

FIBRINOGÊNIO COMO FATOR DE RISCO INDEPENDENTE DE DOENÇA VASCULAR CEREBRAL

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA*, TÂNIA LEME DA ROCHA MARTINEZ**,
LEONOR DO ESPÍRITO SANTO DE ALMEIDA PINTO**, CAIO R. C. AURIEMO**,
LUIZ AUGUSTO FRANCO DE ANDRADE*

RESUMO - No protocolo de avaliação clínico-laboratorial de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) aterotrombótico dosamos e analisamos níveis de fibrinogênio plasmático (técnica de Clauss automatizada), para determinar seu possível papel como fator de risco trombogênico em 29 pacientes (20 homens e 9 mulheres) com idades entre 25 a 79 anos (mediana=55); todos tinham tido AVC aterotrombótico. Eles foram classificados em 2 grupos segundo alterações de fluxo nas carótidas: g1 - sem alteração de fluxo (n=19) e g2 - com alteração de fluxo (n=10). Resultados - A média das dosagens de fibrinogênio no g1 foi de 269 e no g2 de 353 mg/dl. Quarenta e sete por cento dos pacientes do g1 e 80% do g2, apresentaram medidas >300 mg/dl. As diferenças obtidas entre os grupos neste estudo foram significantes. Conclusão - Considerando o nível de risco epidemiológico de 300 mg/dl, nossos resultados sugerem que o fibrinogênio é um fator de risco independente para AVC aterotrombótico, especialmente naqueles com alteração de fluxo carotídeo.

PALAVRAS CHAVE: doença cerebrovascular, fibrinogênio, fator de risco, ultra-sonografia carotídea.

Fibrinogen as independent risk factor for ischemic stroke

ABSTRACT - We have studied fibrinogen levels (Clauss technique) in atherothrombotic ischemic stroke patients, in order to determine its role as a thrombogenic risk factor. Twenty nine patients (20 men and 9 women) between 25 and 79 years old were studied; they all have had a atherothrombotic stroke. They were classified into two groups according to the result of their carotid doppler ultrasonography: g1 - without carotid flow reduction (n=19) and g2 - with carotid flow reduction (n=10). The fibrinogen mean value was 269mg/dl in g1 and 353 mg/dl in g2. There were 47% of patients in g1 and 80% of patients in g2 who presented levels >300 mg/dl. The proportions of the groups were significantly different (p<0,05). Considering the epidemiological value of 300 mg/dl, we conclude that the fibrinogen can be an independent risk factor for ischemic atherothrombotic stroke, specially in those whose carotid flow is reduced.

KEY WORDS: stroke, cerebrovascular disease, fibrinogen, risk factor, carotid ultrasonography.

São vários os fatores de risco bem estabelecidos para doenças aterotrombóticas (coronariana e cerebrovascular, principalmente), como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo, por exemplo. Alguns outros fatores vêm sendo estudados e ainda não há consenso quanto à preditividade de alguns destes para tais eventos vasculares, dentre os quais o fibrinogênio tem se destacado. Há fatores que podem prognosticar maior risco, sendo considerados independentes; estes fatores de risco independentes interferem pela sua magnitude, isto é, quanto maior o seu valor, maior a probabilidade futura de doença.

Estudo realizado na Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

*Disciplina de Neurologia, **Setor de Lípides do Departamento de Medicina. Aceite: 7-julho-1997.

Dra. Marcia Maiumi Fukujima - Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Neurologia - Rua Botucatu 740 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil. Fax 011 575 5240. E-mail: Maiumi@sti.com.br ou maiumi@sun-nepi.epm.br

O fibrinogênio é uma glicoproteína com peso molecular de 340000 daltons. Sua molécula contém uma estrutura dimérica simétrica constituída de três pares de cadeias polipeptídicas (cadeia alfa, beta e gama), ligadas entre si por pontes dissulfídicas. É produzida no fígado e acredita-se que seus níveis plasmáticos são regulados através de mecanismo de "feedback" dos seus produtos de degradação e citocinas produzidas por macrófagos^{1,3}. Uma de suas funções está ligada ao processo de coagulação do sangue: este inicia-se por uma lesão, que consiste de dano funcional e mecânico ao endotélio vascular, seguida de processo inflamatório endotelial e processo degenerativo. A conversão do fibrinogênio em fibrina pela trombina, que é uma protease, é a fase final do processo de coagulação. A fibrina, por sua vez, leva diretamente à agregação plaquetária. O agregado plaquetário, juntamente com a fibrina, formam o coágulo. A cascata de coagulação é um sistema amplificador, no qual os fatores de coagulação XII, X, IX, VII e II têm função enzimática e o fibrinogênio funciona como substrato. Além desta função na coagulação e agregação plaquetária, o fibrinogênio é uma proteína de fase aguda, influi na determinação da viscosidade do sangue e estimula a migração e proliferação de células musculares lisas. Portanto, o aumento dos seus níveis está relacionado a trombose. No entanto, a demonstração da presença de fibrinogênio na camada íntima dos vasos cerebrais sugere que o depósito de fibrinogênio pode preceder o espessamento da camada íntima com posterior formação da placa aterosclerótica¹⁵. Apesar das evidências da relação entre trombose e aterogênese, o mecanismo fisiopatológico exato pelo qual o fibrinogênio participa desses processos permanece incerto^{3,12}.

