

MARIA ANTÔNIA CAMPOS ALMEIDA

Fibrinogênio como marcador de trombose

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Hematologia
Orientador: Prof. Dr. Elbio Antônio D'Amico

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Maria Antônia Campos

Fibrinogênio como marcador de trombose / Maria Antônia Campos
Almeida. -- São Paulo, 2006.

**Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Hematologia.

Orientador: Elbio Antônio D'Amico.

Descritores: 1.FIBRINOGENIO 2.ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS
3.TROMBOSE/diagnóstico 4.TROMBOSE VENOSA 5.GRUPOS CONTROLE

USP/FM/SBD-068/06

Aos meus pais pelo exemplo de vida e
suporte aos meus sonhos.

Ao Paulo Rogério, meu companheiro, de quem
sempre recebi total incentivo e apoio.

A meu filho Diogo, razão dos meus dias.

A minha querida irmã, Maria Rita,
pela grande força.

Aos meus irmãos , Camilo e Antônio,
que hoje brilham no firmamento.

A Helô, pela luz.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Elbio Antônio D'Amico, pela compreensão e apoio.

À secretária da Hematologia da Fundação Pró-sangue-SP: Terezinha dos Anjos de Oliveira, pela acolhida e grande ajuda.

Aos funcionários e doadores do Hemocentro Regional de Juiz de Fora - MG, pelo consentimento em participar desta pesquisa.

À equipe de enfermagem do setor de coleta do Hemocentro Regional de Juiz de Fora – MG, pela colaboração na coleta das amostras.

Aos bioquímicos do Laboratório Monte Sinai, pelo empenho na realização dos exames.

Ao Prof. de Estatística da UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora, Luiz Cláudio, pela orientação, apoio e correções oportunas.

À Direção da Fundação Hemominas – Minas Gerais, pelo incentivo.

Aos colegas de trabalho do Hospital Monte Sinai: Dra Márcia Hadadd, Dra. Lúcia Lopes, Dra. Célia Novaes, Dra. Lígia Menezes, Dr. Cleber, Dr. Sanches, Dra. Andréa, Dr. Edmilton - amigos de coração. Para vocês, todo o meu reconhecimento pelo grande apoio recebido na execução deste trabalho e nos momentos de dor e saudade.

À Dra. Maria Cristina Belletti Rodrigues, companheira de grandes jornadas em São Paulo.

À Ana Clara da Silva Pinto, pelo apoio na finalização.

SUMÁRIO

Lista de abreviatura

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	04
2.1 Trombofilia.....	05
2.2 Trombose arterial.....	10
2.3 Fibrinogênio.....	13
2.4 Fibrinogênio e Trombose.....	15
3 OBJETIVOS.....	20
4 MÉTODOS.....	21
4.1 População em estudo	21
4.2 Coleta do sangue e análise do plasma	22
4.3 Análise estatística	23
5 RESULTADOS.....	24
6 DISCUSSÃO.....	30
7 CONCLUSÕES.....	33
8 ANEXOS.....	34
8.1 Anexo A.....	35
8.2 Anexo B.....	37
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
F	feminino
FPA	fibrinopeptídeo A
FPB	fibrinopeptídeo B
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	intervalo de confiança
IL – 6	interleucina – 6
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
M	masculino
mg/dL	miligrama por decilitro
PCR	Proteína C Reativa
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores trombogênicos e antitrombóticos	5
Tabela 2 - Principais defeitos hereditários associados com risco aumentado de trombose venosa.....	7
Tabela 3 - Condições adquiridas e doenças associadas com estados de hipercoagulabilidade.....	8
Tabela 4 - Fibrinogênio e Doença Cardiovascular.....	19
Tabela 5 - Fibrinogênio e Trombose Venosa.....	19
Tabela 6 - Número de casos, média e desvio padrão da idade dos controles e pacientes.....	24
Tabela 7 - Distribuição quanto ao sexo nos grupos controles e pacientes.....	25
Tabela 8 - Características do pacientes e controles.....	25
Tabela 9 - Frequência absoluta e relativa de tabagismo nos grupos controles e pacientes.....	26
Tabela 10 - O uso de contraceptivo oral nos grupos controles e pacientes	26
Tabela 11 - Frequência absoluta e relativa do tipo de evento em função do sexo nos pacientes.....	27
Tabela 12 - Frequência absoluta e relativa de hipertensão arterial nos controles e pacientes.....	27
Tabela 13 - Níveis médios de fibrinogênio nos controles e pacientes após aplicação do Teste t.....	28
Tabela 14 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio nos indivíduos com trombose arterial e venosa.....	28
Tabela 15 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio nos indivíduos com e sem hipertensão arterial.....	29
Tabela 16 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio entre os indivíduos tabagistas e não tabagistas.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Adesão e agregação plaquetária.....	11
Figura 2	Formação da fibrina	15

RESUMO

ALMEIDA, M.A.C. Fibrinogênio como marcador de trombose. **São Paulo, 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.**

INTRODUÇÃO: Um grande número de estudos epidemiológicos têm demonstrado que o fibrinogênio é fator de risco consistente e independente para doença cardiovascular. O fibrinogênio, além de ser um determinante de trombose arterial foi considerado fator de risco de trombose venosa. Foram avaliados os níveis plasmáticos do fibrinogênio em indivíduos que apresentaram algum tipo de trombose não influenciada por reação de fase aguda ou resposta inflamatória. **MÉTODOS:** Neste estudo de caso-controle realizado entre julho de 2003 a abril de 2005 foram incluídos 39 pacientes, entre 25 e 65 anos, com diagnóstico objetivamente confirmado de trombose, sem antecedentes de neoplasia e colagenose. O tempo mínimo entre a evento e a coleta da amostra de sangue foi de 6 meses. O grupo controle foi constituído de doadores e funcionários voluntários do Hemocentro Regional de Juiz de Fora. A concentração plasmática de fibrinogênio e a medida da Proteína C Reativa foram realizados nos dois grupos. **RESULTADOS:** Os níveis médios de fibrinogênio foram significativamente maiores nos pacientes (316) que no grupo controle (259), $p=0,0002$. a média de idade foi 48,3 para os pacientes e 45,5 para o controle. A aplicação do teste qui quadrado demonstrou que não houve diferenças significativas nos grupos de pacientes e

controles (30,8% e 27%, respectivamente) em relação ao tabagismo (p-valor=0,72). A frequência de hipertensão foi significativamente maior no grupo de pacientes (28,2%) que no controle (5,4%) (p-valor=0,008).

O teste t para a diferença dos níveis médios de fibrinogênio entre os grupos de trombose venosa e arterial não apresentou resultado estatisticamente significativo (p-valor = 0,69) .CONCLUSÃO: Com base nos dados deste estudo, os níveis de fibrinogênio estão relacionados com trombose, independente se arterial ou venosa.

