

Fibrinogénio e Aterosclerose

*Carlos Perdigão**

Numerosos trabalhos têm vindo a relacionar os valores plasmáticos do fibrinogénio com eventos cardiovasculares de origem aterosclerótica. Neste trabalho discute-se o papel que o fibrinogénio parece ter na própria etiopatogénese da aterosclerose. São enunciados os principais mecanismos etiopatogénicos que permitem explicar esta acção, relacionando-se depois o fibrinogénio com os diversos factores de risco de aterosclerose conhecidos, com particular ênfase no consumo do tabaco, nas dislipidemias, na hipertensão arterial e nos aspectos hemorreológicos. Aborda-se também a relação entre os níveis plasmáticos do fibrinogénio e a gravidade da doença aterosclerótica, bem como o seu valor predizente de risco secundário nesta situação. Termina-se discutindo os dados actualmente disponíveis no sentido de se considerar o fibrinogénio apenas como um marcador ou, pelo contrário, como um factor de risco de doença aterosclerótica.

*Professor Agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa
Chefe de Serviço Titulado da UTIC - Arsénio Cordeiro do Hospital de Santa Maria Lisboa

Fibrinogénio e Aterosclerose

Introdução

Há mais de duas décadas que se vem relacionando a elevação dos valores plasmáticos do fibrinogénio com eventos cardiovasculares de origem aterosclerótica, seja nas doenças arteriais coronárias, seja nas doenças arteriais cerebrovasculares ou dos membros inferiores (1-3). Nos últimos dez anos surgiram diversos estudos epidemiológicos que confirmaram a persistência desta relação (4-13). O problema hoje em discussão não é o desta relação, que se considera perfeitamente demonstrada, mas sim de se saber se se trata de um marcador da doença ou se pelo contrário o fibrinogénio desempenha um papel na etiopatogénese da aterosclerose.

O que é o fibrinogénio?

O fibrinogénio é uma proteína produzida fundamentalmente no fígado, cuja regulação qualitativa e quantitativa é de origem genética, exceptuando nas situações de reacção de fase aguda, onde é possível que existam mecanismos reguladores múltiplos e diferentes entre si (14). Quando se fala do fibrinogénio como substância fala-se de um composto para o qual estão descritas mais de 140 variedades de alterações estruturais moleculares (15). Esta complexidade de formação e de estrutura do fibrinogénio faz com que ainda hoje seja difícil de

interpretar as alterações quantitativas encontradas nas suas concentrações plasmáticas em diferentes situações clínicas, e de as valorizar no sentido de causa ou efeito destas mesmas situações. Do ponto de vista funcional o fibrinogénio é o mais abundante factor da coagulação, intervindo nela como precursor da fibrina, mas desempenhado também um papel importante na fibrinólise, na função plaquetar, nas funções da parede vascular, e ainda em sistemas tão diversos como a inflamação e a imunidade (14, 16).

Mecanismos etiopatogénicos possíveis para explicar a acção aterogénica do fibrinogénio

Podemos agrupar em quatro os mecanismos que têm sido propostos para explicar o papel do fibrinogénio na aterosclerose (Quadro I e Figura 1) (17).

Por um lado, uma acção directa de tipo infiltrativo da parede vascular pelo fibrinogénio, que captaria factores de coagulação, LDL, ele próprio se transformando em produtos de degradação, os quais estimulariam a proliferação de células musculares bem como a captação de lípidos pelos macrófagos, favorecendo a formação e o crescimento da placa aterosclerótica (18).

Por outro, uma acção pró-trombótica e pró-agregante plaquetar, através da ligação do fibrinogénio aos receptores IIb/IIIa das plaquetas, que favoreceria a aterosclerose

Quadro I

Fibrinogénio e Aterosclerose	
Mecanismos Etiopatogénicos	
1.	Acção directa de tipo infiltrativo da parede vascular → placa de ateroma
2.	Acção pró-trombogénica e pró-agregante plaquetar → aterosclerose parietal, trombose arterial e doença microvascular.
3.	As elevadas concentrações no plasma fortaleceriam a estrutura do trombo.
4.	Efeito hemorreológico → aterogénese e trombogénese.

parietal, especialmente se actuando em lesões endoteliais prévias, e conduzindo assim à trombose arterial e à própria doença microvascular (17, 19).

