

Fibrinogénio nos Doentes com Insuficiência Renal Crónica, Hemodialisados e Transplantados

José Barbas, Carlota Saldanha*, e J. Martins e Silva***

O fibrinogénio é uma proteína plasmática com importantes funções na reacção de fase aguda, na coagulação e hemostase e na agregação eritrocitária. Por outro lado, o aumento dos seus valores constitui um factor independente de risco vascular.

Avaliámos os níveis de fibrinogénio plasmático (Fb) em doentes com insuficiência renal crónica em tratamento conservador (IRC), hemodialisados sem (IRC-HD) e com terapêutica com eritropoietina recombinante humana (IRC-HD-rHuEPO) e transplantados (TxR).

Nos doentes IRC, IRC-HD e IRC-HD-rHuEPO obtivemos valores de Fb significativamente mais elevados do que nos controlos. Os valores do Fb nos TxRs não se diferenciam significativamente dos obtidos nos controlos.

A fisiopatologia deste aumento do Fb está por investigar, assim como os eventuais efeitos nocivos sobre a morbilidade e a mortalidade cérebro e cardiovascular destes doentes.

* Professor de Medicina da FM L
Nefrologista HSM e CHL
Unidade de Nefrologia (Medicina III), HSM
Centro de Hemodiálise do Lumiar
**Professor Catedrático de Bioquímica da FML
**Professora Agregada de Bioquímica da FML
Instituto de Bioquímica FML

Fibrinogénio nos Doentes com Insuficiência Renal Crónica, Hemodialisados e Transplantados

Introdução

O fibrinogénio é uma glicoproteína do plasma sanguíneo com importantes acções na coagulação e hemostase, na agregação eritrocitária e na resposta inflamatória. As suas grandes dimensões (peso molecular = 340.000 Daltons) e a sua forma alongada (relação comprimento/diâmetro 18/1) além de explicarem o papel predominante que desempenha na formação de agregados de eritrocitos, justificam o forte efeito que tem na viscosidade sanguínea.

A síntese do fibrinogénio é feita no fígado e induzida por diversas substâncias envolvidas nos processos da reacção de fase aguda. Esta síntese hepática não é influenciada pelos seus níveis plasmáticos, sendo porém estimulada pelos próprios produtos de degradação.

O aumento dos níveis plasmáticos do fibrinogénio constitui um factor independente de risco cerebro e cardiovascular, além de conduzir à elevação dos valores da agregação eritrocitária, da viscosidade plasmática e da viscosidade sanguínea total (1,2,3,4,5,6,7).

Sendo a insuficiência renal crónica (IRC) e a hemodiálise interativa (HD) situações clínicas que se acompanham de um estado de inflamação aguda sub-clínica persistente e constituindo as doenças cerebro e cardiovasculares importantes causas de morbidade e mortalidade, justifica-se plenamente analisar e discutir o comportamento do fibrinogénio nos doentes com esta patologia e sujeitos a esta terapêutica substitutiva da função renal.

É também importante avaliar os eventuais efeitos da correção parcial da anemia dos hemodialisados com eritropoietina recombinante humana (rHuEPO) e da transplantação renal (TxR) sobre os níveis do fibrinogénio.

1. População

Estudaram-se doentes com insuficiência renal crónica em tratamento conservador (IRC) (depuração da creatinina ≤ 15 ml/min), em hemodiálise (IRC-HD) sem e com rHuEPO e com TxR (creatinina ≤ 2 mg/dl) (Quadro I). Utilizaram-se dois grupos de controlo, cada um constituído por vinte indivíduos aparentemente saudáveis (Quadro I).

As etiologias da insuficiência renal dos doentes dos grupos IRC e IRC-HD constam dos Quadros II e III, respectivamente. Não foram incluídos no estudo doentes com marcada obesidade, acentuados hábitos tabágicos, diabetes mellitus, hipertensão arterial moderada ou grave, amiloidose, doenças do colagénio, insuficiência hepática e infecções localizadas ou sistémicas.