SUMMARY

ALMEIDA, M.A.C. **Fibrinogen in the prediction of thrombosis**. São Paulo, 2005. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

INTRODUCTION: A great number of prospective epidemiologic studies have reported that fibrinogen is consistently and independently risk factor for the cardiovascular disease. The fibrinogen, a determinant of arterial thrombosis, was also considered a risk factor for the venous thrombosis. It was valued the fibrinogen plasmatic level in patients that had showed some kind of thrombosis event without influence by acute phase reactions or ongoing inflammatory responses. **METHODS:** In this cases-control study, fulfilled between July 2003 and April 2005, was included 39 patients, among 25 e 65 years, with confirmed diagnosis of thrombosis and none neoplasia and collagenosis antecedent. Six months was the minimum time between event and blood sample collect. The control group was composed by blood donor and voluntary employee of the Hemocentro Regional de Juiz de Fora. The fibrinogen plasmatic concentration and the C-reactive proteins measure was made in both groups. **RESULTS:** The medium levels of fibrinogen were significantly higher in patients (316) than the control group (259), $p=0,0002$. The age average was 48,3 for the patients and 45,5 for the control. The “qui-quadrado” test application proved there wasn’t any significant differences in both groups, patients (30,8%) and control (27%), in the relation with smoking ($p\text{-value}=0,72$). The frequency of arterial hypertension

was significantly higher in patient group (28,2%) than the control group (5,4%) (p-value=0,008). The ttest for the differences of the fibrinogen average levels between venous and arterial thrombosis didn't present any significant statistic result. CONCLUSION: Established in this research, the higher levels of fibrinogen are associated with thrombosis, independently if arterial or venous.

1 INTRODUÇÃO

O fibrinogênio plasmático tem impacto direto na coagulação do sangue, agregação plaquetária e função endotelial. Adicionalmente, o fibrinogênio tem um papel na adesão dos monócitos e na proliferação do músculo liso. Portanto, por meio de um mecanismo hemostático e inflamatório, o nível plasmático de fibrinogênio está diretamente relacionado com a formação do trombo (ERNEST *et al.*, 1997).

Estudos epidemiológicos prospectivos confirmaram a associação do fibrinogênio plasmático elevado com o risco de doença cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, apesar das diferenças na população estudada e nos métodos usados para avaliação da concentração do fibrinogênio (KANNEL *et al.*, 1997; KOENIG *et al.*, 2003). Os dados do Estudo de Framingham em relação às mulheres são consistentes com os dos homens (KANNEL *et al.*, 1987). As razões da elevação do fibrinogênio na doença cardiovascular e aterosclerose não estão totalmente esclarecidas.

O fibrinogênio é essencial para agregação plaquetária; atua na modulação da função do endotélio; promove a migração e proliferação de células do músculo liso e representa a principal proteína de fase aguda. Desta forma, pode-se justificar a elevação dos níveis de fibrinogênio e risco

cardiovascular considerando que o fibrinogênio é o substrato para trombina e representa o passo final na cascata da coagulação (KOENIG, 2003). Entretanto, o aumento do fibrinogênio plasmático em resposta à fase aguda da lesão vascular pode ser tanto causa como conseqüência do evento trombótico.

O fibrinogênio, além de ser um determinante de trombose arterial, foi considerado fator de risco de trombose venosa (KOSTER *et al.*, 1994). Para os indivíduos que apresentaram níveis plasmáticos de fibrinogênio entre 400 e 500mg/dL o risco foi duas vezes maior que em indivíduos na categoria de referência (< 300mg/dL). Em 1999, outro estudo demonstrou associação entre trombose venosa com níveis elevados de fibrinogênio e Fator VIII na ausência de inflamação (KAMPHUISEN *et al.*, 1999).

A Embolia Pulmonar (EP) é uma causa comum e importante de morte súbita. Trombose Venosa Profunda (TVP) e EP são apresentações clínicas e estágios diferentes de um mesmo processo denominado Tromboembolismo Venoso (TEV) (KEARON, *et al.*, 2001). Alguns estudos têm demonstrado o sexo feminino como um fator de risco fraco independente para TEV (WHITE *et al.*, 1998; ERIKISSON, *et al.*, 1996; FLORDAL *et al.*, 1995).

A doença vasooclusiva arterial e/ou venosa é responsável por elevada morbidade e mortalidade atualmente. Vários marcadores laboratoriais são estudados nesta condição no intuito de se estabelecer terapia primária ou secundária. Testes de triagem para fibrinogênio não foram ainda amplamente adotados. Além disso, não existe padronização de testes laboratoriais.

Dentro deste contexto, em função da relevância dos níveis plasmáticos do fibrinogênio e o seu papel nos eventos tromboembólicos, optou-se por estudar as concentrações do fibrinogênio em indivíduos que apresentaram algum tipo de trombose, independente se venosa ou arterial, em associação com proteína C Reativa, que é marcador sensível de fase aguda de processo inflamatório subjacente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O trombo é constituído de fibrina e células sanguíneas. A proporção de um tipo de célula ou outro e fibrina é influenciada por fatores hemodinâmicos; portanto, o trombo arterial difere do venoso. O trombo arterial é formado sob condições de alto fluxo e é constituído principalmente de agregados plaquetários; já o venoso forma-se em áreas de estase e é composto por células vermelhas, com maior quantidade de fibrina e poucas plaquetas. O trombo pode ser formado em qualquer parte do sistema cardiovascular, incluindo veias, artérias, coração e microcirculação. As complicações das trombozes podem estar no local obstruído ou distante por embolização do material trombótico (HIRSH *et al.*, 2001).

A trombose ocorre quando há um desequilíbrio entre os fatores trombogênicos e os mecanismos protetores (Tabela1), podendo ser promovido por plaquetas e proteínas da coagulação, um evento que é modulado e equilibrado por proteínas anticoagulantes circulantes e sistema fibrinolítico. O endotélio vascular é ativamente antitrombótico quando intacto e se torna protrombótico se ativado ou lesado.

Tabela 1 - Fatores trombogênicos e antitrombóticos

Fatores trombogênicos

- ✓ Lesão endotelial
- ✓ Exposição do subendotélio
- ✓ Ativação das plaquetas
- ✓ Inibição da fibrinólise
- ✓ Estase

Mecanismos protetores

- ✓ Endotélio intacto
 - ✓ Neutralização dos fatores de coagulação ativados por componentes do endotélio
 - ✓ Inibição dos fatores de coagulação ativados por proteases plasmáticas de ocorrência natural
 - ✓ Degradação dos fatores de coagulação
 - ✓ Dissolução do trombo de fibrina pelo sistema fibrinolítico
-

2.1 Trombofilia

Trombofilia é definida como uma tendência aumentada à formação de coágulos nas veias ou artérias e decorre de alterações da hemostasia que determinam a predisposição à trombose (BERTINA, 1999). As trombooses venosas e arteriais são exemplos de doenças complexas, na quais múltiplos fatores biológicos contribuem para aumentar o risco de vaso-oclusão como fluxo e pressão sanguínea, coagulação, inflamação e aterogênese. A formação de um trombo oclusivo é o evento crítico na fase aguda de ambas as doenças, entretanto, a patogênese da trombose venosa e arterial é suficientemente diferente para que elas sejam consideradas patologias independentes (BERTINA, 2001).

