

## Fibrinogénio: Proteína de Fase Aguda

*J. Martins e Silva\**

O fibrinogénio é analisado nas suas vertentes fundamentais, designadamente, características estruturais, mecanismos de indução e repercussões fisiopatológicas. O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática, dimérica, com configuração alongada e peso molecular elevado. Os três pares de cadeias polipeptídicas diferentes que constituem cada molécula de fibrinogénio são codificados por três genes independentes agrupados no cromossoma 4 humano. A formação ocorre nos hepatocitos, a valores habitualmente muito abaixo da capacidade máxima, decorrendo o catabolismo nas células do sistema reticulo-endotelial. Em situações traumáticas ou de natureza inflamatória, a fibrinogenemia aumenta rapidamente para duas a quatro vezes os valores basais, a par com a indução de outras proteínas de fase aguda. A indução é desencadeada por citocinas, formadas e secretadas em diversos outros tipos celulares, designadamente monocitos-macrófagos. A hiperfibrinogenemia persiste enquanto se mantiver o estímulo indutor, conduzindo potencialmente a repercussões de natureza aterotrombótica. Estudos prospectivos diversos sugerem que concentrações elevadas de fibrinogénio plasmático constituem um factor de risco vascular. A hiperfibrinogenemia depende de factores genéticos e do meio, em proporções sensivelmente iguais. No entanto, e além de situações demonstradamente de causa hereditária, a maioria das variações do fibrinogénio é atribuível a doença concomitante e/ou estilo de vida.

\*Professor Catedrático de Bioquímica da F. M. L.  
Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Lisboa



## Fibrinogénio: Proteína de Fase Aguda

### Caracterização Estrutural e Bioquímica

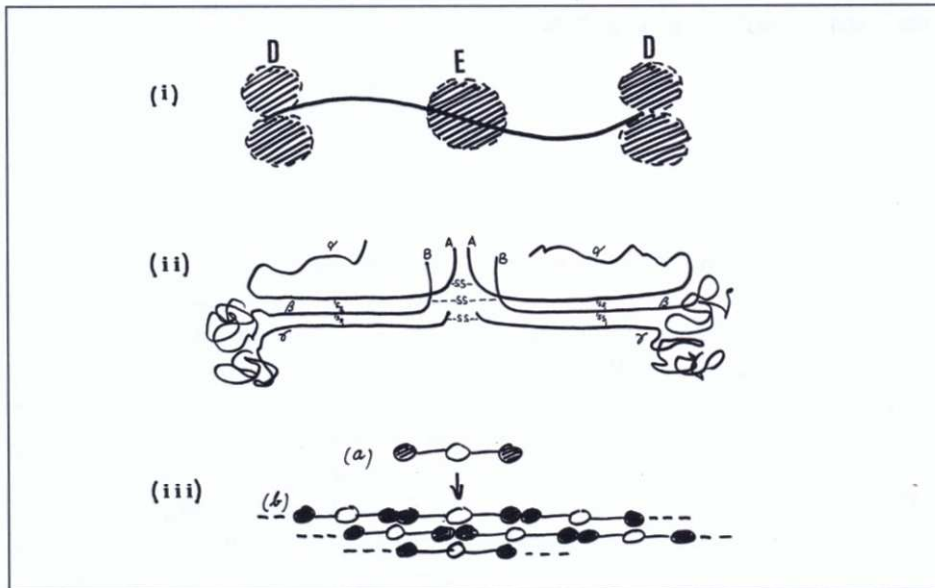
O fibrinogénio é uma das principais glicoproteínas solúveis do plasma, onde actua como potencial precursor do produto final da coagulação sanguínea, a fibrina (1). Neste sentido, o fibrinogénio é a única proteína coagulável presente no plasma sanguíneo dos vertebrados (e alguns artrópodes).

Estruturalmente, o fibrinogénio é uma molécula muito alongada e assimétrica (relação axial de 5:1, com cerca de 97,5nm de comprimento e 350 kd de peso molecular), constituída por três pares de cadeias polipeptídicas diferentes ( $2A\alpha$ ,  $2B\beta$ ,  $2\gamma$ ). Cada molécula é um dímero de duas subunidades simétricas, cada uma contendo três cadeias diferentes ( $A\alpha=66,5\text{kd}$ ;  $B\beta=52\text{kd}$ ;  $\gamma=46,5\text{kd}$ ), unidas entre si por pontes dissulfito. O dímero é estabilizado na região central por pontes dissulfito entre resíduos de cisteína das extremidades aminadas dos três tipos de cadeias polipeptídicas de cada subunidade estrutural (Fig. 1). A fracção glicídica (2%) do fibrinogénio é representada por oligossacáridos complexos, fixados a resíduos de asparagina das cadeias polipeptídicas  $B\beta$  e  $\gamma$  (1,2).

Estudos de microscopia electrónica e calorimetria vieram corroborar as observações físico-químicas iniciais, possibilitando a definição de um modelo estrutural para o fibrinogénio: configuração alongada e sigmoidal em que se individualizam três grandes zonas globulares (uma mais pequena, central, e

duas mais volumosas, periféricas) unidas entre si por segmentos predominantemente helicoidais (3, 4). Actualmente, admite-se que a molécula de fibrinogénio apresenta cinco domínios globulares (um central e quatro periféricos, dos quais dois contíguos em cada extremidade) unidos entre si por  $\alpha$ -hélices. No domínio central (convencionalmente designado domínio E), que representa cerca de 10% da molécula, está localizada a extremidade aminada (N) das seis cadeias polipeptídicas, e 11 das 29 ligações covalentes S-S que estabilizam o dímero molecular. Os domínios periféricos (ou domínios D) incluem as extremidades carboxílicas (C) terminais das cadeias  $B\beta$  e  $\gamma$ , cada uma das quais definida por uma "esfera" própria. Finalmente, as extremidades C das duas cadeias  $\alpha$  convergem para o centro, junto do domínio E, por vezes unindo-se entre si num nódulo extra, ocasionalmente visível nas proximidades da "esfera" central (4-6).