Baseados na ação pró-trombótica do fibrinogênio, elaboramos este estudo para analisar os níveis de fibrinogênio nas alterações do fluxo carotídeo em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) aterotrombótico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 29 pacientes com AVCI aterotrombótico com idade entre 25 e 79 anos (mediana=55), sendo 20 do sexo masculino e 9 feminino, atendidos no Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP, no período de 1993 a 1996. Todos foram submetidos ao protocolo de investigação etiológica do AVCI, e foram afastadas causas emboligênicas cardíacas.

Os diagnósticos de AVCI foram feitos por quadro clínico e tomográfico e classificados segundo a Classificação de Doenças Cerebrovasculares III, de 1990, do National Institute of Neurological Disorders and Stroke¹⁸.

Os pacientes foram classificados em dois grupos segundo a presença de alteração de fluxo no doppler de carótidas: grupo 1 (g1)= sem alteração de fluxo carotídeo (n=19, sendo 8 mulheres e 11 homens) e grupo 2 (g2)= com alteração de fluxo carotídeo (n=10, sendo 1 mulher e 9 homens), isto é, com estenose ou obstrução da artéria carótida interna uni ou bilateralmente.

O fibrinogênio foi dosado pela técnica de Clauss automatizada com intervalo inferior a 4 horas entre a coleta e o processamento. O valor de corte arbitrado foi de 300 mg/dl, com base nos estudos epidemiológicos de Framingham, Northwick Park Heart Study e PROCAM.^{8,11,13} Todos os pacientes tiveram a amostra sanguínea colhida no mínimo 60 dias após o AVC, sem nenhum processo inflamatório ou infeccioso vigente. Todos os tabagistas haviam abandonado o hábito na ocasião da instalação do AVC.

Para a análise estatística foi utilizado o teste de Mann-Whitney, com significância de $p < 0,05$ e foram assinalados com (*) os valores significantes.

RESULTADOS

A média das dosagens no grupo 1 foi 269 mg/dl e no grupo 2, 353 mg/dl ($g1 < g2^*$). Observou-se na população como um todo 59% dos valores acima de 300 mg/dl e no grupo 2, 80% acima deste nível. Os valores individuais são mostrados na Figura 1.

DISCUSSÃO

O nível plasmático de fibrinogênio é de 1,5 a 4,5 g/l, definido pela curva normal da população. Para manter a hemostase necessita-se de concentração mínima de 0,5 g/l. Esse nível é geneticamente

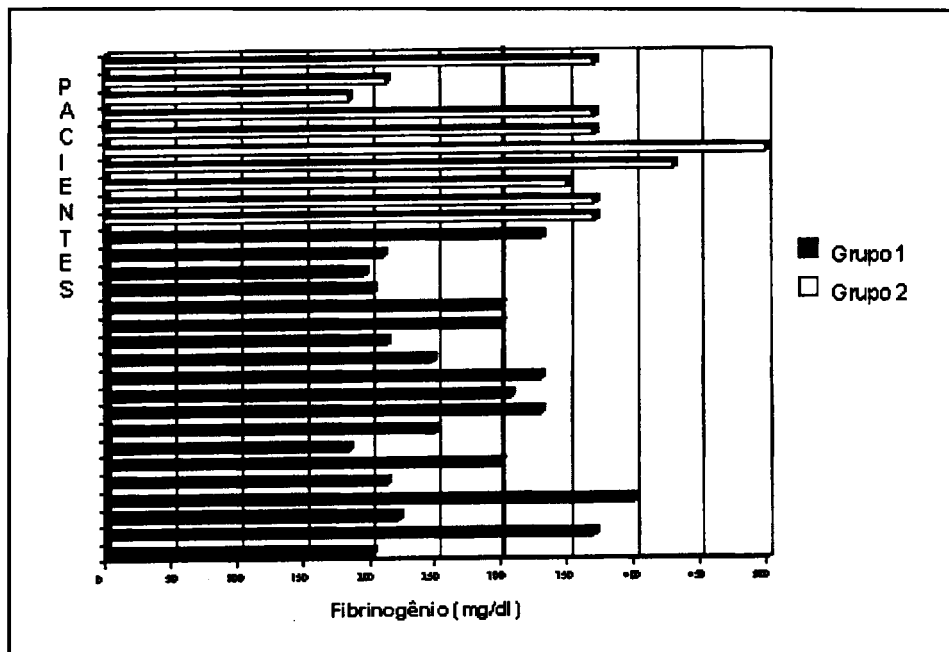


Fig 1. Fibrinogênio em mg/dl dos pacientes do grupo 1 (sem alteração de fluxo carotídeo) e do grupo 2 (com alteração de fluxo carotídeo).