Um terceiro mecanismo etiopatogénico invocado seria o fortalecimento da estrutura do trombo pelas elevadas concentrações do

fibrinogénio plasmático (18, 20).

Finalmente, o próprio efeito hemorreológico das elevadas concentrações plasmáticas do fibrinogénio, ao aumentar a viscosidade plasmática, teria um efeito favorável na aterogénese e na trombogénese (14, 16, 17).

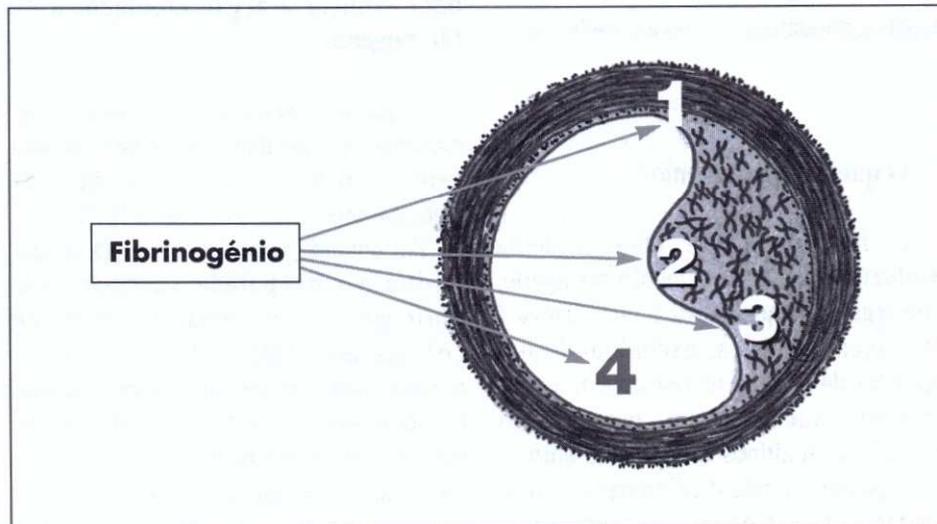


Fig. 1: Mecanismos etiopatogénicos para explicar a acção aterogénica do fibrinogénio. 1- Infiltração com captação de LDL e factores da coagulação; 2- Acção pró-agregante e pró-trombótica; 3- Fortalecimento do trombo; 4- Efeito hemorreológico com aumento da viscosidade plasmática

Quadro II**Fibrinogénio e Aterosclerose****Interação com outros
Factores de Risco**

1. Tabaco
2. Colesterol
3. LDL
4. Pressão Arterial
5. Viscosidade Plasmática
6. Agregação Plaquetar

Fibrinogénio e outros factores de risco de aterosclerose

A relação directa entre os níveis plasmáticos de fibrinogénio e o aumento da incidência de eventos cardiovasculares foi demonstrada em diversos estudos epidemiológicos (4-13). Assim, nos estudos de Framingham (9), de Gottemborg (5) e no PROCAM (7-8), verificou-se que a maior percentagem de eventos cardiovasculares se verifica na população em que os valores plasmáticos do fibrinogénio se encontravam no tercil mais elevado. Isto tanto se verificava quando se considerava a doença cardíaca isquémica como a doença cerebro-vascular.

Numa meta-análise apresentada por Ernst em 1993 (21), com base em seis grandes estudos epidemiológicos (CSCDHS - Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies; Framingham Study; Gothemborg Study; GRIPS - Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study; NPHS - Northwick Park Heart Study; PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster Study), em que se comparava a frequência de

eventos cardiovasculares entre a população do tercil de concentrações de fibrinogénio plasmático mais baixo e a população do tercil mais elevado, verificava-se uma diferença de eventos significativa (odds ratio de 2,3, com um intervalo de confiança de 95% entre 1,9 e 2,8).

No entanto, diversos estudos têm salientado a interação entre os valores elevados do fibrinogénio plasmático e diversos factores considerados de risco de aterosclerose, nomeadamente a idade, o tabaco, o colesterol total e as LDL, a pressão arterial, a viscosidade plasmática e a agregação plaquetar (Quadro II).

Quanto à idade, todos os estudos demonstram que o valor do fibrinogénio plasmático sobe em função da idade do individuo, e esta é provavelmente a principal determinante deste factor (17, 20).