2. Métodos

As amostras de sangue foram obtidas dos doentes e dos controlos por punção da

QUADRO I

Caracterização dos grupos de doentes insuficientes renais crónicos (IRC), hemodializados sem (IRC-HD) e com (IRC-HD-rHuEPO) terapêutica com eritropoietina recombinante humana, transplantados não estudados (TxR1) e estudados (TxR2) previamente durante a fase de hemodiálise e dos grupos de controlos A e B (CA e CB).

Grupo	n ^o	Sexo	Idade
IRC	24	22M; 2F	48(19-82)
IRC-HD	40	20M; 20F	48,2(20-68)
IRC-HD-rHuEPO	11	6M; 6F	49(20-66)
TxR1	16	11M; 5F	40(24-59)
TxR2	14	6M; 8F	46(33-70)
Controlos A	20	8M; 12F	36,5(24-40)
Controlos B	20	10M; 10F	40(24-63)

QUADRO II

Etiologia da insuficiência renal aos doentes em terapêutica conservadora .

Imunológica:	
- Glomerulonefrite crónica	6
Não -imunológica:	
- Nefroangiosclerose	5
- Obstrutiva	4
- Litíase	1
- Tuberculose renal	1
Não esclarecida	7

QUADRO III

Etiologia da insuficiência renal nos hemodializados.

Imunológica:	
- Glomerulonefrite crónica	12
Não -imunológica:	
- Nefroangiosclerose	6
- Nefropatia tubulointerstitial	3
- Nefropatia obstrutiva	4
- Poliquistose renal	1
- Tuberculose renal	2
Não esclarecida	14

veia do sangradouro, após garrotagem de curta duração. As colheitas foram efectuadas de manhã, após um período de 12 horas de jejum, sendo as aliquotas recolhidas em tubos contendo EDTA tripotássio (2 mg/ml sangue).

O doseamento do fibrinogénio foi feito por imunodifusão radial simples em placas Nor-Partigem (Boehringer) nos doentes IRC, IRC-HD, IRC-HD-rHuEPO e Txr1 e nos controlos. Nos doentes TxR2 foi utilizado o método de Clauss já com valores de referência.

96

3 . Resultados

Nos doentes IRC os valores do fibrinogénio foram significativamente ($p < 0.001$) mais elevados do que no grupo controlo (Tabela I). Não se observaram diferenças significativas entre os doentes com ou sem etiologia imunológica.

Os valores do fibrinogénio foram também significativamente ($p < 0.001$) mais elevados no grupo de doentes IRC-HD do que nos controlos (Tabela II) e também não se verificaram diferenças significativas entre

TABELA I

Comparação dos valores do fibrinogénio (Fb) plasmático dos doentes insuficientes renais crónicos (IRC) e dos controlos A (CA).

Parâmetros	IRC	Controlos A	p
Fb (mg/dl)	819(490-906)	456(300-580)	<0,001
		- Medianas e limites mínimos e máximos - Teste de Mann-Whitney	

TABELA II

Comparação dos valores do fibrinogénio (Fb) plasmático dos doentes hemodialisados (IRC-HD) e dos controlos A.

Parâmetros	IRC-HD	Controlos A	p
Fb (mg/dl)	552(368-830)	456(300-580)	<0,01
		- Medianas e limites mínimos e máximos - Teste de Mann-Whitney	

TABELA III

Comparação dos valores do fibrinogénio (Fb) plasmático dos controlos (CA) e dos doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise (IRC-HD) antes e após (IRC-HD-rHuEPO) 3, 9 e 18 meses (M) de terapêutica com eritropoietina recombinante humana.

