

Fibrinogénio: Repercussões Hemorreológicas

*Carlota Saldanha**

O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática de síntese hepática que entre outras funções, participa na hemostase e hemorreologia, com particular incidência na agregação plaquetária e na agregação eritrocitária.

A hiperfibrinogenémia induz aumento de viscosidade plasmática e hiperagregação eritrocitária que, em sinergismo, contribuem para o agravamento da viscosidade sanguínea. Nesta situação, e considerando o circuito da microcirculação pós capilar o fluxo sanguíneo é retardado com consequente diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos e da eliminação dos metabolitos necessários.

Na prática, quando a concentração de fibrinogénio ultrapassa os limites da normalidade ter-se-á que determinar os valores dos parâmetros hemorreológicos, nomeadamente as viscosidades sanguínea e plasmática, a agregação e deformabilidade eritrocitárias e o hematócrito. Se da análise desses resultados se concluir que a homeostasia hemorreológica está alterada acrescentem o número de factores de risco (i) que favorecem a ocorrência de acidentes de natureza cardiovascular e/ou isquémica, e/ou (ii) que estão associados a processos inflamatórios crónicos, a alterações do metabolismo e a patologias de membrana.

Para valores de concentração de fibrinogénio dentro da normalidade podem ocorrer alterações dos parâmetros hemorreológicos na dependência directa dos factores hemodinâmicos, das propriedades dos elementos figurados e da integridade do endotélio.

*Professora Associada
Instituto de Bioquímica da FML

Fibrinogénio: Repercussões Hemorreológicas

Características químicas e funcionais do fibrinogénio

O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática, sintetizada no hepatócito e no megacariócito, constituído por 6 cadeias polipeptídicas agrupadas em três pares ($A_{2\alpha}$, $2B\beta$ e 2γ) e com tempo de semivida entre 3 a 4 dias (1). A concentração plasmática normal varia entre 200-400mg/dl, aumenta com a idade do indivíduo, é independente do sexo e diminui na estação de Verão, relativamente à do Inverno (2,3).

O fibrinogénio quando hidrolisado pela trombina perde os fibrinopéptidos A e B e transforma-se em fibrina que polimeriza em forma de rede com capacidades de reter eritrócitos e firmar o rolhão de plaquetas à parede endotelial lesada. Posteriormente, a ruptura do gel da rede de fibrina ocorre pela acção da plasmina proveniente da transformação do plasminogénio catalisada pela trombina, na presença do activador tecidual do plasminogénio. A ligação do plasminogénio pela rede de fibrina depende da estrutura desta e da concentração de fibrinogénio nela existente (4). A plasmina degrada no fibrinogénio os monómeros D e E que induzem nos macrófagos a libertação de interleucina 6 responsável a nível do fígado pela excreção do fibrinogénio (5). Este funciona como último substrato da coagulação sanguínea e como primeiro da fibrinólise; interacciona com a célula endotelial induzindo quimotaxia para os leucócitos polimorfonucleares e para os monocitos; e promove a agregação

plaquetária e eritrocitária (6-10). A extremidade carboxílica da cadeia γ é reconhecida pelo receptor GPIIb/IIIa das plaquetas activadas, promovendo a agregação plaquetária; desconhece-se a natureza química e estrutural do receptor eritrocitário membranar para o domínio terminal trinodular da cadeia $A\alpha$ do fibrinogénio responsável pela agregação eritrocitária (9-10).