A sequência primária do fibrinogénio humano, inicialmente definida por análise sequencial de aminoácidos e depois confirmada por DNA recombinante, está perfeitamente estabelecida. Existem grandes semelhanças entre os três tipos de cadeias polipeptídicas do fibrinogénio humano e as cadeias homólogas de todos os vertebrados (7). As diferenças verificadas, particularmente pela comparação entre as proteínas de mamíferos e lampreia, permitiriam esclarecer algumas funções comuns, o local de acção da trombina e outras interacções proteicas, incluindo a polimerização da fibrina. Os resultados obtidos possibilitam a



**Fig. 1 - Esquematização estrutural do fibrinogénio. (i) A molécula evidencia forma sigmoide alongada, com três zonas globulares (domínios D e E, respectivamente, periférico e central), unidos entre si por segmentos helicoidais. Os domínios D, biglobulares representam o enrolamento das extremidades carboxílicas das cadeias  $\beta$  e  $\gamma$ ; (ii) A proteína é um dímero de duas subunidades idênticas, cada qual com um conjunto de três cadeias polipeptídicas diferentes, mas homólogas às da subunidade emparelhada. As extremidades aminadas das cadeias ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  e  $\gamma$ ) localizam-se no domínio central; a extremidade carboxílica das cadeias  $A\alpha$  converge para o centro da molécula. As diversas cadeias são unidas entre si por pontes dissulfeto, as quais, ao nível do domínio E, mantêm a estabilidade do dímero; (iii) A formação de protofibrilas a partir de um monómero de fibrina (a) e o respectivo espessamento (b), decorre por uniões sucessivas, topo a topo (pelo domínio D) ou lado a lado (entre o domínio E de uma molécula com os dois domínios D de dois monómeros adjacentes). Antes, cada molécula de fibrinogénio perde, sucessivamente, dois segmentos peptídicos das extremidades carboxílicas das cadeias  $A\alpha$  e  $B\beta$ , os fibrinopéptidos A e B, respectivamente.**

compreensão das manifestações clínicas associadas a algumas das variantes hereditárias de fibrinogénio conhecidas actualmente (8). Também a concentração de fibrinogénio plasmático poderia depender do genótipo para as cadeias  $A\alpha$ ,  $B\beta$  e  $\gamma$  daquela proteína (9).

A conversão do fibrinogénio em fibrina é geralmente provocada "in vivo" pela trombina (na presença de iões  $Ca^{2+}$ ), através da clivagem de quatro ligações peptídicas nas extremidades N das cadeias polipeptídicas  $2A\alpha$  e  $2B\beta$ . Desta acção proteolítica a nível do par arginina<sup>14</sup>-glicina<sup>17</sup> das cadeias  $A\alpha$ , e do par

arginina<sup>14</sup>-glicina<sup>15</sup> das cadeias  $B\beta$ , resulta a separação de um fibrinopéptido A (FpA, com 16 resíduos de aminoácidos) de cada uma das cadeias  $A\alpha$ , e de um fibrinopeptido B (FpB, com 14 resíduos de aminoácidos) de cada uma das cadeias  $B\beta$  (10). A presença anormalmente elevada de resíduos de aspartato e glutamato nas extremidades N, removidas como fibrinopéptidos A e B, contribui para a solubilidade do fibrinogénio no plasma, obstando ainda à formação de agregados entre moléculas adjacentes daquela proteína (11). Esta característica perde-se com a remoção dos fibrinopéptidos da

molécula, a par com o aumento da agregação entre as moléculas de fibrina resultantes.

A clivagem e remoção dos fragmentos peptídicos (FpA e FpB) do domínio E de cada molécula de fibrinogénio origina um monómero de fibrina com estrutura subunitária ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ); simultaneamente expõe novos aminoácidos terminais (glicina-prolina-arginina nas cadeias  $\alpha$ ; glicina-histidina-arginina nas cadeias  $\beta$ ) daquele domínio central a centros complementares das extremidades carboxílicas de monómeros de fibrina adjacentes (4, 10). Daqui resulta a polimerização da fibrina, em que se identificam (12) três fases principais: (i) proteólise do fibrinogénio pela trombina, com formação de monómeros de fibrina; (ii) polimerização I da fibrina em protofibrilhas, por agregação dos monómeros (pelas extremidades e laterais), estabilizada por ligações não-covalentes (fibrina solúvel); (iii) polimerização II, com formação da fibrina insolúvel, por acção da transglutaminase do factor XIIIa da coagulação (activado pela trombina, na presença de iões  $\text{Ca}^{2+}$ ). No conjunto, é formada uma rede de fibrina mais elástica e menos sujeita à lise, progressivamente mais espessa e ramificada, na origem das bandas repetitivas em cada 23nm segmentos observados por microscopia electrónica (13).

Além da trombina, também a plasmina (principal enzima fibrinolítica) utiliza a fibrina como substrato. Em consequência, a formação e lise da fibrina estão permanentemente sujeitas a um equilíbrio modulado por factores diversos, de que depende a eficácia dos sistemas de coagulação e fibrinólise (11, 14). Durante a fibrinólise, a plasmina cliva a fibrina (e o fibrinogénio) em sectores específicos da molécula, originando os produtos de

degradação da fibrina (FDP); simultaneamente, a fibrina potencia (cerca de 1000 vezes) a conversão do plasminogénio em plasmina, pelo activador tecidual do plasminogénio (tPA).

#### Local da síntese e determinação genética

O fibrinogénio é sintetizado nos hepatocitos e destes é secretado para o plasma (15, 16). Em condições fisiológicas, a concentração do fibrinogénio no plasma humano varia entre 2 e 4 g/L, com tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) de 3 a 5 dias; apenas uma fracção mínima do catabolismo é atribuível à conversão em fibrina. O catabolismo da maior parte do fibrinogénio decorre nas células do sistema retículo-endotelial a ritmo constante, excepto nas situações patológicas, em que se incluem a coagulação e/ou fibrinólise intravasculares.

