutação G20210A do fator II da coagulação. Esse genótipo associa-se a níveis plasmáticos aumentados dessa proteína e risco aumentado para ocorrência de TEV. O diagnóstico da anormalidade, em geral, é estabelecido por técnicas de análise gênica, baseadas na amplificação do DNA genômico por PCR e reconhecimento da mutação por digestão enzimática. (7,8)

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauceire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

Outra causa de trombofilia hereditária é a deficiência dos anticoagulantes naturais (Proteína C, Proteína S e Antitrombina). A deficiência de antitrombina (AT) foi a primeira anormalidade genética, associada a trombose familiar por Egeberg em 1965. O padrão de herança da deficiência familiar de AT é, usualmente, autossômico dominante, homens e mulheres sendo igualmente afetados. A deficiência de AT pode ser de causa adquirida em decorrência de hepatopatia, uso de heparina, CIVID, síndrome nefrótica, TEV, dentre outros. (7,8)

As deficiências de proteína C (PC) e proteína S (OS) foram descritas inicialmente na década de 1980 como causas de trombofilia familiar. Envolvem defeitos em uma das vias de anticoagulação do sangue: o sistema da PC ativada. As deficiências dos anticoagulantes naturais PC e PS são associadas a um estado de hipercoagulabilidade e a risco aumentado para TEV. Clinicamente, os pacientes podem apresentar trombose com graves repercussões nas primeiras semanas de vida (púrpura fulminante). Estudos mostraram que para mulheres com deficiência de AT, PC ou OS tem aproximadamente oito vezes mais chances de ter trombose venosa profunda durante a gravidez do que uma mulher normal. (1,7)

A homocisteína plasmática em altos níveis (hiper-homocisteína) é um fator de risco independente para trombooses venosa e arterial. Pode ser causada tanto por fatores genéticos quanto adquiridos. Causas adquiridas de hiper-homocisteinemia incluem deficiências nutricionais de vitamina B6, vitamina B₁₂ ou folato, idade avançada, insuficiência renal crônica e uso de antifólicos. Defeitos genéticos, envolvendo as enzimas, metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina b- sintase (CBS), que participam do metabolismo intracelular da homocisteína, também podem resultar em deficiência enzimática e hiper-homocisteinemia. A causa mais comum de hiper-homocisteinemia é resultante da presença da variante termolábil da enzima MTHFR. Essa entidade é causada por uma mutação homozigótica, C677T, que culmina na substituição do aminoácido valina por alanina na proteína. (1,3,8)

Dessa forma, a ocorrência de trombose depende dos fatores de risco (condições extrínsecas) que agiriam por si ou facilitados pela existência prévia de distúrbios congênitos da coagulação e/ou da fibrinólise (condições intrínsecas).

Nesse âmbito, destaca-se a Dopplervelocimetria colorida (DVC), que se trata de um exame que avalia a velocidade do fluxo sanguíneo no interior de um determinado segmento

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauçimeire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

vascular. No estudo em questão, ocorrerá a análise dopplervelocimétrica das artérias braquial e oftálmica direita de pacientes com trombofilia hereditária. Dessa forma, serão analisadas as alterações circulatórias sofridas pelo paciente. Na literatura, há poucos estudos que se preocuparam em analisar o comportamento de vasos sanguíneos através da DCV colorida em pacientes com trombofilia.

Outro enfoque deste estudo é o fenômeno de centralização cerebral, que se trata de redistribuição hemodinâmica do fluxo sanguíneo, resultando em perfusão preferencial do sangue para órgãos nobres (cérebro, coração e glândulas adrenais) em detrimento da perfusão de outros órgãos (pulmão, rins, baço e esqueleto).

A pesquisa é interessante na medida em que existe uma carência de estudos na literatura obstétrica acerca do tema. Assim, seus resultados poderiam auxiliar no prognóstico e tratamento de gestantes portadoras de hemofilias hereditárias, além de evitar complicações obstétricas.

2. Objetivo

Este estudo tem como objetivo analisar o fluxo braquial periférico e da artéria oftálmica (cerebral), traçar uma relação dos valores encontrados em mulheres portadoras de trombofilias hereditárias e compará-los à curva de normalidade pré-existente de mulheres grávidas normais encaminhadas para o Hospital das Clínicas da UFG (HC-UFG).

3. Metodologia

Será realizado um estudo por amostragem no período de agosto de 2010 a maio de 2011, em gestantes com diagnóstico clínico e laboratorial de trombofilias hereditárias. O exame será feito após a confirmação do diagnóstico e antes que as participantes dêem à luz.

A amostra, obtida através do modelo matemático de intervalo de confiança, com nível de significância de 5%, e poder de teste do 80,0%. Serão escolhidas aleatoriamente 30 pacientes portadoras de trombofilias hereditárias, oriundas do atendimento no serviço de Gravidez de Alto Risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC-UFG. O grupo

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauceire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

controle de 60 pacientes escolhidas aleatoriamente no serviço de Gravidez de Baixo Risco do HC-UFG.

A margem de erro será de 8% e foi obtida tendo como referência o trabalho de pesquisa “Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais”, para que não fosse necessário maximizar a população.