O fibrinogénio é considerado como uma proteína de fase aguda (11) e como tal a sua concentração aumenta nos processos inflamatórios o que experimentalmente impede a fiabilidade do método de determinação da velocidade de sedimentação. Estados de hiperfibrinogenémia foram descritos, entre os anos sessenta e setenta, associados à isquémia do miocárdio e à mortalidade por doença coronária e na década de oitenta aos acidentes vasculares cerebrais e à doença arterial periférica (12-14). Em situação oposta, isto é, na hipofibrinogenémia congénita, a concentração de fibrinogénio é inferior a 100mg/dL e é responsável pelos sintomas hemorrágicos. Esta tendência pode também ocorrer nas desfibrinogenemias, ou seja, quando estão alteradas as regiões de clivagem dos fibrinopéptidos A e B, ou as que estão implicadas na polimerização dos monómeros da fibrina (15). As características funcionais intrínsecas ao fibrinogénio identificam-no como elemento mediador da interacção celular e participante nos processos hemostáticos, trombóticos e hemorreológicos (Figura 1).

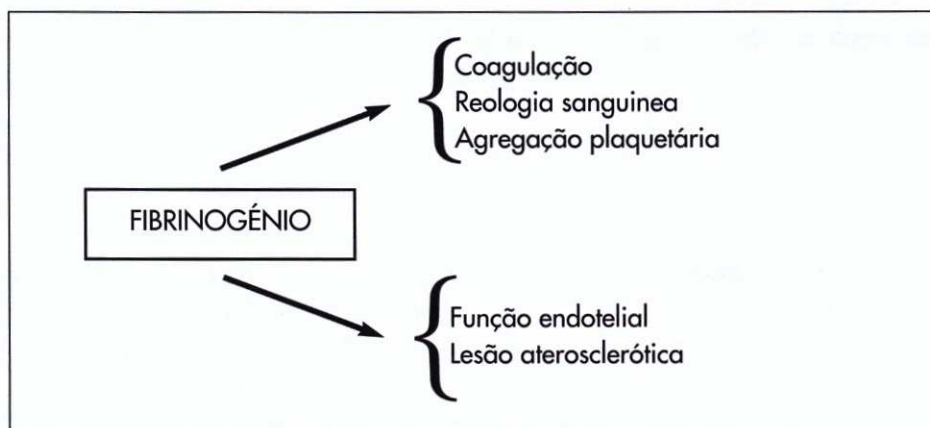


Fig. 1 - Exemplos de mecanismos fisiológicos em que o fibrinogénio participa

Fibrinogénio e hemorreologia

Os constituintes sanguíneos ao assegurarem as funções vitais de transporte (oxigénio, nutrientes, substâncias indesejáveis) e de manutenção de integridade vascular, interactivam opondo resistência ao próprio fluxo. Ao sangue atribuem-se propriedades reológicas, isto é, de deformação comportando-se como "líquido" a elevadas forças de cisalhamento e de velocidade circulatória e como "sólido" em condições opostas (Figura 2). As propriedades hemorreológicas dependem das características hemodinâmicas, da geometria e dimensão dos vasos, da composição química e propriedades físicas do sangue. O fluxo sanguíneo apresenta comportamento não newtoniano, isto é, a viscosidade varia com a força de cisalhamento diminuindo para valores superiores desta, e a valores fixos de hematócrito e temperatura. A estes determinantes de viscosidade sanguínea acrescentam-se a agregação e deformabilidade, a viscosidade plasmática, as propriedades da membrana eritrocitária, a viscosidade intraeritrocitária, a concentração das proteínas plasmáticas (fibrinogénio, imunoglobulinas) e das lipoproteínas.

Na macrocirculação o sangue torna-se mais viscoso quando o hematócrito aumenta, sendo a alteração de viscosidade sanguínea abrupta para relações de cisalhamento inferiores a 50 s^{-1} .