As alterações da hemostasia que predisõem à trombose podem ser congênitas, caracterizadas por alterações genéticas e herdadas por familiares, ou por situações adquiridas que alteram a hemostasia. As principais causas de trombofilias congênitas e adquiridas podem ser observadas nas tabelas 2 e 3 respectivamente. A primeira descrição de trombofilia hereditária causada por deficiência de proteína anticoagulante foi feita por Egeberg em 1965, que relatou uma família na qual vários membros apresentavam trombose venosa recorrente que, mais tarde, ficou demonstrada como decorrente da deficiência de Antitrombina III. Em 1976, Griffin e colaboradores descreveram o caso do primeiro paciente com deficiência de proteína C e trombose. Três anos mais tarde, a deficiência de proteína S foi relatada em vários membros de uma família com episódios de trombose (GOODNIGHT *et al.*, 2001).

Antes de 1993, as causas de trombofilia eram detectadas em pequena porcentagem de indivíduos que apresentavam episódios tromboembólicos. Defeitos hereditários foram encontrados somente em 5% a 15% dos pacientes e eram limitados à deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina III (BAUER, 1999). Com a descoberta de pacientes com episódios tromboembólicos inexplicados, apresentando mutações protrombóticas como mutação Fator V Leiden (BAUER *et al.*, 1998), mutação do gene da protrombina (BAUER, 1999), foi possível definir fatores de risco genético em muitos pacientes jovens com trombose venosa idiopática. Trombofilias hereditárias específicas estão sendo identificadas em 30% a 50% dos pacientes que apresentam um primeiro episódio de

tromboembolismo venoso e com alta percentagem encontrada em indivíduos com trombose recorrente (GOODNIGHT *et al.*, 2001). A Tabela 2 mostra a prevalência das alterações hereditárias e o risco de trombose venosa.

Tabela 2 - Principais defeitos hereditários associados com risco aumentado de trombose venosa

ANORMALIDADES	NÃO SELECIONADOS	PREVALÊNCIA %*	
		SELECIONADOS	
Resistência Proteína C ativada (APC) causada pela mutação arg506 para Gln (Fator V Leiden)	14 – 20	20 - 50	
Polimorfismo protrombina (G20210A)	4 – 8	10	-20
Hiperhomocisteinemia**	5 – 10	NA	
Deficiência de Proteína C	1 – 4	3 - 12	
Deficiência de Proteína S	1 – 4	3 - 12	
Deficiência de Antitrombin	1 – 3	1 - 6	
Aumento do fator VIII**	25	NA	

Pacientes não selecionados são definidos como aqueles que apresentaram o primeiro episódio de trombose venosa (abaixo de 70 anos de idade no Estudo de Trombose de Leiden), e pacientes selecionados são aqueles abaixo de 50 anos, com história pessoal ou familiar de trombose venosa

**Aumento de homocisteína ou Fator VIII é usualmente definido como maior que 95th percentil ou maior que 150 % dos controles assintomáticos respectivamente.

NA indica dados não disponíveis

FONTE: GOODNIGHT *et al.*, 2001

Os pacientes que apresentam maior risco de trombose têm sido considerados como portadores de um estado de hipercoagulabilidade, o pode ser dividido em duas categorias: o primário, que consiste em uma doença

trombótica herdada e inclui os indivíduos adultos jovens, com tendência trombótica geneticamente determinada (o paciente apresenta um defeito em um dos principais mecanismos de anticoagulação natural), e a segunda categoria, o adquirido ou secundário, que está associado a um grupo heterogêneo de anormalidades, nas quais parece haver um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações trombóticas quando comparados à população geral (BAUER, 1996). As principais condições adquiridas associadas com o tromboembolismo foram reportadas por ZWICKER *et al.* (2002) (Tabela 3).

Tabela 3 - Condições adquiridas e doenças associadas com estados de hipercoagulabilidade

✓ Gravidez	✓ Idade avançada	✓ Síndrome
✓ Imobilização	✓ Terapia com	Nefrótica
✓ Trauma	estrogênio	✓ Trombocitopenia
✓ Pós-operatório	✓ Síndrome	induzida pela
✓ Hiperlipidemia	Antifosfolípide	heparina
✓ <i>Diabetes mellitus</i>	✓ Neoplasia	✓ Púrpura
	✓ Hiperviscosidade	Trombocitopênica
	✓ Insuficiência	Trombótica
	Cardíaca	✓ Síndromes
	Congestiva	mieloproliferativas
		✓ Hemoglobinúria
		Paroxítica Noturna

FONTE: ZWICKER *et al.*, 2002

O estado de trombofilia deve ser aventado nas situações em que a ocorrência de tromboembolismo é rara na população geral, sendo achados clínicos importantes para o diagnóstico o tromboembolismo em idade precoce, tromboes recorrentes, história familiar de trombose, tromboes em sítios incomuns, perdas fetais recorrentes, pré-eclâmpsia, Síndrome Hellp

(MIDDELDORP *et al.*, 2001). As principais manifestações clínicas das trombofilias são trombose venosa profunda, a tromboflebite e a embolia pulmonar. A trombose venosa é uma grave complicação clínica que afeta uma em cada mil pessoas anualmente (SALZMAN *et al.*, 1994).

Os pacientes com o primeiro episódio de trombose após os 50 anos de idade, sem fatores precipitantes, apresentam como defeitos mais prevalentes a resistência à proteína C ativada, protrombina mutante e hiperhomocisteinemia (KOSTER *et al.*, 1993; DEN HEIJER *et al.*, 1996; RIDKER *et al.*, 1997 a; RIDKER *et al.*, 1997 b). Os pacientes com trombose em sítios pouco usuais, tais como veias mesentéricas, veias hepáticas, veias cerebrais e veia porta, deverão ser submetidos a avaliação laboratorial completa.

As trombooses geralmente resultam da interação entre fatores genéticos e adquiridos. Portanto, as trombooses podem ser consideradas como alterações multigênicas e multifatoriais, nas quais pacientes com uma ou mais mutações genéticas ficam susceptíveis à ocorrência de eventos clínicos quando expostos a estímulos exógenos protrombóticos (BAUER *et al.*, 1998).

2.2 Trombose Arterial

A trombose arterial é caracterizada por um processo crônico de acúmulo de ateroma seguido por uma ruptura abrupta da placa, agregação plaquetária e falência do sistema fibrinolítico em lisar o trombo resultante (BAUER *et al.*, 1998). Após ruptura da placa aterosclerótica, com a exposição do subendotélio, as plaquetas aderem ao Fator de Von Willebrand e colágeno por meio do receptor do complexo glicoproteína Ib/IX e do complexo glicoproteína Ia/IIa respectivamente. A adesão plaquetária induz a uma série de eventos intracelulares que resultam na ativação plaquetária. A ligação do fibrinogênio e Fator de Von Willebrand no receptor da glicoproteína IIb/IIIa resulta na agregação plaquetária e propagação do trombo plaquetário (Figura 1).