Em relação ao tabaco, verificou-se que o seu consumo elevado se relacionava com níveis elevados de fibrinogénio plasmático, mas que estes níveis diminuíam após a interrupção de fumar (12, 22, 23). No Scottish Heart Study (12) e no Northwick Park Heart Study (22) os valores plasmáticos do fibrinogénio regressam progressivamente para níveis semelhantes aos dos não fumadores cerca de 20 anos após a interrupção do uso do tabaco. No entanto, no British Regional Heart Study (23) os níveis do fibrinogénio, embora descendo, nunca atingem os valores dos não fumadores mesmo passados 20 anos. Admite-se que este aumento do fibrinogénio nos fumadores esteja relacionado com a reacção de fase aguda como resposta do epitélio pulmonar e do endotélio arterial (14, 16).

Quanto à interação entre o fibrinogénio e o colesterol, numerosos estudos mostraram uma relação directa entre os seus níveis plasmáticos, sendo esta relação particularmente significativa na

mulher (9, 12, 20). Verificou-se também que a frequência de eventos cardiovasculares é máxima quando os valores plasmáticos de ambos se encontram elevados (17, 24). No entanto, enquanto que para valores elevados do fibrinogénio a frequência de eventos cardiovasculares é sistematicamente elevada, sendo tanto maior quanto mais elevados os valores do colesterol plasmático, os valores elevados do colesterol apenas se relacionam com frequência elevada de eventos cardiovasculares quando associados a níveis plasmáticos elevados de fibrinogénio (8, 17, 25).

Situação semelhante é a que se verifica em relação à interacção entre a pressão arterial sistólica e o fibrinogénio. Assim, no estudo de Gothemborg (5), os valores plasmáticos do fibrinogénio elevados relacionam-se com elevada frequência de acidentes vasculares cerebrais, mas estes triplicavam a frequência quando aos elevados valores do fibrinogénio se associava uma pressão arterial sistólica muito elevada. Por outro lado, os valores elevados da pressão arterial sistólica apenas se relacionaram com o aumento de acidentes vasculares cerebrais quando associados a valores elevados do fibrinogénio plasmático (5, 17).

É evidente que sendo o fibrinogénio uma das componentes proteicas mais importantes do plasma, a sua concentração influencia decisivamente a viscosidade plasmática, condicionando as propriedades hemorreológicas do sangue (14, 16). Diversos estudos demonstraram esta relação entre o aumento do fibrinogénio e da viscosidade e a ocorrência de eventos vasculares isquémicos cardíacos, cerebrais e dos membros inferiores (10, 11, 24-28). Em relação à agregação plaquetar, diversos estudos demonstraram a influência dos níveis plasmáticos do fibrinogénio na sua

promoção, e talvez mesmo na sua regulação (2, 14, 19). É pois compreensível que os elevados níveis de fibrinogénio, ao promoverem a agregação plaquetar, possam contribuir para a formação do trombo arterial. No entanto, o mecanismo da agregação plaquetar é complexo, diversos factores concorrem para a sua regulação, muitas incógnitas há ainda neste campo, e os níveis do fibrinogénio devem ser entendidos como mais um dos mecanismos reguladores da agregação plaquetar (14, 19).

Fibrinogénio e Gravidade da Doença Aterosclerótica

Para além de uma relação evidente entre os níveis plasmáticos do fibrinogénio e a existência de doença aterosclerótica, e de uma inter-relação demonstrada com numerosos factores de risco de aterosclerose, tem sido sugerido que existe mesmo uma relação entre os níveis do fibrinogénio e a gravidade da doença aterosclerótica. Assim, Lowe (29), com base nos dados do Edinburgh Artery Study, verificou que a gravidade da doença arterial periférica era proporcional ao nível plasmático do fibrinogénio, sendo esta proporcionalidade mais evidente nos fumadores. Também Kostis (30), ao avaliar a gravidade da doença coronária por angiografia, verificou uma relação directa entre esta e os níveis plasmáticos do fibrinogénio. Embora diversos outros estudos tenham encontrado esta relação apoiados no exame coronariográfico (17, 31, 32), é no entanto nos resultados publicados pelo ECAT Angina Pectoris Study Group (33), com base na avaliação coronariográfica de 3000 doentes com

angina de peito, que esta relação entre a gravidade da doença coronária aterosclerótica e os níveis plasmáticos do fibrinogénio é melhor posta em evidência.