Variações efectivas de viscosidade sanguínea ocorrem nas grandes artérias durante o ciclo cardíaco, porque se desenvolvem relações de cisalhamento que oscilam de valor entre zero (fim de diástole) e 1000 s^{-1} (16). Também as paredes dos grandes vasos estão submetidas a relações de cisalhamento cuja intensidade depende do número de Reynolds (Re) e do diâmetro do lume (17). Para determinado diâmetro de lume a relação de cisalhamento exercida, por exemplo na parede do vaso coronário, aumenta com o valor de Re . Para valores de Re e de diâmetros reduzidos actuam elevadas relações de cisalhamento; mantendo-se Re constante, nos lumes de maior diâmetro exercem-se menores relações de cisalhamento nas paredes dos vasos, nos quais o fluxo sanguíneo circula com menor velocidade e maior viscosidade. Há proporcionalidade positiva entre a força de cisalhamento actuante nas paredes dos vasos e a relação de cisalhamento circulante (16) intimamente associada (i) às condições do

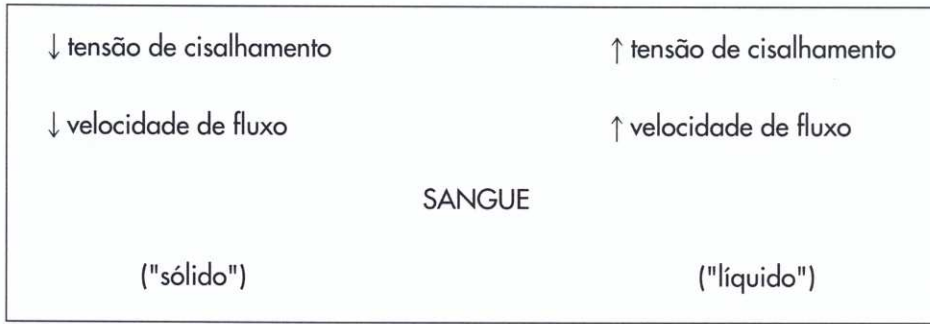


Fig. 2 - Representação esquemática que associa as características do fluxo aos pseudo estados físicos do sangue, cujos elementos participam na coagulação e intervêm na própria fluidez (inverso da viscosidade)

fluxo (diferença de pressão arteriovenosa) (ii), à geometria vascular (iii) e às propriedades hemorreológicas. Forças de cisalhamento elevadas induzem deformabilidade eritrocitária e como consequência menor viscosidade sanguínea e melhores condições circulatórias. No entanto, a exposição mantida do endotélio a forças de cisalhamento elevadas danifica-o, enquanto a aterogénese condiciona a velocidade de fluxo sanguíneo, reduzindo as forças de cisalhamento (Figura 3).

Os valores do diâmetro, da pressão interna do lume e da tensão na parede decrescem das artérias para as arteríolas e destas para os capilares; os valores da resistência ao fluxo, da relação e da tensão

de cisalhamento variam em sentido contrário (18). Nos capilares de menor diâmetro a diminuição do hematócrito local compensa a resistência do fluxo e reduz a viscosidade sanguínea com benefício para a perfusão (19). O hematócrito volta a subir quando se passa dos capilares para o sector venoso. nas vénulas a relação de cisalhamento é inferior reactivamente á das arteríolas de diâmetro similar favorecendo a agregação eritrocitária com possível formação de rolhões globulares. Esta propensão poderá acentuar-se em situações anómalas de fluxo lento motivadas por diminuição do débito cardíaco ou de pressão arterial e ser ainda reforçada em situações, por exemplo, de



Fig. 3 - Representação esquemática de interrelação vaso conteúdo nomeadamente no que respeita ás características do fluxo sanguíneo e as da parede vascular

hiperfibrinogenémia. Também a presença da placa de ateroma nas artérias, ou a existência de agregados plaquetários, ou a de leucocitos que obstruam a rede capilar poderá ocasionar a deposição a montante de glóbulos vermelhos. Nestas condições, a resistência pós-capilar sobrepõe-se à pré-capilar com eventual perda de fluído transcapilar com conseqüente aumento do hematócrito, do fibrinogénio, de outras proteínas plasmáticas, e da viscosidade sanguínea (19, 29).