A síntese do fibrinogénio pode aumentar drasticamente entre duas a quatro vezes (ou mais) do valor basal, em geral na sequência de situações de natureza inflamatória. A hiperfibrinogenemia resultante é uma resposta fisio(pato)lógica própria das reacções da fase aguda (17).

O fibrinogénio também existe concentrado nos grânulos  $\alpha$  das plaquetas e megacariócitos, embora não seja sintetizado nestes tipos celulares (18); o fibrinogénio plasmático é captado por endocitose do plasma, através de um mecanismo em que participa o receptor membranar GPIIb/IIIa (18, 19). O fibrinogénio das plaquetas participa, a par do plasmático, na formação do rolhão hemostático (20).

A formação do fibrinogénio é codificada por três genes independentes, localizados num fragmento de DNA com 50kb de comprimento, no braço maior do

cromossoma 4 humano (21); aqueles genes terão derivado por duplicações sucessivas de um gene comum ancestral (22).

A transcrição conjunta dos três genes que codificam cada uma das cadeias polipeptídicas do fibrinogénio justifica cerca de 3% do RNAm total hepático, em condições basais (23); o aumento da concentração do RNAm para as cadeias  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do fibrinogénio correlaciona-se com a aceleração da transcrição (24). Explica-se assim que cerca de 30 minutos após a indução de uma reacção de fase aguda, os níveis de RNAm para o fibrinogénio constituíam aproximadamente 10% de RNAm total dos hepatocitos de rato, precedendo a elevação muito significativa e rápida do fibrinogénio plasmático (25).

Pelo menos "in vitro", a síntese das cadeias  $B\beta$  é limitativa para a formação do fibrinogénio (26). Diversos factores de transcrição regulam, de modo complexo, a expressão do gene para as cadeias  $B\beta$  (27), quer em condições basais quer sob estimulação pela interleucina-6 (28, 29). Esta citocina é o principal indutor fisiológico da síntese do fibrinogénio, provindo de outros tipos celulares pré-estimulados (30).

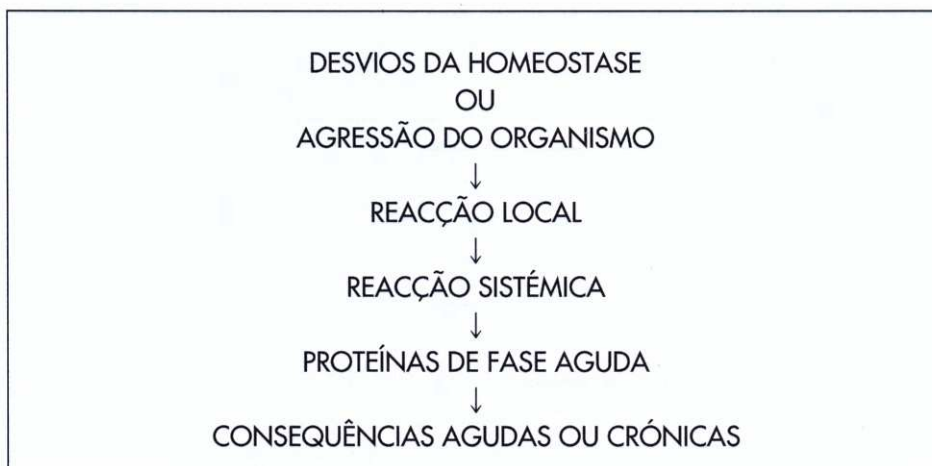
Foi verificado que a expressão do RNAm para as cadeias  $\gamma$  difere das restantes cadeias; enquanto que a transcrição dos promotores para as cadeias  $A\alpha$  e  $B\beta$  requer um factor tecidual específico (HNF-1, factor nuclear hepatocitário-1), aparentemente essencial para uma plena expressão genética do fibrinogénio nos hepatocitos (28), a das cadeias  $\gamma$  é regulada por factores ubíquos (31). Daqui resulta que os níveis de RNAm para as três cadeias de fibrinogénio sejam muito mais elevadas no fígado que nos outros tecidos. Não se conhece ainda o significado destas diferenças teciduais, em termos de expressão genética do fibrinogénio e eventuais repercussões clínicas.

Estudos diversos sugerem que o genotipo do fibrinogénio é um factor determinante da expressão e desenvolvimento das situações de risco vascular (9, 32).

Entre as situações hereditárias, de que se conhece pouco mais de uma centena de casos (8), destacam-se as disfibrinogenemias; nestas condições inclui-se um grupo heterogéneo de anomalias, de que resultam substituições, deleções ou adições de aminoácidos em uma das três cadeias polipeptídicas do fibrinogénio (33). Na maioria dos casos, as disfibrinogenemias são assintomáticas, decorrendo as restantes com episódios trombóticos e/ou hemorrágicos (32).

Além das disfibrinogenemias, também o aumento ou a diminuição, exageradas, da concentração de fibrinogénio plasmático poderiam reflectir doenças hereditárias e/ou adquiridas, com incidência em um ou mais dos genes que codificam o fibrinogénio. A concentração plasmática de fibrinogénio é determinada, em cerca de 50%, por factores hereditários (9), o que justificaria a conhecida variabilidade da fibrinogenemia nos mesmos indivíduos estudados em momentos diferentes, e entre indivíduos aparentemente em idênticas condições fisiológicas ou patológicas (34). Níveis exageradamente elevados de fibrinogénio plasmático constituíram um risco cardiovascular (34, 35), em particular nos indivíduos com polimorfismos no gene  $B\beta$  (9), o que, contudo, não foi confirmado em outros estudos (36). Em contrapartida, foi detectada correlação entre o genotipo  $B\beta$  e o risco de aterosclerose (32).