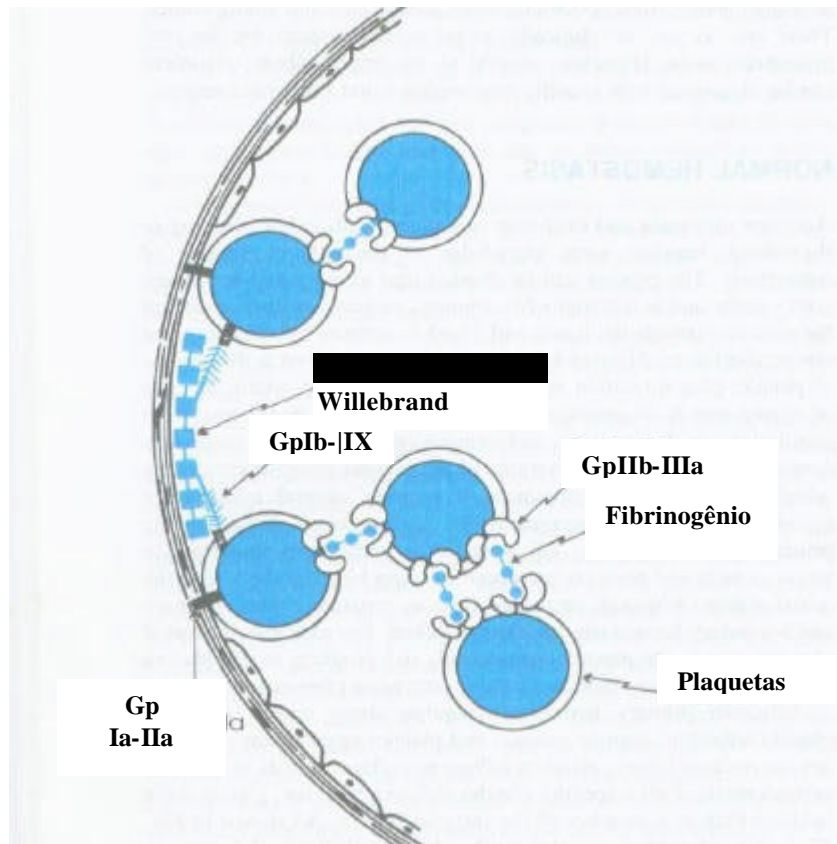


FIGURA 1 - ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA. A adesão das plaquetas ao subendotélio é facilitada pelo Fator de Von Willebrand, que faz a ligação entre o colágeno na parede do vaso e os receptores da glicoproteína plaquetária Ib/IX. De forma similar, a agregação plaquetária é mediada pelo fibrinogênio, que faz a ligação entre plaquetas adjacentes por meio dos receptores da glicoproteína plaquetária IIb – IIIa (HANDIN, 1994).

A ruptura da placa também resulta na exposição do fator tecidual subendotelial o qual inicia a cascata da coagulação e leva à produção de trombina e à formação do coágulo. Enquanto o trombo arterial é tradicionalmente considerado como sendo constituído predominantemente de plaquetas, evidências sugerem que certas doenças trombóticas arteriais (por exemplo, o infarto do miocárdio transmural ou não Q) estão associadas com maior ativação do sistema de coagulação que resulta em trombos oclusivos relativamente ricos em fibrina (REINER *et al.*, 2001).

Nos países industrializados, doenças cardiovasculares ateroscleróticas, principalmente infarto agudo do miocárdio, morte súbita, acidente vascular encefálico isquêmico e doença arterial periférica, contribuem em grande escala para morbidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos têm claramente estabelecido que os principais fatores de risco para aterosclerose são idade, sexo masculino, tabagismo, diabetes, obesidade, hipertensão arterial, sedentarismo e história familiar. Várias triagens clínicas evidenciaram que a redução dos principais fatores de risco, particularmente hipercolesterolemia e hipertensão arterial, pode diminuir o risco de doença aterosclerótica (FOLSOM, 2001).

Alguns autores têm demonstrado ausência dos principais fatores de risco em uma grande parte dos indivíduos com infarto do miocárdio (COLMAN *et al.*, 2001). Aproximadamente 30% dos infartos do miocárdio ocorrem em indivíduos não sujeitos aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Nos últimos anos, a atenção tem sido desviada para avaliação e caracterização de novos marcadores fenotípicos da doença cardiovascular, envolvendo o metabolismo das lipoproteínas, os sistemas da coagulação, o fibrinolítico e a inflamação (REINER *et al.*, 2001).

O fibrinogênio plasmático tem sido consistente e independentemente associado com o risco aumentado de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico em estudos prospectivos tanto de pessoas aparentemente saudáveis quanto em pacientes com doença aterosclerótica preexistente (ERNEST *et al.*, 1993; MARESCA *et al.*, 1999; DANESH *et al.*, 1998).

O fibrinogênio pode contribuir para doença trombótica arterial através de vários mecanismos, incluindo o aumento da formação de fibrina, a viscosidade plasmática, agregação plaquetária, proliferação de músculo liso e o endotélio vascular (ERNST *et al.*, 1993). Por outro lado, uma reação de fase aguda da inflamação e a associação de níveis elevados de fibrinogênio e proteína C reativa com doença trombótica arterial sugere que a inflamação que acompanha a aterosclerose pode contribuir para os níveis elevados de fibrinogênio (REINER *et al.*, 2001).

2.3 Fibrinogênio

O Fibrinogênio é uma glicoproteína com alto peso molecular (340.000) sintetizada nas células do parênquima hepático, meia vida na circulação de cinco dias tendo o gene que o codifica no cromossomo 4. É composto de dois pares de três cadeias polipeptídicas não idênticas designadas $A\alpha$, $B\beta$, e γ . A fórmula do fibrinogênio pode ser expressa como $A\alpha_2B\beta_2\gamma_2$. Representa um dímero constituído de três cadeias ligadas por meio de pontes dissulfídicas, essenciais para integridade da molécula (SAITO, 1996).

O fibrinogênio está elevado na fase aguda da inflamação e sua síntese pode aumentar até 20 vezes com um grande estímulo inflamatório. A Interleucina-6 (IL-6) é um importante mediador que aumenta a síntese do fibrinogênio durante a resposta de fase aguda, e a secreção da IL-6 pode ser regulada pela fibrina ou produtos de degradação do fibrinogênio (ROBERTS *et al.*, 2001).