Parâmetros	CA	IRC-HD	IRC-HD-rHuEPO		
			3M	9M	18M
Fb (mg/dl)	486±100	*594±69	*576±81	*571±134	*618±54
					- Médias e desvios padrão - Teste t de Student e análise de variância (ANOVA one way) - *p<0,01

os doentes com ou sem etiologia de tipo imunológico.

No grupo de 11 doentes IRC-HD medicados com rHuEPO verificou-se que os valores do fibrinogénio eram significativamente ($p<0.001$) superiores aos dos controlos já na determinação efectuada antes do início da terapêutica e assim se

mantiveram nas análises efectuadas aos 3,9 e 18 meses ($p<0.001$) (Tabela III).

Nos 16 doentes com transplante renal não estudados previamente durante a fase de hemodiálise (TxR1) verificou-se que os valores do fibrinogénio não se diferenciavam significativamente dos controlos (Tabela IV).

TABELA IV

Comparação dos valores do fibrinogénio (Fb) plasmático dos doentes com transplante renal* (TxR1) e dos controlos B (CB).

Parâmetros	TxR1	Controlos B	p
Fb (mg/dl)	543(375-743)	456(360-735)	NS
- Medianas e limites mínimos e máximos - Teste de Mann-Whitney - NS: Não significativo *não estudados durante a fase de hemodiálise.			

TABELA V

Valores do fibrinogénio (Fb) dos doentes com transplante renal estudados previamente durante a fase de hemodiálise

Parâmetros	TxR	Valores de referência
Fb (mg/dl)	306(226-389)	180-350

Nos 14 doentes transplantados em que se analisou o fibrinogénio na fase de hemodiálise (TxR2) não foi possível efectuar uma comparação directa dos valores pré e pós-TxR, pois que se utilizaram métodos diferentes de análise (Tabela V). No entanto podemos referir que a determinação efectuada com o método de imunodifusão radial durante o período de hemodiálise, 7 dos doentes (50%) tinham valores francamente superiores ao máximo dos controlos, enquanto que após transplantação apenas 3 apresentavam valores pouco superiores ao máximo de referência.

4. Discussão

Nos doentes com IRC a elevação do fibrinogénio plasmático pode ser englobada

na resposta não específica de proteínas de fase aguda que alguns autores (8) sugerem existir na insuficiência renal, mas cuja fisiopatologia e características laboratoriais estão ainda por definir.

Gordge e colab. (8) verificaram a existência de uma correlação positiva entre os valores elevados de fibrinogénio e os valores também elevados de viscosidade plasmática e Caimi e colab. (9) entre aqueles e os da agregação eritrocitária.

Nos nossos doentes não verificamos essas correlações (dados pessoais em publicação). Os valores da viscosidade plasmática estavam elevados mas não se correlacionaram com os valores do fibrinogénio, talvez porque dependem também de outros factores determinantes como sejam outras proteínas plasmáticas, lípidos e lipoproteínas (10, 11). A agregação eritrocitária estava normal apesar dos valores elevados do fibrinogénio.

Os doentes em hemodiálise crónica mantêm níveis elevados de fibrinogénio (12, 13, 14, 15, 16) e nesta situação o quadro de inflamação aguda subclínica encontra-se melhor caracterizado. Vários autores obtiveram valores elevados de outras proteínas de fase aguda (17, 18, 19, 20) embora não tenha sido ainda possível definir um padrão bioquímico homogénio. As suas causas devem ser investigadas no

âmbito mais amplo da bioincompatibilidade da diálise.

Os valores do fibrinogénio correlacionaram-se positivamente com os valores elevados da viscosidade plasmática nos nossos doentes (21) e o mesmo é referido por outros autores (13, 14, 15). Apenas Böhler e colab. (16) referiram valores normais de viscosidade plasmática na presença de valores aumentados de fibrinogénio.