Níveis subnormais de fibrinogénio (hipofibrinogenemia) têm sido observados em doentes com hepatopatias graves adquiridas (37), ou em situações hereditárias, quer assintomáticas (com fibrinogenemia superior a 0,6g/L), quer decorrendo com diátese hemorrágica (38).



**Fig. 2 - Mecanismo geral proposto para as reacções de fase aguda e crónica. A persistencia do estímulo indutor, representado pelas citocinas que induzem a síntese proteica nos hepatocitos, faz perdurar o aumento da fibrinogenemia (e de outras proteínas da resposta positiva), conduzindo a acções patogénicas significativas.**

A afibrinogenemia, extremamente rara, resulta de um estado homozigótico de um gene recessivo autossómico com penetrancia variável, que se expressa por graves defeitos da coagulação sanguínea e que, em geral, conduz à morte na segunda década de vida (8, 39).

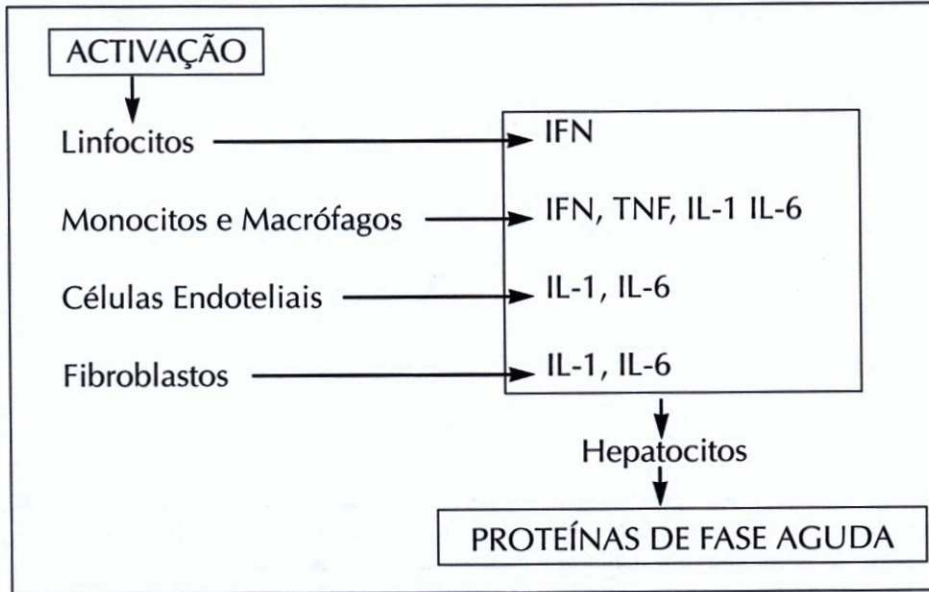
Os restantes 50% da variação da fibrinogenemia na população em geral seriam, em grande parte, atribuíveis a factores ambientais e de desenvolvimento humano (35, 40). Todavia, não é possível ignorar a influência do genotipo na expressão dos resultados atribuíveis "especificamente" a factores não-genéticos, pelo que o assunto continua aberto à controvérsia (9, 36).

### Reacções de fase aguda e crónica

O aumento da fibrinogenemia é uma das mais precoces e importantes respostas do organismo animal a um conjunto de situações agressivas, designadamente, traumáticas e inflamatórias (41, 42). A

resposta do organismo incorpora um conjunto de outras reacções (locais e gerais, agudas e crónicas), que constituem uma resposta defensiva visando o restabelecimento da homeostasia corporal (43), (Fig. 2). O aumento da temperatura corporal e da velocidade de sedimentação eritrocitária, a leucocitose, a proteólise muscular, as alterações metabólicas, o aumento da secreção de glicocorticoides e a variação (aumento ou diminuição) da síntese de diversos tipos de outras proteínas plasmáticas, são características habituais das designadas reacções de fase aguda (44). Pelo menos de início, algumas (ou todas) as respostas têm acção protectora ou reparadora: a manterem-se ou sendo repetitivas, estão na origem de lesões crónicas com desenvolvimento patológico potencialmente grave.

O aumento da síntese de algumas proteínas plasmáticas (em que se inclui o fibrinogénio), e a diminuição de outras, constitui uma resposta típica do fígado aos estímulos extra-hepáticos desencadeados em situações de fase aguda (17). Nestas condições, e segundo um mecanismo



**Fig. 3 - Representação geral da indução das proteínas plasmáticas pelos hepatócitos, após a activação da síntese e secreção de citocinas por tipos celulares diferentes. A interleucina-6 é a principal citocina responsável pela síntese do fibrinogénio. (Legenda - IFN: interferão; TNF: Factor da necrose tumoral (Y ou b), IL-1, IL-6: interleucinas 1 e 6, respectivamente).**