A conversão de fibrinogênio em fibrina ocorre em três estágios (Figura 2). O primeiro passo é a clivagem da molécula de fibrinogênio em quatro pequenos peptídeos – dois fibrinopeptídeos A (FPA) e dois fibrinopeptídeos B (FPB) – por ação de uma enzima proteolítica similar à tripsina, trombina. Os FPAs são liberados do aminoácido terminal das duas cadeias $A\alpha$ e os FPBs das duas cadeias $B\beta$. A liberação dos FPAs ocorre mais rápido que a dos FPBs, o que parece ser essencial na polimerização dos monômeros de fibrina. A clivagem isolada do FPA é capaz de formar fibrina, enquanto a clivagem isolada dos FPBs é insuficiente para a polimerização. O segundo passo na transformação do fibrinogênio em fibrina é a polimerização dos monômeros de fibrina. E o terceiro passo é a formação da proteína insolúvel que requer a participação do fator XIII e cálcio. Uma vez formada, a fibrina pode ser degradada pelo sistema fibrinolítico (SAITO, 1996).

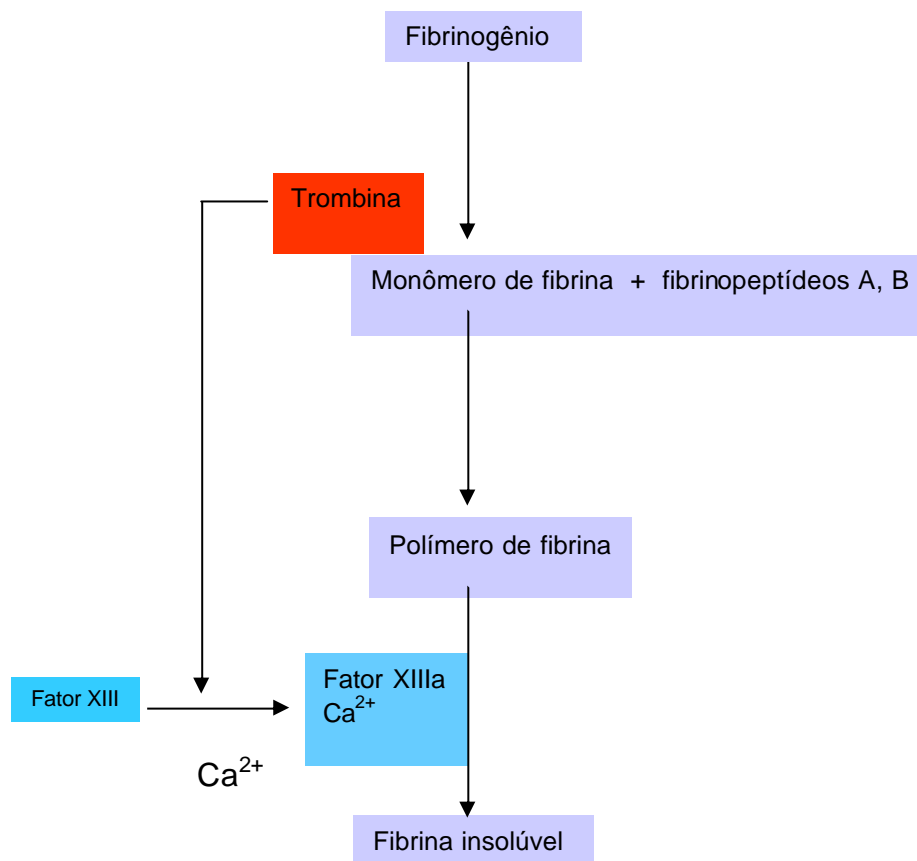


FIGURA 2 – FORMAÇÃO DA FIBRINA (SAITO, 1996)

2.4 RELAÇÃO ENTRE FIBRINOGÊNIO E TROMBOSE

Muitos estudos prospectivos têm demonstrado uma associação significativa entre níveis plasmáticos de fibrinogênio e doença cardiovascular. Os dados publicados são consistentes, apesar da diversidade da população estudada, dos diferentes métodos analíticos aplicados, da variação do acompanhamento e da ausência de padronização dos testes realizados para dosagem do fibrinogênio. Uma meta-análise,

realizada em 1998, examinou 18 estudos envolvendo um total de 4.018 casos de doença coronariana, evidenciou um risco relativo de 1,8 (IC 95%, 1,6 – 2,0 $p < .0001$), demonstrando uma associação significativa entre fibrinogênio e doença coronariana (DANESH *et al.*, 1998).

Recentemente, um grande estudo prospectivo compreendendo 6.075 homens com idade igual ou superior a 45 anos verificou as alterações da associação do fibrinogênio e doença cardiovascular com outras proteínas sensíveis da inflamação durante um período de seguimento médio de 16,5 anos. O aumento de qualquer um dos marcadores de inflamação usados no estudo e do fibrinogênio foi claramente associado com a incidência de eventos coronarianos (8,18 / 1.000 pessoas-ano) e morte devido à doença cardiovascular (5,23/1.000 pessoas-ano) comparada com o aumento isolado do fibrinogênio (3,55/1.000 pessoas-ano e 2,25/1.000 pessoas-ano, respectivamente) (KOENIG, 2003).

Os estudos têm demonstrado que a inflamação está envolvida na aterotrombose e em suas implicações clínicas e a determinação adicional do fibrinogênio e outros marcadores de resposta de fase aguda poderão colaborar na detecção do risco de doença cardiovascular, além dos fatores tradicionalmente conhecidos (LIND *et al.*, 2000). Contudo, em um estudo, fatores hemostáticos, incluindo fibrinogênio, não adicionaram valor preditivo significativo em relação aos fornecidos pelos fatores de risco convencionais de doença cardiovascular (COOPER *et al.*, 2000).

Uma vez que a associação entre fibrinogênio e doença coronariana em mulheres não estava bem estabelecida em estudos anteriores, um

estudo prospectivo analisou essa associação em mulheres e homens de meia-idade e evidenciou maior risco em mulheres que em homens (RR 2,54, IC 95%, 0,92 – 6,82 em mulheres *versus* 1,73, 95% IC, 1,04 – 2,86 em homens). Portanto, o fibrinogênio foi considerado importante fator de risco para doença coronariana em ambos os sexos (KOENIG, 2003).

O Estudo de coorte Framingham (1987) demonstrou a associação do fibrinogênio e doença cardiovascular. Em uma análise multivariável, o nível de fibrinogênio foi significativamente relacionado com a incidência de doença cardiovascular no sexo masculino ($P < .005$) e marginalmente significativa no feminino ($P < .06$). O risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) aumentou progressivamente com o nível de fibrinogênio em homens mas não em mulheres (KANNEL *et al.*, 1987).

O fibrinogênio está associado com muitos dos fatores de risco convencionais para doença coronariana. O estudo PRIME com 10.500 homens saudáveis, idade 50-59 anos, demonstrou associação positiva entre fibrinogênio com idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes, LDL - colesterol e associação negativa com consumo de álcool, nível educacional, atividade física, HDL, colesterol e triglicérides. Dados do estudo PROCAM não demonstraram associação independente entre hipertensão em homens de meia idade e fibrinogênio.