Em situações normais o perfil do hematócrito pela rede capilar não é uniforme porque depende da redistribuição do débito sanguíneo pelas bifurcações e da velocidade do fluxo condicionada pela agregação eritrocitária e pelo controlo da vasomotricidade (21, 22). Alguns resultados apontam para que a vasoconstricção e a vasodilatação ao conduzirem respectivamente à diminuição e ao aumento do hematócrito contribuam para a variabilidade das condições circulatórias (18). Esta é reforçada pelas interacções entre os elementos figurados do sangue e destes com o endotélio, podendo nalguns casos o fluxo dos eritrocitos "empurrar" os leucocitos para a parede vascular. Assim, é estimulada a diapedese, e a quimotaxia, que a manterem-se serão agravadas por modificações de deformabilidade e agregação eritrocitárias.

A agregação eritrocitária é a capacidade dos glóbulos vermelhos formarem agregados mediados por proteínas plasmáticas (fibrinogénio, imunoglobulinas, albumina) absorvidas à superfície (23). A tendência agregante é influenciada (i) pelo movimento do fluxo sanguíneo (interacções, colisões, forças de cisalhamento) e (ii) pelas propriedades globulares (deformabilidade, carga superficial e morfologia) (iii) pelo hematócrito (24, 25) e (iv) pela

osmolalidade plasmática (26). A carga eléctrica negativa do glicocálice cria forças de repulsão entre os eritrocitos dificultando a agregação e promovendo a desagregação (25). Enriquecendo o meio intraglobular com cálcio aumenta a tendência agregante dos glóbulos vermelhos, sendo este o mecanismo proposto para explicar aumento de agregação eritrocitária em situações patológicas de normal concentração de fibrinogénio (27).

As moléculas de fibrinogénio aceleram a agregação eritrocitária quatro vezes mais do que as imunoglobulinas IgG, verificando-se o inverso quando o ácido siálico é removido da superfície globular (28). A neuramidase ao hidrolisar as ligações glicosídicas estabelecidas entre o ácido siálico e as proteínas da membrana permite maior superfície de contacto entre eritrocitos deformáveis acelerando o processo de agregação (29).

Em estudos epidemiológicos determinou-se *ex vivo* correlação positiva entre os valores de agregação eritrocitária e os de fibrinogénio de amostras de sangue de indivíduos normais (2). Vários estudos demonstram a referida influência entre a concentração plasmática de fibrinogénio e o índice de agregação eritrocitária determinada em amostras de sangue de indivíduos com diabetes (30, 31), com insuficiência venosa (32), com hiperlipoproteinémia primária (33) e com hipertensão (34) (Figura 4).

In vitro verificou-se que a adição da estreptocinase a alíquotas de sangue de indivíduos aparentemente saudáveis e de diabéticos diminuía a tendência agregante (por degradação do fibrinogénio pela plasmina) apesar deste efeito ser menos acentuado nas amostras dos diabéticos (35).

O fibrinogénio, para além de ser o elemento de ligação entre eritrocitos, influencia a viscosidade plasmática de