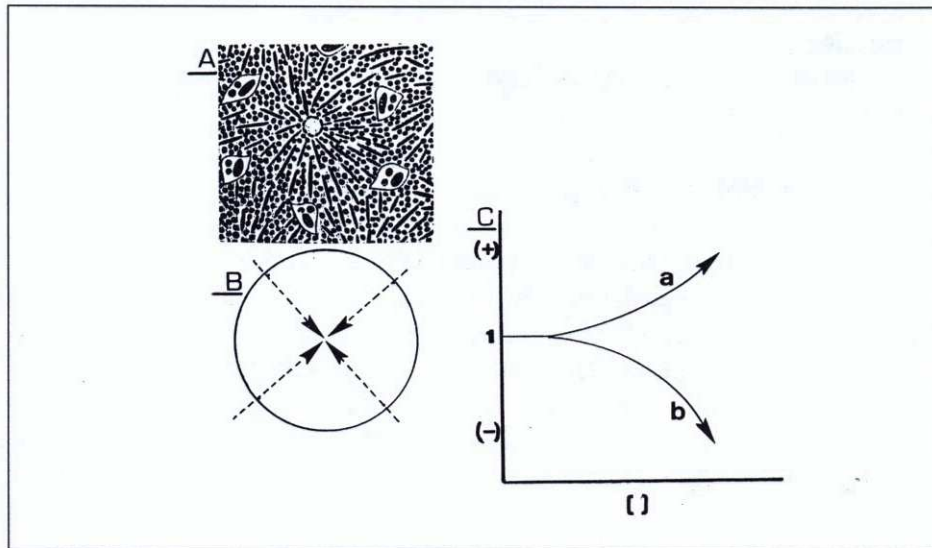
similar, as diversas citocinas geradas durante uma agressão corporal interferem indirectamente na transcrição dos genes das proteínas plasmáticas (45). Estudos "in vitro", desenvolvidos em linhagens celulares de hepatoma e hepatócitos primários, revelaram a existência de proteínas nucleares induzidas por diversas citocinas, bem como o local a que se fixavam nas sequências de DNA (46, 47); estas sequências correspondiam aos genes das diversas proteínas plasmáticas reconhecidamente induzidas e secretadas em situações inflamatórias (48).

A resposta hepatocitária "in vivo" à inflamação (ou outro tipo de agressão corporal equivalente) deverá ser atribuída a uma combinação de efeitos dos diversos tipos de citocinas (e hormonas) actuantes, a que corresponde a indução ou repressão dos genes das proteínas específicas (49) (Fig. 3). Na generalidade, as citocinas que

afectam a expressão genética das proteínas plasmáticas têm características semelhantes: designadamente, são polipéptidos com 17 a 30 kd, são sintetizadas nos mesmos tipos celulares em resposta a estímulos extrínsecos, e a sua acção é modulada pelos glicocorticoides (45). As interleucinas 1 e 6 (IL-1 e 6), o factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), o factor inibidor leucémico (LIF), o factor transformador do crescimento (TGF- $\beta$ ) e o interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) são as citocinas com acção mais evidente no controlo da síntese hepatocitária das proteínas plasmáticas (17, 45).

Do conjunto sobressai a IL-6, como principal proteína indutora da síntese hepática de proteínas plasmáticas específicas durante a inflamação (30, 42, 50); a IL-6 (polipéptido com 26 kd de peso molecular, codificado por um gene do cromossoma 7 humano), é formada numa larga variedade de tipos celulares pré-





**Fig. 4 - A indução da síntese proteica nos hepatocitos ocorre da periferia para o centro (B) dos lóbulos e áreas periportais (A). A par com a indução das proteínas de fase aguda positiva (a) para valores diversas vezes superiores (+) ao basal (1), ocorre a diminuição (-) das proteínas de fase aguda negativa (b), com repercussão equivalente na concentração ([ ]) plasmática.**

estimulados, com destaque para os monocitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais (51), ligando-se a receptores homólogos para a família das imunoglobulinas e outras citocinas (52).

Na sequência da interacção da IL-6 ao receptor, por sua vez associado a uma glicoproteína extracelular (gp130), é activada uma proteína de ligação ao DNA (IL-6 DBP), de que resulta a indução de genes específicos para as proteínas da célula-alvo (53). A par do aumento do fibrinogénio, a IL-6 estimula a formação de diversas outras proteínas de fase aguda positiva em hepatocitos humanos, e promove o decréscimo de outras proteínas de fase aguda negativa (43, 54). Depois de exercer a sua acção nos hepatocitos, a IL-6 sai do fígado, aparentemente para se acumular na pele (55). De acordo com o que se conhece da indução da proteína-C-reactiva, a síntese das proteínas plasmáticas inicia-se nos hepatocitos periféricos de

cada lóbulo e áreas peri-portais, progredindo para o centro do lóbulo (Fig. 4); no pico da resposta na fase aguda, virtualmente todos os hepatocitos estão a responder ao estímulo indutor (56).

No indivíduo saudável e em condições basais, a síntese do fibrinogénio é controlada aparentemente pelos produtos da degradação do fibrinogénio e da fibrina (57, 58). A indução proteica poderá envolver a formação de IL-6 por monocitos-macrófagos estimulados por aqueles fragmentos de degradação fibrinolítica. Na generalidade das situações patológicas com acentuada componente inflamatória ou traumática, o aumento do fibrinogénio decorre rapidamente, é proporcional à lesão tecidual, e persiste enquanto se mantiver o estímulo agressor ou os respectivos efeitos patogénicos (59, 60).

**QUADRO I****Fibrinogénio: Principais funções fisiológicas e consequências fisiopatológicas****(a) Funções na hemostase e fibrinólise**

- . Formação da fibrina (como precursor)
- . Activação da agregação plaquetária
- . Regulação da activação e inactivação da trombina
- . Activação do Factor XIII
- . Activação da fibrinólise

**(b) Acção Hemorreológica**

- . Determinante da viscosidade plasmática (e sanguínea)
- . Activação da agregação eritrocitária

**(c) Acção aterotrombótica**

- . Formação de depósitos de fibrina na íntima
- . Fixação de lipoproteínas na placa fibrosa
- . Formação da placa de ateroma e de microtrombos locais

**Acções fisiopatológicas e patogénicas do fibrinogénio**

A principal função do fibrinogénio é, ao transformar-se em fibrina, dar suporte estrutural à formação e desenvolvimento de rolhões hemostáticos (1, 11). Adicionalmente, na sequência da acção proteolítica, os produtos de degradação do fibrinogénio e da fibrina exercem função reguladora importante na hemostase, formação do coágulo e fibrinólise (57, 58). Este conjunto de acções incide especificamente na polimerização e formação da rede de fibrina, agregação plaquetária, regulação da activação e inactivação da trombina, activação da transglutaminase plasmática (factor XIII) e activação da fibrinólise (14) (Quadro 1).