A hipobetaliproteinemia (LDL < 70 mg/dl) tem sido associada com baixos níveis de fibrinogênio e outros fatores hemostáticos de risco em 1.878 indivíduos do Estudo Framingham Offspring, sugerindo que o tratamento para redução dos lípidos pode reduzir os eventos cardíacos,

pelo menos em parte, com a redução da tendência trombótica (KOENIG, 2003). Outros estudos têm demonstrado o efeito da atividade física e consumo de álcool no fibrinogênio e outros fatores hemostáticos. A Atividade física regular evidenciou uma relação inversa com fibrinogênio em homens com e sem doença cardiovascular prevalente; e o consumo moderado de álcool foi associado com menores níveis de fibrinogênio (KOENIG, 2003).

Um estudo caso-controle em 199 pacientes com o primeiro episódio de trombose venosa profunda objetivamente comprovada demonstrou relação entre os níveis de fibrinogênio e o aumento do risco de trombose venosa (IC 95%, 1,02 – 1,95) (KOSTER *et al.*, 1994). Este estudo não incluiu a medida de um marcador de inflamação. Em 1999, outro estudo caso-controle analisou 474 pacientes com trombose venosa e a relação com os níveis de fibrinogênio e proteína C Reativa (PCR). Os resultados mostraram que, embora inflamação sistêmica possa estar presente em alguns destes pacientes, os níveis elevados de fibrinogênio não foram causados por reação de fase aguda, o que suporta a relação causal entre fibrinogênio e trombose venosa (KAMPHUISEN *et al.*, 1999).

As tabelas abaixo demonstram alguns estudos prospectivos relacionando fibrinogênio com doença cardiovascular e trombose venosa (Tabelas 4 e 5 respectivamente).

Tabela 4 - Fibrinogênio e doença cardiovascular

Estudo	País	População recrutada	Nº de sujeitos	Acompanhamento (anos)	Idade	Tabagismo (%)	Nº de eventos	Média de fibrinogênio	Conclusões
Framingham	USA	Homens sem DCV	554	12	47-79	39,7	164	291,4 (±56)	Fibrinogênio é fator de risco independente DCV
		Mulheres sem DCV	761	12	47-79	36	147		
PROCAM	Alemanha	Homens sem DCV	2044	6	40-65	28,7	82	263(±63) 288(±68)	Fibrinogênio é forte e independente fator de risco DCV
ARIC	USA	Homens sem DCV	6297	5,2	45-64		Homens (b)178 (p) 59	295(±65) 320 (±65)	O fibrinogênio provou ser um fator de risco para DCV
		Mulheres sem DCV	8180	5,5	45-64			Mulheres (b)65 (p)44	

FONTE: MARESCA, *et al.*,1999.

DCV, Doença Cardiovascular; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; PROCAM, Prospective Cardiovascular Munster; b, branca; p, preta.

Tabela 5 - Fibrinogênio e trombose venosa

Estudo	População recrutada	Número de participantes	Idade (anos)	Conclusão
LETS (KOSTER, T., <i>et al.</i> ,1994)	Homens e mulheres TVP	199	Paciente 17-70 Controle 17-71 (44)	O risco de trombose venosa é 4 vezes maior em pacientes com fibrinogênio acima de 5g/L.
KAMPHUISEN P.W., <i>et al.</i> ,1999	Homens e mulheres TVP	474	Paciente 16-70 Controle 16-73 (47)	Os resultados suportam uma relação entre fibrinogênio elevado e trombose venosa não causada por reação de fase aguda

3 OBJETIVOS

O presente estudo foi realizado para:

- Avaliar os níveis plasmáticos de fibrinogênio nos indivíduos que apresentaram algum tipo de trombose;
- Verificar as possíveis correlações entre os níveis plasmáticos de fibrinogênio e trombose.

4 MÉTODOS

4.1 População em estudo

Para o presente estudo, foram selecionados 76 indivíduos, incluindo 39 pacientes atendidos no ambulatório de hematologia do Hemocentro Regional de Juiz de fora – MG, no período de julho de 2003 a abril de 2005, encaminhados via Central de Marcação de Consulta do município de Juiz de Fora para investigação de trombose e, 37 controles constituídos por doadores de sangue e funcionários do Hemocentro Regional de Juiz de Fora. Os pacientes e grupo controle (o doador após ser submetido a triagem médica, à quantificação da taxa de hemoglobina e estar apto à doação), após serem informados da pesquisa e concordarem, responderam a um questionário constituído de questões fechadas (Anexo B). As questões estavam relacionadas ao uso de contraceptivos oral, tabagismo, hipertensão arterial, cirurgia ou trauma nos últimos 6 meses, reposição hormonal e idade de ocorrência da trombose.

Foram incluídos os pacientes com idade entre 25 e 65 anos, 12 do sexo masculino e 27 do feminino, com diagnóstico objetivamente confirmado de Trombose Venosa Profunda, IAM, Acidente Vascular Encefálico e Tromboembolismo Pulmonar através dos exames duplex de membros inferiores, Cateterismo Cardíaco, Ressonância Magnética de Crânio e/ou Tomografia Computadorizada de Crânio e Cintilografia Pulmonar,

respectivamente. O tempo mínimo entre o evento e a coleta da amostra foi de 6 meses. Foram excluídos do estudo os casos de neoplasia e colagenose, os pacientes acima de 65 anos, os que apresentaram níveis de PCR acima de 6mg/dL.

Após consentimento informado livre e esclarecido dos pacientes e controles, foram coletadas as amostras para estudo. Os dados clínicos da população em estudo encontram-se na tabela 8.

4.2 Coleta do sangue e análise do plasma

Foi coletado 4,5ml de sangue total em tubos contendo 0,5ml citrato de sódio 3,8% (na proporção de 1:9) e 10ml em tubos sem anticoagulante para análise do fibrinogênio e PCR respectivamente. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 10 minutos à temperatura ambiente e os testes, realizados. A concentração de fibrinogênio (valor de referência 150 a 350mg/dL) foi determinada de acordo com o método de Clauss modificado (coagulométrico) Multifibren U^R (Dade Behring). A Proteína C Reativa (valor de referência menor que 6mg/dL) foi medida pelo teste de turbidimetria (PCR Turbilatex –Biotécnica).

4.3 Análise Estatística

A análise da existência de associação entre variáveis qualitativas foi verificada com a aplicação do teste Qui-quadrado. Para comparação entre as médias de dois grupos utilizou-se o teste t para amostras independentes. Considerou-se como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$), ou seja, o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Este estudo de caso-controle incluiu 39 pacientes que apresentaram trombose venosa (TVP, TEP, Trombose do Seio Cavernoso) ou arterial (IAM, AVC). A média de idade foi de 48,3 anos para os pacientes e 45,5 anos para o grupo controle não apresentando diferença significativa entre os grupos (p -valor=0,25) (Tabela 6). Os valores da PCR estavam dentro da variação normal ($PCR < 6\text{mg/dL}$), indicando ausência de resposta de fase aguda nos casos e controles.