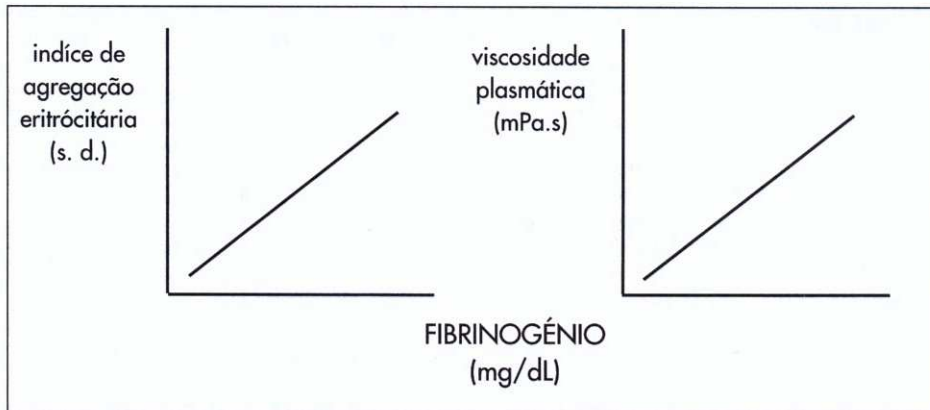


Fig. 4 - Representação esquemática do perfil de variação dos parâmetros hemorreológicos, agregação eritrocitária e viscosidade plasmática em função da concentração de fibrinogénio plasmático. No texto estão referenciadas as patologias em que foram determinadas estas correlações positivas.

modo directo como resultado da sua dimensão longa em contraste com as IgM de configuração esférica com superior peso molecular, mas de menor contributo para a viscosidade plasmática (36).

Em estudos *ex vivo* verificou-se correlação significativa ($p < 0,001$) entre a concentração plasmática de fibrinogénio e a viscosidade plasmática avaliados em amostras (colhidas após 24 horas da sessão de hemodiálise) de sangue de doentes com insuficiência renal crónica (37).

A mesma interdependência foi obtida em amostras de sangue de doentes com síndrome nefrótico (38), com doença periférica arterial (39), com diabetes mellitus (40, 41) e com doença isquémica coronária (42) (Figura 4).

A associação e a dependência dos referidos parâmetros hemorreológicos (agregação eritrocitária e viscosidade plasmática) da concentração do fibrinogénio predispõem, quando os mesmos estão elevados, para aumento da viscosidade sanguínea conducente a situações de hipóxia geradoras, por exemplo, de acidentes vasculares cerebrais (43).

O fibrinogénio como parâmetro isolado foi considerado como factor de risco primário independente (para os enfartes do miocárdio e doença cerebral) e como factor de risco secundário pelos autores de ensaios longitudinais epidemiológicos e de estudos clínicos respectivamente (44).

Na prática, quando a concentração de fibrinogénio ultrapassa os limites da normalidade ter-se-à que determinar os valores dos parâmetros hemorreológicos, nomeadamente as viscosidades sanguínea e plasmática, a agregação e deformabilidade eritrocitárias e o hematócrito.