As pacientes incluídas são com idade acima de 18 anos, e que aceitaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As participantes da pesquisa serão informadas e esclarecidas previamente sobre o que será feito, remetendo à sua adesão por decisão voluntária.

Em seguida, elas realizarão o exame dopplerfluxométrico colorido em equipamento de USG de alta resolução, tipo ACCUVIX, da marca Medson, cedido temporariamente e gratuitamente pela Clínica Fértil Diagnósticos.

O índice será comparado com a curva de normalidade pré-estabelecida pelo trabalho de pesquisa “Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais” e a análise estatística adequada dos dados obtidos será feita através do teste qui-quadrado utilizando o software Epi-info 6.0.

4. Resultados

Como citado na metodologia, seriam obtidas 30 pacientes portadoras de trombofilia hereditária, oriundas do Serviço de Gravidez de Alto Risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HC-UFG. Porém não foi encontrada nenhuma paciente que apresentava trombofilia hereditária confirmada. Então, a pesquisa foi estendida para mulheres não grávidas e homens também, mesmo assim não foi possível encontrar indivíduos com trombofilia hereditária diagnosticada. Dessa forma, não foi obtido nenhum resultado a cerca dessa pesquisa.

5. Discussão

Para obter um diagnóstico concreto de trombofilia hereditária é necessário a realização de diversos exames, tais como: atividade da proteína C e S, análise da homocisteína sérica, atividade da anti-trombina III, fator V Leiden (PCR). Esses são apenas alguns exames de

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauceire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

triagem para realizar o diagnóstico, algumas vezes são necessários outros exames tal como a mutação da protrombina para obter o diagnóstico de trombofilia.

Esses exames são muito onerosos para os pacientes e para o hospital. Então frequentemente não são realizados todos esses exames, pois quando há uma suspeita de trombofilia, a pessoa realiza o tratamento, mas não confirma o diagnóstico. Isso se deve ao fato que o SUS não cobre os gastos para o exame e assim o paciente é tratado empiricamente. O que é mais barato e plausível. Dessa forma, os membros da equipe dessa pesquisa entraram em contato com hematologistas que não são da HC-UFG, procurando pacientes que já teriam diagnóstico de trombofilia confirmado e também com laboratórios que fariam esses exames sem os custos, para chegar ao diagnóstico. Sendo que alguns hematologistas mostraram interesse e assim foi montado um novo fluxograma para estabelecer as ações da pesquisa. A pesquisa mesmo não tendo sido terminada no prazo determinado, continuará sendo feita, uma vez que a carência literária se faz necessária.

6. Conclusão

Considerando a impossibilidade de realizar o referido trabalho analisando a importância do assunto, fica determinado que trabalho continuará sendo realizado, uma vez que não foi possível a apresentação dos resultados, já que não foi obtido um número satisfatório de pacientes com o diagnóstico de trombofilia hereditária.

É importante lembrar que o diagnóstico de uma doença com tamanha importância não seja realizado num hospital do tamanho do HC-UFG.

A busca por pacientes com nível sócio-econômico elevado será realizada.

7. Referências bibliográficas

1. LOPES AC. **Tratado de Clínica Médica**. 2ª edição São Paulo: Editora Rôca, , v. II, p. 2010 – 2026, 2006.
2. KUMAR V; ABBAS AK; FAUSTO N: **Robbins e Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 7ª Ed, Rio de Janeiro: Editora Elsevier, p.131 -143 – 2005
3. JORGE, A.D. et al, **Análise da frequência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian**. Anais Bras Dermatol. São Paulo, v. 82, n. 1, Nov. 2007.

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauceire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.

4. VALENTINE, K.A. et al. - **The management of common thrombotic disorders during pregnancy.** In Hull, R.D., Raskob, Pineo G.F. (ed). Venous thromboembolism. An evidence-based atlas. Armonk, Futura Publishing 1996, 281.
5. OSHIRO, B.T. & BRANCH, F.W.-**Maternal hemostasis: coagulation problems of pregnancy.** In Loscalzo, J., Schafer, al. (ed.) Thrombosis and hemorrhage. Baltimore. Williams & Williams, 1998, 1005.
6. KALIL, Jorge Agle et al . **Deep vein thrombosis during pregnancy work up.** J. vasc. bras., Porto Alegre, v. 7, n. 1, Mar. 2008 .
7. FLV Duque, NA Mello. **Trombogênese-Trombofilia.** J Vasc Br; V. 2, n 2, 2003. 105-18
8. FRANCO, Rendrik F. **Trombofilias hereditárias.** Medicina, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3, 4, jul-dez. 2001.
9. FRANZIN, C. M. M. O.; SILVA, J. L. P.; MARUSSI, E. F., PARMIGIANI, S. V. **Centralização do Fluxo Sangüíneo Fetal Diagnosticado pela Dopplervelocimetria em Cores: Resultados Perinatais.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2001, vol.23, n.10, pp. 659-665.
10. DINIZ, A. L. D. et al. **Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.27, no.4, p.168-173. abr. 2005.

Revisado pelo orientador

Orientanda: Marília Moreira de Melo Silva; Orientador: Waldemar Naves do Amaral; Co-autores: Marina Ferraz Gontijo Soares, Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, Glauceire Marquez Franco, Letícia Claudino Araújo.