Tabela 6 - Número de casos, média e desvio padrão da idade dos controles e pacientes

GRUPO	N	Média	Desvio Padrão
Controles	37	45,5	8,9
Pacientes	39	48,3	12,0

Em relação ao sexo, 70% dos pacientes (27) eram do sexo feminino comparados a 54% do grupo controle (20) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição quanto ao sexo nos grupos controles e pacientes

SEXO	GRUPO		Total
	Controles	Pacientes	
Feminino	20	27	47
Masculino	17	12	29
Total	37	39	76

As características dos pacientes e controles estão demonstradas na Tabela 8. No grupo de evento, 28,2% dos pacientes eram hipertensos comparados com 5,4% do controle. Não houve diferença significativa nos dois grupos em relação ao uso de contraceptivo oral ($p=0,25$) e tabagismo ($p=0,72$).

Tabela 8 - Características dos pacientes e controles

Variáveis	Pacientes n = 39	Controles n = 37	P
Idade (anos) ⁽¹⁾	48,3	45,5	0,25
Sexo (M) ⁽²⁾	12 (29,7%)	17 (46%)	
(F) ⁽²⁾	27 (70,3%)	20 (54%)	
Hipertensão n (%) ⁽²⁾	11 (28,2%)	02 (5,4%)	0,008*
Tabagismo n (%) ⁽²⁾	12 (30,8%)	10 (27%)	0,72
Contraceptivo oral n (%) ⁽²⁾	11 (40,7%)	5 (25%)	0,26

*Significativo ao nível de $P \leq 0,05$

(1) Teste t-Student

(2) Teste qui-quadrado

Na Tabela 9, observa-se que a frequência de tabagismo é um pouco menor no grupo controle. A aplicação do teste qui-quadrado indica que estas diferenças não são significantes (p-valor=0,72).

Tabela 9 - Frequência absoluta e relativa de tabagismo nos grupos controles e pacientes

GRUPO	TABAGISMO				Total
	Não		Sim		
	Frequência	%	Frequência	%	
Controles	27	73,0	10	27,0	37
Pacientes	27	69,2	12	30,8	39
Total	54	71,1	22	28,9	76

O dados da Tabela 10 indicam que o uso de contraceptivo oral é relativamente maior entre as mulheres do grupo de eventos que as do controle (40,7% contra 25%). No entanto, o teste qui-quadrado apresentou resultado não significante (p-valor=0,26), indicando que as evidências não são fortes o bastante para se afirmar que o uso de contraceptivo oral esteja associado à trombose entre as mulheres.

Tabela 10 - O uso de contraceptivo oral nos grupos controles e pacientes

GRUPO	Contraceptivo oral				Total
	Não		Sim		
	Frequência	%	Frequência	%	
Controles	15	75,0	5	25,0	20
Pacientes	16	59,3	11	40,7	27
Total	31	66,0	16	34,0	47

A trombose venosa está mais associada às mulheres (70,3% das mulheres apresentaram TEV), enquanto a arterial predominou no sexo masculino (dos 12 homens que apresentaram trombose, 11 foram arteriais). O teste de qui-quadrado indica que tal associação é altamente significativa (p -valor=0,003) (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequência absoluta e relativa do tipo de evento em função do sexo nos pacientes

SEXO	Tipo de Evento				Total
	Trombose Arterial		Trombose Venosa		
	Frequência	%	Frequência	%	
Feminino	8	29,6	19	70,4	27
Masculino	11	91,7	1	8,3	12
Total	19	48,7	20	51,3	39

A frequência de hipertensão arterial foi significativamente maior no grupo de pacientes (28,2%) em relação ao controle (5,4%) ($p=0,008$)(Tabela 12).

Tabela 12 - Frequência absoluta e relativa de hipertensão arterial nos controles e pacientes

GRUPO	Hipertensão Arterial				Total
	Não		Sim		
	Frequência	%	Frequência	%	
Controles	35	94,6	2	5,4	37
Pacientes	28	71,8	11	28,2	39
Total	63	82,9	13	17,1	76

Os dados da Tabela 13 indicam que a média de fibrinogênio do grupo em estudo é estatisticamente diferente da média do controle. A média de fibrinogênio na população com relato de trombose é significativamente superior à média da população sem trombose ($p < 0,01$).

Tabela 13 - Níveis médios do fibrinogênio nos controles e pacientes após aplicação do teste t

GRUPO	Fibrinogênio (mg/dL)	Valor da estatística t	P-valor
Controles	258	3,85	0,0002
Pacientes	316		

Tabela 14 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio entre os indivíduos com trombose arterial e venosa

Tipo de evento	N	Média	Desvio Padrão
Trombose arterial	19	311	43,4
Trombose venosa	20	320	89,0

O teste t para a diferença dos níveis médios de fibrinogênio nos grupos com trombose arterial e venosa não apresentou resultado estatisticamente significativo ($p\text{-valor}=0,69$) (Tabela 14).

Tabela 15 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio nos indivíduos com e sem hipertensão arterial

Hipertensão	N	Média	Desvio Padrão
Não	63	284	73,0
Sim	13	307	57,4

O teste t para a diferença dos níveis médios de fibrinogênio entre os grupos com e sem hipertensão não apresentou resultados estatisticamente significantes (p -valor=0,28); resultado semelhante foi observado na análise entre os níveis de fibrinogênio e tabagismo (p -valor=0,65) (Tabelas 15 e 16).

Tabela 16 - Número de casos, média e desvio padrão do fibrinogênio entre os indivíduos tabagistas e não tabagistas

Tabagismo	N	Média	Desvio Padrão
Não	54	291	67,2
Sim	22	282	80,5

6 DISCUSSÃO

Como os níveis plasmáticos de fibrinogênio aumentam em condições associadas a processo inflamatório, toda a população em estudo foi avaliada laboratorialmente para a presença de atividade inflamatória. Todos os pacientes com relato de trombose documentada objetivamente e os controles saudáveis em estudo apresentaram PCR < 6mg/dL.

Vários estudos prospectivos relataram a associação do fibrinogênio plasmático com o risco de doença cardiovascular (KANNEL *et al.*, 1987; ERNEST e KOENIG,1997; KOENIG *et al.*, 2000). Alguns estudos de caso-controle sugeriram associação entre fibrinogênio e trombose venosa (KOSTER *et al.*, 1994; KAMPHUISEN *et al.*, 1999).