definido em cerca de 50%^{7,9}. A determinação genética do fibrinogênio é dependente do polimorfismo do DNA do gene do β -fibrinogênio. Cerca de 6% da variação individual dos níveis de fibrinogênio se deve ao tabagismo, 3% à idade e massa corporal¹⁰. Outros fatores ambientais que contribuem para a variação do fibrinogênio são diabetes melito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, estresse psicossocial, menopausa e anticoncepcional oral. Outra parcela varia em decorrência de reações inflamatórias agudas e crônicas, sendo a interleucina-6 o mediador da reação inflamatória. Grandes estudos epidemiológicos consideraram níveis de fibrinogênio de 2,86 a 3,56 g/l (PROCAM e Göteborg)^{8,17} como de alto risco para doenças cardiovasculares, mostrando o estudo de Framingham aumento significativo de eventos cardiovasculares para concentrações acima de 3,0 g/l¹¹.

Sabe-se que os níveis de fibrinogênio aumentam na instalação do AVC, como reação de fase aguda, devido à necrose do tecido cerebral^{14,16}. Altos níveis de fibrinogênio também já foram considerados de valor prognóstico, já que a hiperfibrinogenemia, pelo efeito hemorreológico, pode limitar a perfusão cerebral⁴. Porém, como a viscosidade sanguínea e a agregabilidade eritrocitária estão aumentadas nesses pacientes com AVCI, há evidências de que os níveis de fibrinogênio estivessem previamente elevados^{2,3,5,6}. O fibrinogênio foi considerado importante fator de risco independente, em casos de AVC, nos estudos de Framingham e Göteborg^{16,17}.

Na nossa amostra, constituída de pacientes que já sofreram pelo menos um evento cerebrovascular, 59% apresentaram níveis de fibrinogênio acima dos considerados como risco para eventos cardiovasculares por estudos epidemiológicos realizados na América do Norte e Europa. A diferença significativa entre os grupos com e sem redução de fluxo carotídeo sugere que o fibrinogênio pode representar um fator de risco independente para AVC aterotrombótico em pacientes com alteração do fluxo carotídeo. Considerando-se nossos achados, pacientes sintomáticos e assintomáticos com alteração do fluxo carotídeo associado a hiperfibrinogenemia poderiam ser alvo de algumas medidas gerais (alterando hábitos) e medicamentosas para redução dos níveis de fibrinogênio, visando à

prevenção de eventos vasculares. Faltam ainda estudos epidemiológicos no nosso meio para permitir conclusões mais seguras e apuradas. Novos estudos devem ser realizados com controle e amostras maiores no futuro.

Agradecimentos - Agradecemos ao Prof. Dr. Neil Ferreira Novo e à Profa. Dra. Yara Juliano pela orientação da análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk in cardiovascular disease. *TIPS* 1990;11: 444-451.
2. Ernst E, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1988;19: 624-636.
3. Ernst E, Resch KL. The "fibrinogen hypothesis": is elevated plasma fibrinogen a major cardiovascular risk factor? In Woodford FP, Davignon J, Sniderman A (eds). *Atherosclerosis X*. Amsterdam: Elsevier, 1995:785-792.
4. Ernst E, Resch KL, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen HF. Impaired blood rheology: a risk factor after stroke? *J Intern Med* 1991;229:457-462.
5. Fletcher AP, Alkjaersig N, Davis A, Lewis M. Blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme system pathophysiology in stroke. *Stroke* 1976;7:337-348.
6. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:296-301.
7. Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blombäck M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987;2:988-990.
8. Heinrich J, Schulte H, Balleisen L, Assmann G, van de Loo J. Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM-study. *Thromb Haemostas* 1991;65:815.
9. Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet* 1987;1:1452-1454.
10. Kannel WB, D'Agostinho RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-1010.
11. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostinho RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
12. Mann KG. Blood coagulation: linkage between thrombosis and atherosclerosis: an overview. In Woodford FP, Davignon J, Sniderman A (eds). *Atherosclerosis X*. Amsterdam: Elsevier, 1995:780-784.
13. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al.. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
14. Pilgeram LO, Chee AN, von dem Bussche G. Evidence for abnormalities in clotting and thrombolysis as a risk factor for stroke. *Stroke* 1973;4:643-657.
15. Sadoshima S, Tanaka K. Fibrinogen and low density lipoprotein in the development of cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1979;34:93-103.
16. Todd M, McDevitt E, McDowell F. Stroke and blood coagulation. *Stroke* 1973;4:400-405.
17. Wilhelmssen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-505.
18. Whisnart JP, Basford JR, Bernstein EF et al.. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of Cerebrovascular Disease III. *Stroke* 1990;21:637-676.