Os nossos resultados (21) mostraram valores normais de agregação eritrocitária apesar dos valores elevados do fibrinogénio, à semelhança do já referido para os insuficientes renais em tratamento conservador. Böhler e colab. (16) obtiveram resultados concordantes, enquanto que Hein e colab. (13) referiram valores elevados de agregação eritrocitária que se correlacionaram positivamente com os de fibrinogénio.

A coexistência de valores elevados de fibrinogénio com valores normais de agregação eritrocitária nos doentes com insuficiência renal, quer em tratamento conservador quer submetidos a hemodiálise interactiva, é difícil de explicar sabendo que o fibrinogénio tem um efeito predominante na formação dos agregados eritrocitários, devido à sua estrutura muito alongada que lhe permite estabelecer facilmente pontes entre os eritrocitos. A confirmarem-se estes resultados teremos de admitir que os insuficientes renais têm outras alterações que condicionam uma deficiente ligação do fibrinogénio aos eritrocitos e/ou que aumentam as forças de repulsão.

Nos doentes em hemodiálise medicados com a r-HuEPO e avaliados durante 18 meses os valores do fibrinogénio mantiveram-se elevados, sendo sempre correlacionáveis positivamente com a viscosidade plasmática também elevada e nunca com a agregação eritrocitária

persistentemente normal (22, 23). Schaefer e colab. (12), Koppensteinere colab. (14) e Böhler e colab (16) também referiram a persistência de valores elevados de fibrinogénio após correlação parcial da anemia com r-HuEPO, tendo os dois primeiros grupos (12,14) obtido valores elevados de viscosidade plasmática e o último (16) valores normais.

Em ambos os grupos de doentes transplantados obtivemos valores normais de fibrinogénio utilizando dois métodos distintos de análise. Na literatura não nos foi possível encontrar dados sobre o comportamento deste parâmetro bioquímico em doentes com transplante renal.

Podemos, assim, concluir que o fibrinogénio se encontra elevado nos doentes com insuficiência renal crónica em terapêutica conservadora, persistindo esta elevação nos doentes hemodialisados com ou sem terapêutica com r-HuEPO e normalizando após transplantação renal com sucesso.

As causas do aumento do fibrinogénio nestes doentes estão por investigar, mas esse aumento pode constituir uma factor de risco independente para a elevada morbidade e mortalidade cerebro e cardiovascular dos doentes com insuficiência renal em hemodiálise crónica. Infelizmente não dispomos ainda de meios terapêuticos para a sua normalização, embora seja interessante verificar o seu comportamento com o uso de filtros e de banhos de diálise mais biocompatíveis.

A normalização dos valores elevados do fibrinogénio após transplantação renal vem anular um factor de risco vascular, o que permitirá certamente compensar em parte os efeitos do aumento do hematócrito e da dislipidémia.