Bibliografia

- 1 - Doolittle R. F. The structure and evolution of vertebrate fibrinogen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1983; 408: 13-26
- 2 - Lowe G. D. O., Lee A. Y., Rumley A., Smith W. C. S., Tunstall-Pedoe H. Epidemiology of haematocrit white cell count, red cell aggregation and fibrinogen: the glasgow monocastudy. *Clin. Hemorheol* 1992; 12: 535-544
- 3 - Stout R. W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9-13
- 4 - McDonagh G. Suppression of plasminogen binding to fibrin by light fibrinogen: a mechanism for how high fibrinogen enhances the risk of thrombosis. *CML - Thrombosis* 1994; 4: II-XX
- 5 - Maniatis T., Goodbourn S., Fischer J. A. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. *Science* 1987; 236: 1237-1245
- 6 - Dejena E., Languino L. R., Polentarutitit N. Interaction between fibrinogen and cultured endothelial cells. Introduction of migration and specific binding. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 11-18
- 7 - Copley A. L. The endoendothelial fibrin lining, fibrinogen gel clothing and the endothelium-blood interface. In: A. L. Copley and G. V. F. Seaman (Eds). *Surface phenomena in hemorheology. They Theoretical, Experimental and Clinical Aspects.* New York, N. Y. Acad. Sci., 1983; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1983; 416: 377-396
- 8 - Bennett J. S., Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J. Clin. Invest.* 1979; 64: 1393-1401
- 9 - Maeda N., Seike M., Kume S., Takaku T., Shiga T. Fibrinogen induced erythrocyte aggregation: Erythrocyte binding site in the fibrinogen molecule. *Biochem. Biophys. Acta* 1987; 904: 81-91
- 10 - Kloczewiak M., Timmons S., Hawiger J. Recognition site for the platelet receptor is present on the 15-residue carboxy-terminal fragment of the γ chain of human fibrinogen and is not involved in the fibrin polymerization reaction. *Thromb. Res.* 1983; 29: 249-255
- 11 - Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad.* 1982; 389: 39-48
- 12 - Ogston C. M., Ogston D. Plasma fibrinogen and plasminogen levels in health and in ischaemia heart disease. *J. Clin. Pathol.* 1966; 19: 352-356
- 13 - Hampton J. W., Mantooth J., Brandt E. N., Wolf S. G. Plasma fibrinogen patterns in patients with coronary arteriosclerosis. *Circulation* 1966; 34: 1098-1101
- 14 - Baxler K., Wisemen S., Powell J., Greenhalsh R. Pilot study of a screening test for peripheral arterial disease in middle aged men: fibrinogen as a possible risk factor. *Cardiovasc. Res.* 1988; 22: 300-302
- 15 - Gralnick H. R., Connaghan D. G. Hereditary abnormalities of fibrinogen. In: *Hematology.* E. Beutler, M. A. Lichtman, B. Scollar, T. Y. Kipps (eds) N. Y. 5th Ed. Mc Graw-Hill, Inc 1995; 1439-1453
- 16 - Cho Y. I., Kensey K. R. Effects of the non-newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: steady flows. *Biorheology* 1991; 28: 241-262
- 17 - Merrill E. W. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969; 49: 863-887
- 18 - Burton A. C. *Physiologie et biophysique de la circulation.* Alan C. Burton (ed.) Paris. Masson et Cie. 1974; 56-105
- 19 - Chien S. Rheology in the microcirculation in normal and low flow states. *Arch. Schock. Res.* 1982; 8: 71-80
- 20 - Duling B. R., Kilzman B. Local control of microvascular function: role in tissue oxygen supply. *Ann. Rev. Physiol.* 1980; 42: 373-380
- 21 - Klitzman B., Duhay B. R. Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: 4481-4490
- 22 - Schmid-Schönbein H. Progress in the understanding of the functional role of shear dependent reversible red cell aggregation in vivo: dual destabilization of the microcirculation by intravascular sedimentation venules and RBC-maldistribution in arterioles. In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz (ed). Editions Médicales Internationales 1994; vol 4: 3-4
- 23 - Chien S., Usami S., Dellenboche R. J., Gregersen M. I. Shear dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology. *Am. J. Physiol.* 1970; 219: 143-153
- 24 - Donner M., Mills P., Stoltz Y. F. Influence des protéines plasmatiques sur l'agrégation érythrocytaire. In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz (ed) Editions Médicales Internationales 1988; 2: 3-9
- 25 - Nash G. B., Wenby R. B., Sowemino Coker S. O., Heiselman H. J. Influence of cellular properties on red cell aggregation. *Clin. Hemorheol.* 1987; 7: 93-108
- 26 - Saldanha C., Martins e Silva J. Effect of plasma osmolality on erythrocyte index. In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz, M. Donner, A. L. Copley (eds). Editions Médicales Internationales 1991; 3: 142-145
- 27 - Friederichs F., Winkler H., Tillmann W. - Influence of the red blood cell Ca^{2+} ion concentration on the erythrocyte aggregation in stasis. *Biochem. Med. Metabol. Biol.* 1989; 41: 85-92
- 28 - Maeda N., Izumide Y., Suzuki Y., Shiga T. Influence of IgG and its related macromolecules on RBC aggregation. In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz, M. Donner, A. L. Copley (eds). Editions Médicales Internationales 1994; 4: 44-49
- 29 - Maeda N., Imaizumi K., Seleyi M., Shiga T. Rheological characteristics of desialylated erythrocytes in relation to fibrinogen-induced aggregation. *Biochem. Biophys Acta* 1984; 776: 151-158
- 30 - Martínez M., Vayá A., Aznar J. RBC aggregability and diabetes. In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz (ed), Editions Médicales Internationales 1994; 4: 179-182
- 31 - Houbouyan L., Stoltz Y. F. Beauchet A., Consoli N., Prinseau J., Baglin A., Cauchois G., Gogeu A. *Agrégation érythrocytaire avant et après Hémodialyses.* In: *Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire.* Y. F. Stoltz (ed), Editions Médicales Internationales 1994; 4: 196-202