Em concentrações anormalmente elevadas, o fibrinogénio torna-se um factor trombogénico e aterogénico potencialmente relevante (61). Embora não esteja claramente demonstrada uma relação causa-efeito para todas as situações, tem sido destacada, em estudos epidemiológicos sucessivos, uma associação acentuada e independente entre valores significativamente elevados do fibrinogénio plasmático e o início, progressão e gravidade da doença aterotrombótica, nas suas três localizações preferenciais (artérias coronárias, cerebrais e dos membros superiores) (62).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a correlação entre a hiperfibrinogenemia e a extensão da doença vascular aterotrombótica.

Os resultados obtidos, embora não inteiramente conclusivos, permitem algumas pistas válidas.

A hiperfibrinogenemia pode contribuir para a trombogénese através de três mecanismos principais. O primeiro, e talvez o principal, baseia-se na influência que a hiperfibrinogenemia provoca nos factores hemorreológicos, e de que resulta o aumento da viscosidade sanguínea e subsequente limitação do fluxo sanguíneo e da perfusão tecidual (63-66). Os efeitos hemorreológicos do fibrinogénio são mediados através do aumento da viscosidade plasmática, aumento da agregação eritrocitária (com formação de rolhões, particularmente nas vénulas pós-capilares e outros territórios com fluxo de baixa relação de cisalhamento), e aumento da agregação plaquetária espontânea. Segundo, a hiperfibrinogenemia inicial influencia a quantidade de fibrina formada no local da coagulação, assim como a quantidade de plaquetas acumuladas no trombo induzido (67-69). Finalmente, o fibrinogénio elevado contribui, de modo diverso, para o início e desenvolvimento da placa ateromatosa, e subsequente oclusão vascular (70-72). Nesta perspectiva, a oclusão de uma artéria (p.ex., coronária, no enfarte de miocárdio) tende a ser interpretada, actualmente, como um episódio dinâmico em que coexistem anomalias da parede vascular e dos constituintes sanguíneos, em lugar da consequência passiva e inevitável do espessamento progressivo de uma placa de ateroma (72). Na origem do processo aterosclerótico existe a formação de um edema gelatinoso que, ao localizar-se na íntima, apresenta depósitos de fibrina na superfície luminal e microtrombos (73), a que se segue o desenvolvimento de placas fibrosas estenosantes, por proliferação local do músculo liso vascular (74). Também na

íntima aparentemente normal, e nas lesões precoces, têm sido demonstrados depósitos de fibrina do tipo I (sem fibrinopéptidos A); com o aumento das lesões (e por remoção dos fibrinopéptidos B), é detectada a fibrina II, individualizada nos microtrombos; enquanto se acentua a adesão e migração celulares (74, 75), são activados factores mitogénicos, com destaque para o fragmento E derivado da fibrina (76), a qual também favorece a acumulação de lípidos (lipoproteínas) extracelulares nas placas fibrosas (73).

### Conclusões

O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática com envolvimento essencial na homeostase e, também, no processo aterotrombótico. Estudos epidemiológicos sucessivos evidenciam o fibrinogénio como factor de risco independente, no desenvolvimento e progressão da doença aterotrombótica.

A variação da fibrinogenemia é atribuída, sensivelmente em partes iguais, a factores genéticos e extrínsecos. Além das raras situações hereditárias detectadas, resultantes de anomalias dos genotipos de uma das três cadeias polipeptídicas do fibrinogénio, admite-se que uma parte substancial da hiperfibrinogenemia, que precede ou se associa à patologia aterotrombótica e outras doenças degenerativas comuns, seja condicionada por causas genéticas. A indução da hiperfibrinogenemia por factores extrínsecos deverá ser interpretada como uma resposta fisiológica a situações de agressão corporal que, numa fase inicial, tende a restabelecer a homeostasia; a manterem-se as causas e os estímulos, a hiperfibrinogenemia contribuiria,

potencialmente, para o desenvolvimento de lesões crónicas, com repercussões polimorfas graves e limitativas da expectativa de vida. De momento, porém, não foi ainda demonstrado que a normalização sustentada do fibrinogénio impeça o desenvolvimento e/ou contribua para a correcção (e regressão) das lesões crónicas e conseqüências patológicas que vêm sendo propostas pelos estudos epidemiológicos.

### **Agradecimentos**

O autor agradece a colaboração eficiente da D. Emília Alves, na preparação dactilográfica do texto.