Num trabalho de Baller (34) recentemente apresentado, em que compara os níveis plasmáticos de fibrinogénio em doentes com angina estável, angina instável e trombo intracoronário, todos estudados por coronariografia, verifica-se que o fibrinogénio é progressivamente mais elevado nos doentes com angina estável, angina instável, angina de repouso e doentes com trombo intracoronário.

Fibrinogénio como factor predizente de risco secundário na doença aterosclerótica?

Verificada a relação entre os níveis plasmáticos do fibrinogénio e as manifestações clínicas de doença aterosclerótica, surge a pergunta sobre se a manutenção desses níveis elevados influenciará o aparecimento de novos eventos vasculares ateroscleróticos. Dito de outro modo, poderá o fibrinogénio ser considerado como um factor predizente de risco secundário na doença aterosclerótica? Os trabalhos de Fulton (1) e Martin (35), incidindo em populações sobreviventes de enfarte agudo do miocárdio, encontraram uma relação directa entre os valores plasmáticos do fibrinogénio e a ocorrência de eventos cardiovasculares, fatais ou não. Também Resh (28), estudando uma população sobrevivente de acidente cerebro-vascular, encontrou uma relação no mesmo sentido. O mesmo verificaram Banerjee (36) e Fowkes (37) em doentes com doença arterial periférica e

claudicação intermitente, confirmando a relação entre os níveis elevados do fibrinogénio plasmático e a ocorrência de enfarte do miocárdio, acidente isquémico cerebral ou morte (cardiovascular ou cerebrovascular). No curioso trabalho de Wiseman (38), o valor plasmático do fibrinogénio mostrou-se também um bom predizente de reoclusão de enxertos venosos femuro-popliteus. Também Gotta (39), num grupo de doentes com estenoses ateroscleróticas das artérias carótidas, verificou esta relação directa entre o fibrinogénio e a progressão da doença.

Fibrinogénio: marcador ou factor de risco de doença aterosclerótica?

Os numerosos estudos clínicos e epidemiológicos que foram realizados ao longo de mais de uma década permitem afirmar que existe uma relação evidente entre os níveis plasmáticos de fibrinogénio e a doença aterosclerótica. Os estudos mais recentes mostraram que existe uma relação directa entre estes níveis e a gravidade da doença aterosclerótica. Em grande parte dos trabalhos que atrás referimos verificou-se uma associação entre os níveis elevados de fibrinogénio e a presença de outros factores de risco aterosclerótico, tendo alguns autores demonstrado que a redução do consumo do tabaco, o exercício físico e o controle da diabetes reduzem os níveis plasmáticos do fibrinogénio. Mas o problema não está ainda esclarecido quanto ao papel do fibrinogénio como factor independente de risco de aterosclerose. Na verdade, embora Handa (40) na análise multifactorial que faz reconheça o fibrinogénio como factor de risco independente da gravidade da doença aterosclerótica, isto não foi confirmado

noutros trabalhos (41). É claro que a metodologia e a população estudada variam de estudo para estudo, e isso poderá justificar alguma disparidade de resultados. Embora quase tudo aponte para que o fibrinogénio desempenhe um papel importante na etiopatogenia da aterosclerose, o seu papel como factor independente de risco não está ainda

cabalmente demonstrado. É possível que os trabalhos em curso venham a esclarecer definitivamente este problema. De qualquer modo, pode afirmar-se que em indivíduos com hipertensão arterial, fumadores, diabéticos ou com dislipidemias, os níveis do fibrinogénio são uma determinante importante de risco cardiovascular.