Bibliografia

- 1 - Lowe G. D. O., Lee A. J., Rumlay W. C. S., Tunstall-Pedoe H. - "Epidemiology of the haematocrit, whole cell count, red cell aggregation and fibrinogen: The Glasgow Monica Study". - Clin. Hemorheol, 1988; 8: 517-524.
- 2 - Wilhelmsen J., Svardsudd K., Korsen-Bengtson K. et al. - "Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction". - New Engl J. Med., 1984; 34: 501-505.
- 3 - Stone M. C., Thorp J. M. - "Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor". - J. Roy Cell Gen. Pract., 1985; 35: 565-569.
- 4 - Meade T. W., Brozovic M., Chaksabarti R. R., et al. - "Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study". - Lancet, 1986; 2: 533-537.
- 5 - Kamei W. B., Wolf P. A., Castelli w. P., D'Agostino R. B. - "Fibrinogen and risk of cardiovascular disease - The Framingham Study". - JAMA, 1987; 258: 1183-1191.
- 6 - Elwood P. C., Yarnell Y. W. G., Sweetnam P. M., O'Brian J. R. - "Plasma viscosity and fibrinogen in the Caerphilly and Speedwell Studies". - Clin. Hemorheol, 1992; 12: 545-548.
- 7 - Ernst E. - "Fibrinogen, a cardiovascular risk factor". - Clin. hemorheol, 1992; 12: 805-816.
- 8 - Gorge M. P., Faint R. W., Tylance P. B., Neild G. H. - "Abnormal blood rheology in progressive renal failure: A factor in non-immune glomerular injury?" - Nephrol Dial Transplant, 1988; 3: 257-262.
- 9 - Caimi G., Vaccaro F., Serra A., et al. - "Macro and microrheological determinants in chronic renal failure". - Clin Hemorheol, 1988; 8: 433-437.
- 10 - Jung F., Pindur G., Kiesewetler H. - "Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen Study". - Clin Hemorheol, 1992; 12: 557-571.
- 11 - Koenig W., Sund M., Ernst E, et al. - "Blood lipids and lipoproteins are main determinants of plasma viscosity - Results from the Monica-Project". - Clin Hemorheol, 1992; 12: 549-555.
- 12 - Schaeffer R. M., Leschke M., Strauer B. E., Heibland A. - "Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin". - Am. J. Nephrol., 1988; 8: 449-453.
- 13 - Hein H. Y., Bauersachs R. M., Feinstein E. L., Meiselman H. Y. - "Hemorheological abnormalities in chronic renal failure". - Clin Hemorheol, 1988; 8: 425-431.
- 14 - Koppensteiner R., Stockenhuber F., Jahen C., et al. - "Changes in determinants of blood rheology during treatment with haemodialysis and recombinant human erythropoietin". - Br. Med. J., 1990; 300: 1626-1627.
- 15 - Feriani M., Kimmel P. L., Kurantsin-Mills Y., Bosch J. P. - "Effect of renal replacement therapy on viscosity in end-stage renal disease patients". - Am. J. Kidney Dis., 1992; 19: 131-139.
- 16 - Bohler T., Leo A., Linderkamp O., Braun A., Schärer K. - "Haemorheological changes in uraemic children in reponse to erythropoietin treatment". - Nephrol Dial Transplant, 1993; 8: 140-145.
- 17 - Haubitz M., Schuze M., Koch K. M. - "Increase of c-reactive protein serum values following haemodialysis". - Nephrol Dial Transplant, 1990; 5: 500-503.
- 18 - Docci D., Bilanciani R., Baldrali L., et al. - "Elevated acute phase reactants in haemodialysis patients". - Clin. Nephrol, 1990; 34: 88-91.
- 19 - Lucia M., Trznardel K., Paradowski M., Kubasiewicz-Ujjina B. - "Haemodialysis - induced changes in blood serum concentration of some acute-phase proteins in chronic uraemic patients (abst.)". - Nephrol Dial Transplant, 1990; 5: 469.
- 20 - Argilés A., Kerr P. G., Morad G., Mion C. M., Atkins R. C. - "Serum α 2- macroglobulin in haemodialysis patients: Baseline and Kinetic studies". - Nephrol Dial Transplant, 1993; 8: 1118-1123.
- 21 - Barbas J., Pinto Y., Cardoso L., Moreira C., Saldanha C. - "Avaliação de alguns parâmetros hemorreológicos e da constituição lipídica e proteica da membrana eritrocitária em doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise interactiva". - Rev. Port. Hemorreol., 1989; 3: 57-82.
- 22 - Barbas J., Martins Prata M., Cardoso L., et al. - "Effects of partial correction of anaemia with recombinant human erythropoietin on the haemorheological profile of haemodialysis patients". - Rev. Port. Hemorreol., 1989; 3: 269-276.
- 23 - Barbas J., Martins Prata M., Cardoso L., et al. - "Estudo de parâmetros hemorreológicos durante 18 meses em doentes hemodialisados tratados com eritropoietina (abst.)". - Livro de Resumos do 6º Congresso Português de nefrologia, Lisboa, 1991.