## Bibliografia

- 1 - Scheraga H.A., Laskowski M. Jr.: The fibrinogen-fibrin conversion. *Adv. Prot. Chem.*, 1957; 12:1-131.
- 2 - Doolittle R. F.: Fibrinogen and fibrin. In: "Haemostasis and Thrombosis", AC Bloom, DP Thomas (eds), Churchill-Livingstone London, England, 1981; pg. 163-191.
- 3 - Slayter H. S.: Electron microscopic studies of fibrinogen structure: historical perspectives and recent experiments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983; 408: 131-145.
- 4 - Erickson H. P., Fowler W. E.: Electron microscopy of fibrinogen, its plasmonic fragments and small polymers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983; 408: 146-163.
- 5 - Williams R. C.: Morphology of fibrinogen monomers and of fibrin protofibrils. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983; 408: 180-193.
- 6 - Weisel J. W., Stauffacher C. V., Bullit E., Cohen C.: A model for fibrinogen: domains and sequence. *Science*, 1985; 230: 1388-1391.
- 7 - Doolittle R. F.: The structure and evolution of vertebrate fibrinogen: a comparison of the lamprey and mammalian proteins. In: "Fibrinogen, Thrombosis, Coagulation, and Fibrinolysis", CY Lui, S. Chien (eds), Plenum Press New York USA, 1990; pp. 25-37.
- 8 - Chung D., Ichinose A.: Hereditary disorders related to fibrinogen and factor XIII. In: "The Metabolic Basis of Inherited Disease II", CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, K. Valle (eds), vol. 6, McGraw-Hill New York, USA 1989; pp. 2135-2153.
- 9 - Humphries S., Cook M., Dubowitz M., Stirling Y., Meade T. W.: Role of genetic variations at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentration. *Lancet*, 1987; i: 1452-1455.
- 10 - Scheraga H. A.: Interaction of thrombin and fibrinogen and the polymerization of fibrin monomer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983; 408: 330-343.
- 11 - Mosesson M. W.: The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin. Hematol.*, 1992; 29: 177-188.
- 12 - Walz D. A., Fenton J. W., Schuman M. A.: Bioregulatory function of thrombin. *Ann. N.Y. Acad. Med.*, 1986; 485: 1-450.
- 13 - Weisel J. W.: The structure of fibrinogen and fibrin: II Architecture of the fibrin clot. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1983; 408: 367-378.
- 14 - Bick R. L.: Physiology of hemostasis. *Clin. Lab. Med.* 1994; 14:677-707.
- 15 - Forman W. B., Barnhart M. I.: Cellular site for fibrinogen synthesis. *JAMA* 1964; 187: 128-132.
- 16 - Crabtree G. R. : The molecular biology of fibrinogen. In "The Molecular Basis of Blood Disease", G. Stamatoyannopoulos, AW Neinhuis, PW Majerus (eds), WB Saunders Philadelphia, USA 1987; pp 631-661.
- 17 - Bowman B. H.: Hepatic Plasma Proteins: Mechanisms of Function and Regulation. *Acad. Press Inc. San Diego, USA* 1993.
- 18 - Harrison P., Wilbourn B., Debili N.: Uptake of plasma fibrinogen into the alpha granula of human megakaryocytes and platelets. *J. Clin. Invest.*, 1989; 84: 1320-1324.
- 19 - Louache F., Debili N., Cramer E., Breton-Gorius J., Vainchenker W.: Fibrinogen is not synthesized by human megakaryocytes. *Blood*, 1991; 77: 311-316.
- 20 - Ruggein Z. M.: New insight into the mechanisms of platelet adhesion and aggregation. *Semin. Hematol.*, 1994; 31: 229-239.
- 21 - Kant J. A., Fornace A. J., Saxe D., Simon M. I., McBride O. W., Crabtree G. R.: Organization and evolution of the human fibrinogen locus on chromosome four. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 2344-2348.
- 22 - Doolittle R. F.: The evolution of vertebrate fibrinogen. *Fed. Proc.*, 1976; 35: 2145-2149.
- 23 - Crabtree G. R., Kant J. A.: Coordinate accumulation of the mRNAs for the  $\alpha$  and  $\beta$  chains of rat fibrinogen following defibrination. *J. Blood. Chem.*, 1982; 257: 7277-7279.
- 24 - Birch H. E., Schreiber G.: The association of acute phase protein genes with the nuclear matrix of rat liver during experimental inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986; 137: 633-639.
- 25 - Nesbitt J. E., Fuller G. M.: Transcription and translation are required for fibrinogen mRNA degradation in hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991; 1089: 88-94.
- 26 - Yu S., Sher B., Kudryk B., Redman C. M.: Intracellular assembly of human fibrinogen. *J. Biol. Chem.*, 1983; 258: 13407-13410.
- 27 - Huber P., Laurent M., Dalmon J.: Human fibrinogen gene expression. Upstream sequences involved in its tissue specific expression and dexamethasone and interleukin-6 stimulation. *J. Biol. Chem.*, 1991; 265: 5695-5701.
- 28 - Mendel D. B., Crabtree G. R.: HNF-1, a member of a novel class of dimerizing homeodomain proteins. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 677-680.
- 29 - Dalmon J., Laurent M., Courtois G.: The human fibrinogen promoter contains hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. *Mol. Cell. Biol.*, 1993; 13: 1183-1193.
- 30 - Gaudie J., Northemann W., Fey G. H.: IL-6 function as an exocrine hormone in inflammation. Hepatocytes undergoing acute phase response require exogenous IL-6. *J. Immunol.*, 1990; 144: 3804-3808.
- 31 - Haidaris P. J., Courtney M. A.: Molecular biology and regulation of the fibrinogen gene: tissue-specific and ubiquitous expression of fibrinogen  $\alpha$ -chain RNA. *Blood Coag. Fibrinol.*, 1990; 1: 433-437.
- 32 - Hamsten A., Iselius U., de Faire U., Blomback M. U.: Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987; ii: 988-990.
- 33 - Green F., Humphries S.: Genetic determination of arterial thrombosis. *Baillière's Clin. Haematol* 1994; 7: 675-692.
- 34 - Meade T. W., North W. R. S., Chakrabarti R., Haines A. P., Stirling Y.: Population-based distribution of haemostatic variables. *Br. Med. Bull* 1977; 33: 283-288.
- 35 - Kannel W. B., Wolf P. A., Castelli W. P., D'Agostino R. B.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1184.
- 36 - Fowker F. G. R., Connor J. M., Smith F. B., Word J., Donnan P. T., Lowe G. D. O.: Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 693-696.
- 37 - Tygat G. N., Collen D., Verstraete M.: Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 1690-1701.
- 38 - Galanakis D. K.: Fibrinogen anomalies and disease: a clinical update. *Hematol/Oncol Clin. North. Am.*, 1992; 6: 1171-1187.
- 39 - Uzan G., Courtois G., Desmond C., Fraim M., Sala-Trepat J., Kahn A., Marguerie G.: Analysis of fibrinogen genes in patients with congenital afibrinogenemia. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1984; 120: 376-383.
- 40 - Coccheri S., Palareti G.: Fibrinogen as a risk index and