- 32 - Zuccarelli F., Chabanel A., Taccoen A., Samana M. Agrégation érythrocytaire et stades d'évolution de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. In: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. Y. F. Stoltz (ed), Éditions Médicales Internationales 1994; 4: 211-215
- 33 - Vayá A., Martínez M., Aznar J. Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. In: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. Y. F. Stoltz (ed), Éditions Médicales Internationales 1994; 4: 191-195
- 34 - Lorient-Roudaut M. F., Roudaut R., Bourdens V., Gosse Pi., Dallochio M., Boisseau M. R. Erythrocyte aggregation in essential arterial hypertension. *Rev. Port. Hemorreol.* 1990; 4: 43-49
- 35 - Le Devehat C., Knodabandehlon T. Plasminogen activation and red blood cell aggregation in diabetic patients. In: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. Y. F. Stoltz (ed), Éditions Médicales Internationales 1994; 4: 191-195
- 36 - Angelkort B., Spürk P., Gerlach A., Kiesewetter H. Significance of fibrinogen with regard to blood fluidity pharmacological approaches for lowering fibrinogen. *Clin. Hemorreol.* 1987; 7: 277-286
- 37 - Barbas J., Saldanha C., Moreira C., Cardoso I., Santos A., Quintão T., Martins e Silva J. Determination of some Haemorheologic parameters in patients with chronic renal failure being submitted to chronic haemodialysis. *Rev. Port. Hemorreol.* 1988; 2: 145-152.
- 38 - Steekstra G. J., Zwaginga J. J., Nijhof E. J., Sixma J. J., Heethaar R. M. The relation between blood viscosity and plasma viscosity in the nephrotic syndrome. *Clin. Hemorreol.* 1994; 6: 769-778.
- 39 - Palareti G., Poggi M., Torricelli P., Balestra V., Coccheri S. Long term effects of Ticlopidine on fibrinogen and hemorheology in patients with peripheral arterial disease. *Throm. Res.* 1988; 52: 621-629.
- 40 - Freitas J. P., Martin Martins J., Proença C., Nunes J., Moreira C., Jorge J. P., Souza Ramalho P., Martins e Silva J. Aspectos Hemorreológicos na diabetes mellitus. *BHEM* 1984; 1: 21-36 (trabalho galardoado com o Prémio Prof. Eurico Paes - 1º. lugar ex-equ).
- 41 - Saldanha-Proença C., Martin-Martins J., Freitas J. P., Moreira C., Nunes J., Sousa Ramalho P., Martins e Silva J. Blood rheology and nonenzymatic protein glycosylation in diabetic patients. *Rev. Port. Hemorreol.* 1987; 1: 67-73.
- 42 - Botas L., Ferreira D., Cardoso L., Santo A. I., Guimarães J. P., Moreira C., Monteiro J., Brites C., Ribeiro C., Martins e Silva J. Evolution and prognostic value of plasma viscosity in ischaemic heart disease. *Rev. Port. Hemorreol.* 1987; 1 (Sup. 1): 93-108.
- 43 - Lowé G. D. O., Anderson J., Barbenel J. C., Forbes C. D. Prognostic value of rheological factors in patients following acute stroke. *Rev. Port. Hemorreol.* 1987; 1 (Sup. 1): 65-73.
- 44 - Ernst E. Fibrinogen a cardiovascular risk factor. *Clin. Hemorreol.* 1992; 12: 805-846.