

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
INTRODUÇÃO	19
REVISÃO DA LITERATURA	22
1 - Hemostasia	23
1.1.1 - Endotélio vascular	23
1.1.2 - Plaquetas	24
1.1.3 - Proteínas da Coagulação	24
1.1.4 - Regulação da coagulação	27
1.1.5 - Eventos trombóticos e obstrução vascular	28
1.1.5.1 - Ocorrência de eventos trombóticos arteriais e suas manifestações	29
1.1.5.2 - Eventos trombóticos arteriais e aterosclerose	29
1.1.5.3 - Influência de lípidos, lipoproteínas e apolipoproteínas na patogênese dos eventos trombóticos arteriais	30
1.2 - Trombose arterial e fatores de risco adquiridos	33
1.2.1 - Hipertensão	33
1.2.2 - Diabetes Mellitus	33
1.2.3 -Tabagismo	34
1.2.4 - Obesidade	34
1.3 - Predisposição genética e trombose arterial	35
1.3.1 - Fator V Leiden	35
1.3.2 - Mutação no gene da protrombina	36
1.3.3 - Mutação no gene da metilenoetetrahidrofolato redutase	39
1.3.4 - Apolipoproteína E	40
1.3.5 - Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI - 1)	42
1.3.6 - Polimorfismos no gene do Sistema Sanguíneo ABO	44
2- OBJETIVOS	46
2.1- Objetivo geral	47
2.2- Objetivos específicos	47
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	48
3.1 - Casuística	49
3.1.1 - Seleção dos participantes do estudo	49
3.1.2 - Critérios de inclusão	49
3.1.3 - Critérios de exclusão	49
3.2 - Planejamento experimental	49
3.3 - Amostras biológicas	50
3.4 - Métodos	50

3.4.1 - Extração de DNA	50
3.4.2 - Investigação das mutações nos genes do fator V (fator V Leiden-G1691A), da protrombina (G20210A) e da MTHFR (C677T), apolipoproteína E (ApoE), inibidor do ativador de plasminogênio tecidual (PAI-1) e sistema ABO	51
3.4.2.1 - Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	51
3.4.2.2 - Eletroforese	56
3.4.3 - Avaliação do perfil lipídico	57
3.4.3.1 - Colesterol total (CT)	57
3.4.3.2 - Colesterol HDL (HDL _C)	57
3.4.3.3 - Triglicérides (TG)	58
3.4.3.4 - Colesterol LDL estimado pela equação de Friedewald (LDL _C f)	59
3.4.3.5 - Apolipoproteína A-I (apo A-I)	59
3.4.3.6 - Apolipoproteína B (apo B)	60
3.4.3.7 - Proteína C Reativa ultra-sensível (PCR _{us})	60
3.4.4 - Avaliação de parâmetro hemostático	61
3.4.4.1- Determinação do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)	61
4 - ANÁLISES ESTATÍSTICAS	61
5 - RESULTADOS	63
5.1 - Caracterização dos pacientes e grupo-controle incluídos no estudo	64
5.2 – Presença de fatores de risco adquiridos nos pacientes com trombose arterial	64
5.3 - Presença de fatores de risco genéticos nos pacientes em estudo	65
5.3.1 - Pesquisa de polimorfismos do sistema sanguíneo ABO	84
5.3.1.1 - Caracterização da genotipagem do sistema ABO em relação ao sítio de ocorrência do evento.	86
5.4 - Avaliação de parâmetros bioquímicos	89
5.5 - Níveis plasmáticos do inibidor do PAI-1.	94
5.6 - Correlações	97
5.7 - Avaliação entre genótipo observado e níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos e hemostático avaliados.	97
5.7.1 - Polimorfismo na região promotora do gene do PAI-1 e níveis plasmáticos	97
5.7.2 - Polimorfismo no gene da apolipoproteína E (apo E) e parâmetros bioquímicos avaliados	98
6 - DISCUSSÃO	104
7 - CONCLUSÕES	122
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
Apêndice 1 – Ficha Clínica	142
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	145
Apêndice 3 - Frequência das mutações/polimorfismos entre os pacientes com AVC, provenientes do Estado do Rio de Janeiro	147
Anexo 1 - Protocolos para eletroforese	151