- pathogenic factor for thrombosis. *Med. Razgl* 1990; 29 (suppl. 1): 71-81.
- 41 - Rosenson R. S.: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22:933-940.
- 42 - Heinrich P. C., Castell J. V., Andus T.: Interleukin-6 and the acute-phase response. *Biochem J.* 1990; 265: 621-636.
- 43 - Schreiber G.: Synthesis, processing and secretion of plasma proteins by the liver and other organs and their regulation. In: "The Plasma Proteins: Structure; Function and Genetic Control", 2nd ed, vol. V, FW Putman (ed), Acad. Press Inc. Orlando, USA, 1987; pp. 294-363.
- 44 - Dowton S. B., Colten H. R.: Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin. Hematol.* 1988; 25: 84-90.
- 45 - Clemens M. J.: Cytokines. BIOS Scientific Publishers Limited Oxford, England 1991.
- 46 - Baumann H., Jahreis G. P., Sauder D. N., Koj A.: Human keratinocytes and monocytes release factors which regulate the synthesis of major acute phase plasma proteins in hepatic cells from man, rat, and mouse. *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 7331-7342.
- 47 - Darlington G. J., Wilson D. R., Laeman I. B.: Monocyte-conditioned medium, interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J. Cell. Biol.* 1986; 103: 787-793.
- 48 - Fey G. H., Fuller G. M.: Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol. Biol. Med.* 1987; 4: 323-338.
- 49 - Baumann H., Prowse K. R., Marinkovic S., Won K. A., Jahreis G. P.: Stimulation of hepatic acute phase response by cytokines and glucocorticoids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989; 557: 280-295.
- 50 - Geiger T., Andus T., Klapporth J., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P. C.: Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Europ. J. Immunol.* 1988; 18: 717-721.
- 51 - Akira S., Hirano T., Taga T., Kishimoto T.: Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecular (IL-1 and TNF). *FASEB J.* 1990; 4: 2860-2867.
- 52 - Yamasaki K., Taga T., Hirata Y., Yawata H., Kawamishi Y., Seet B., Tamiguchi T., Hirano T., Kishimoto T.: Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN2) receptor. *Science* 1988; 241: 825-828.
- 53 - Hibi M., Murakami M., Saito M., Hirano T., Taga T., Kishimoto T.: Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transduced gp130. *Cell* 1990; 63: 1149-1157.
- 54 - Castell J. V., Gomez-Lechon M. J., David M., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P. C.: Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1988; 232: 347-350.
- 55 - Rose-John S., Hipp E., Lenz D., Legres L. G., Korr H., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P. C.: Structural and functional studies on the human interleukin-6 receptor. Binding, cross-linking, internalization, and degradation of interleukin-6 by fibroblasts, transfected with human interleukin-6-receptor cDNA. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 3841-3846.
- 56 - Kushner I., Mackiewicz A.: Acute phase proteins as disease markers. *Dis. Markers* 1987; 5: 1-4.
- 57 - Ritchie D. G., Levy B. A., Adams M. A., Fuller G. M.: Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 1530-1534.
- 58 - Bell W. R., Kessler C. M., Townsend R. R.: Stimulation of fibrinogen biosynthesis by fibrinogen fragments D and E. *Br. J. Haematol* 1983; 53: 599-610.
- 59 - Colley C. M., Fleck A., Goode A. W., Muller B. R., Myers M. A.: Easy time course of the acute phase protein response in man. *J. Clin. Pathol.* 1983; 36: 203-207.
- 60 - Stuart J.: The acute-phase reaction and haemorrhological stress syndrome in vascular disease. *Int. J. Microc. Clin. Exp.* 1984; 3: 115-129.
- 61 - Kamel N. B.: Fibrinogen: a major cardiovascular risk factor. In: "Fibrinogen: a "New-Cardiovascular Risk Factor", E Ernst, W Koenig, GDO Lowe, TW Maeda (eds), Blackwell-MZV, Vienna, Austria 1992; pp. 101-109.
- 62 - Ernst E., Resch K. L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern. Med.* 1993; 118: 963-965.
- 63 - Chien S., Usami S., Dellenback R. J., Gregersen M. I.: Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology. *Am J. Physiol.* 1970; 219: 143-153.
- 64 - Nemerson Y., Turitto V.: The effect of flow on hemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1991; 66: 272-276.
- 65 - Rampling M. W.: Red cell aggregation as a risk factor for thrombosis. *Rev. Port. Hemorreal.* 1991; 5: 39-47.
- 66 - Lowe G. D. O.: Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb. Haemost.* 1992; 67: 494-498.
- 67 - Chooi C. C., Gallus A.: Acute phase reaction, fibrinogen level and thrombus size. *Thromb. Res.* 1989; 53: 493-501.
- 68 - Naski M. C., Shafer J. A.: A kinetic model for the -thrombin-catalyzed conversion of plasma levels of fibrinogen to fibrin in the presence of antithrombin III. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 13003-13010.
- 69 - Fatah K., Hamsten A., Blomback B., Blomback M.: Fibrin gell network characteristics and coronary heart disease: relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 1992; 63: 130-135.
- 70 - ECAT Angina Pectoris Study Group: ECAT angina pectoris study: baseline association of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 300 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Europ. Heart. J.* 1993; 14: 8-17.
- 71 - Bini A., Kudryk B. J.: Fibrin and its derivatives in the normal and disease vessel wall. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1992; 667: 112-126.
- 72 - van der Wal A. C., Becker A. E., van der Loos C. M., Das P. K.: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- 73 - Smith E. B., Thompson W. D.: Fibrin as a factor in atherogenesis. *Thromb. Res.* 1994; 73: 1-19.
- 74 - Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 488-500.
- 75 - Kaplan B. L., Bini A., Feroglio J., Kudryk B.: Fibrin and the vessel wall. In: "Fibrinogen, Thrombosis, Coagulation and Fibrinolysis", CY Lui, S Chien (eds), Plenum Press New York, USA 1990; pp. 313-318.
- 76 - Stirk C. M., Kochlar A., Smith E. B., Thomson W. D.: Presence of growth - stimulating fibrin degradation products containing fragment E in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1993; 103: 159-169.