Bibliografia

- 1 - Fulton RM, Duckett K. Plasma Fibrinogen and Thromboemboli after Myocardial Infarction. *Lancet* 1976; 2: 1161-4.
- 2 - Lowe GDO, Reavey MM, Johnston RV et al. Increased platelet aggregates in vascular and non-vascular illness: correlation with plasma fibrinogen and effect of anacrod.
- 3 - Stuart J, George AJ, Davies AJ et al. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 464-7.
- 4 - Meade TW, North WRS, Chakraborti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death; early results of prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-3.
- 5 - Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtén K, Larsson B et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-5.
- 6 - Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor. *J Roy Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-9.
- 7 - Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Epping PH, Van de Loo J. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet* 1987; 1: 461.
- 8 - Heinrich J, Schulte, Balleisen L, Assmann G, Van de Loo J. Predictive value of haemostatic variables in the Procarn Study. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 815.
- 9 - Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183-6.
- 10 - Lowe GDO, Smitt WGS, THunstable-Pedol HD, Crombie IK et al. Cardiovascular risk and haemorrhology-results from the Scottish Health Study and the MONICA Project, Glasgow. *Clin Hemorheol* 1988; 8: 517-524.
- 11 - Ernst E, Koenig W, Matrai A, Keil V. Plasma viscosity and hemoglobin in the presence of cardiovascular risk factors. *Clin Hemorheol* 1988; 8: 507-15.
- 12 - Lee A J, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstable-Pedol H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-9.
- 13 - Folsom A R, Wu K K, Conlan MG. Fibrinogen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. in: Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW, eds. *Fibrinogen, a "new" cardiovascular risk factor*. Wien Blackwell MZW 1992; 124-9.
- 14 - Ferrer Antunes C, Palmeiro A. Biologia molecular, fibrinogénio e trombose. *Rev Port Cardiol* 1993; 12: 557-81.
- 15 - Galnick HR. Congenital abnormalities of fibrinogen. in: *Hematology*, edited by William J. Williams et al. 4th ed McGraw-Hill 1991.
- 16 - Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl K). 82-7.
- 17 - Lowe GDO The impact of fibrinogen on arterial disease. *Excerpta Médica*, 1993.
- 18 - Smith EB, Crosbie L. Fibrinogen and fibrin in atherogenesis in Ernst E, Koenig W, Lowe GDO. Meade TW eds. *Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor*. Wien. Blackwell MZW, 1992; 4-10.
- 19 - Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J* 1985; 290: 428-32.
- 20 - Meade TW. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. in: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992; 1-34.
- 21 - Ernest E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
- 22 - Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; II: 986-8.
- 23 - Cook DG, Shaper AG, Pocock SJ, Kussick SJ. Giving up smoking and risk of heart attacks. A report from the British Regional Heart Study. *Lancet* 1986; II: 1376-80.
- 24 - Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major factors for ischemia heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
- 25 - Assmann G, Shulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. in: Assmann G ed. *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease*, 2nd edition. Munich: MMV Medizin Verlag, 1993; 19-68.
- 26 - Lowe GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 494-8.
- 27 - Dormandy J, Ernest E, Matrai A, Flute P. Hemorrhological changes following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 104: 1364-7.
- 28 - Resch KL, Ernest E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity, risk factors for stroke survivors. *Ann Int Med* 1992; 117: 371-5.
- 29 - Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J et al. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87: 1915-20.
- 30 - Kostis JB, Kominos V, Cosgrove NM, Moreyra AE. Fibrinogen and angiographically demonstrable coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78 (suppl II): 11.
- 31 - Lowe GDO, Drummond MM, Lomer AR et al. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J* 1980; 1: 673-4.
- 32 - Dippel K. Fibrinogen. A Cardiovascular risk factor. Mannheim: Boeringer Mannheim, 1992.
- 33 - 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 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
- 34 - Baller D, Miche E, Gleichmann V. Hiperfibrinogenaemia and relative leukocytosis in unstable angina and patients with angiographic signs of intracoronary thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 2): 11.
- 35 - Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-12.
- 36 - Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, et al. A six

year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemostas*, 1992; 68: 261-3.

37 - Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, risk of coronary heart disease, and progression of peripheral arterial disease. *Lancet*, 1993; 342: 84-6.

38 - Wiseman S, Kenchington G, Dain R et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *Br. Med J*, 1989; 299: 643-6.

39 - Grotta JC, Yatsu TM, Pettigrew LC et al. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989; 39: 1325-31.

40 - Handa K, Kono S, Saku K, et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 77: 209-13.

41 - Pollack H, Fischer S, Enekel W. Are admission plasma fibrinogen level useful in the characterization of risk groups after myocardial infarction treated with fibrinolysis? *Thromb Haemostas* 1991; 66: 406-9.