Nossos dados demonstraram níveis significativamente mais elevados de fibrinogênio nos pacientes que no grupo controle (P=0,0002). No que tange ao tabagismo, não foi observada relação significativa com os níveis de fibrinogênio, diferindo de alguns trabalhos nos quais houve associação entre tabagismo e aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio (KANNEL, 1987; SCARABIN *et al.*,1999; BIASIUTTI, 2003). Thomas demonstrou níveis plasmáticos de fibrinogênio significativamente mais elevados em homens saudáveis tabagistas (p<0,001) (THOMAS,1991). A frequência de tabagismo na população em estudo não apresentou diferença significativa nos grupos

controle e paciente (p -valor=0,72). Tal discordância com a literatura pode ser devido ao tamanho da amostra.

O uso de contraceptivo oral foi maior entre as mulheres do grupo de eventos, mas nossos dados não demonstraram de forma objetiva que o uso de contraceptivo oral esteja associado à incidência de trombose entre as mulheres ($p=0,26$). O estudo de Koster *et al.* (1994) demonstrou uma tendência a níveis mais elevados de fibrinogênio no grupo controle que apresentou uma frequência maior de uso de contraceptivo oral.

Alguns estudos demonstraram correlação positiva entre níveis plasmáticos de fibrinogênio e hipertensão arterial (BIASIUTTI, 2003; KANNEL, 1987). Os resultados encontrados sugerem associação significativa entre hipertensão arterial e trombose ($p=0,008$). Por outro lado, não foram significantes os níveis de fibrinogênio em pacientes com ou sem hipertensão ($p=0,28$). O estudo *Risk in Communities* (ARIC) relatou uma forte associação entre fibrinogênio e hipertensão prevalente em homens e mulheres diferindo dos dados do estudo de PROCAM que não evidenciou tal relação (KOENIG, 2003).

A trombose venosa foi significativamente mais freqüente no sexo feminino ($p<0,01$). Alguns estudos sugerem que o sexo feminino pode ser um fator de risco fraco independente para trombose venosa. Estudos americanos demonstraram incidência maior no sexo masculino, contrastando com os achados britânicos, nos quais a mortalidade por embolia pulmonar foi 50% maior nas mulheres que nos homens (KEARON, 2000).

Apesar dos diferentes métodos de análise do fibrinogênio usados nos estudos, a associação entre fibrinogênio e doença cardiovascular, baseada em uma única medida, é forte e consistente. Dados clínicos indicam que o fibrinogênio pode ser um útil marcador para melhor estratificar os pacientes com alto risco de complicações coronarianas e que para valores acima de 300mg/dL devem ser considerados tratamentos mais agressivos (KOENIG, 2003).

Embora sejam conhecidos muitos fatores de risco para trombose venosa, muitos episódios parecem ocorrer espontaneamente. Alguns trabalhos sugerem a associação com o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio (KOSTER, 1994).

A medida dos níveis plasmáticos de fibrinogênio como marcador de trombose deveria ser encorajada em pacientes com alto risco de trombose arterial e tromboembolismo venoso? O fibrinogênio deve ser medido rotineiramente?

A decisão de usar a medida de fibrinogênio como teste de *screening* para trombose deve ser baseada em custo e eficácia e na identificação dos indivíduos que possam ser beneficiados com o tratamento.

A limitação deste estudo foi o tamanho modesto da amostra. Um grande estudo poderá ser útil para fornecer dados estatísticos suficientes para análise dos níveis de fibrinogênio e tromboembolismo venoso. Muitas pesquisas são ainda necessárias até o completo entendimento entre fibrinogênio e aterotrombose, fibrinogênio e trombose venosa.

7 CONCLUSÕES

- Os níveis médios de fibrinogênio na população que apresentou trombose foi significativamente superior à média da população sem trombose e, não houve diferença significativa dos níveis médios de fibrinogênio nos grupos com trombose arterial e trombose venosa;
- Os dados deste estudo demonstram associação entre trombose e fibrinogênio, independente se arterial ou venosa.

8 - ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Nome: _____

Idade: _____ DN : _____ Sexo: M() F ()

Naturalidade _____ Procedência _____

Endereço: _____

Bairro _____ Cidade: _____ CEP _____

Telefone: _____ Documento de identidade: _____

2 DADOS SOBRE A PESQUISA:

1 - Título do protocolo de pesquisa: FIBRINOGENIO COMO MARCADOR DE FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS

Pesquisadora: Maria Antônia Campos Almeida

Cargo: Médica do Ambulatório de Hematologia

Hemocentro Regional de Juiz de Fora – Fundação Hemominas

2 - Risco da pesquisa: risco mínimo

3 - Duração da pesquisa: 2 anos

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu concordo em participar da pesquisa que visa dosar o fibrinogênio no sangue para verificar se os níveis de fibrinogênio aumentados estão associados com trombose (oclusão dos vasos). Fui informado de que será retirada uma pequena quantidade de sangue (5ml) nas veias do antebraço e que o risco da coleta é mínimo, podendo ocorrer um pequeno desconforto ou aparecer mancha roxa no local em que for retirado o sangue.

Estou ciente de que receberei as orientações necessárias e acompanhamento no ambulatório da Fundação Hemominas, se houver necessidade, assim como poderei ter acesso aos resultados dos exames e às informações em relação ao estudo quando desejar. Também tenho total liberdade para deixar de participar do estudo a qualquer momento. Fui informado de que os resultados do estudo serão publicados apenas em conjunto, não haverá identificação individual do participante.

Ficou claro que poderei retornar ao ambulatório da Fundação Hemominas para esclarecer qualquer dúvida referente ao estudo e que terei assistência médica no caso de ocorrer algum dano (mancha roxa, dor no local em que for retirado o sangue) e que o risco do estudo é mínimo. Tenho a minha disposição o telefone (32) 3216-3000, Ramal 226 para dúvidas em relação ao estudo ou para orientações.

Juiz de Fora, ___/___/___

Assinatura do participante

ANEXO B

PROTOCOLO DE PESQUISA

1. Identificação do paciente:

1.1 Nome _____

1.2 Número de registro: _____

1.3 Data de Nascimento: __/__/__

1.4 Idade atual (em anos): _____

1.5 Sexo: Feminino () Masculino ()

2. História Clínica:

2.1 História pessoal de doença tromboembólica: sim () não ()

Idade de ocorrência:

Tipo de evento: () IAM () TEP () TVP () AVC () Outros _____

Data do primeiro evento:

Outros eventos:

Confirmação diagnóstica (citar o exame):

2.2 História familiar de doença tromboembólica: () sim () não

Idade de ocorrência:

Tipo de evento: : ()IAM ()TEP ()TVP ()AVC () outros_____

Grau de parentesco:

2.3 Tabagismo: sim () não ()

2.7 HAS: sim () não ()

2.8 Uso de contraceptivos orais: sim () não ()

2.9 Cirurgia ou trauma nos últimos 6 meses: sim () não ()

2.10 Uso de reposição hormonal: sim () não ()

2.11 Doença maligna pregressa: sim () não ()

Exames complementares:

Fibrinogênio:

PCR:

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ABRIGNANI MG, NOVO G, GIROLAMO A, CARUSO R, TANTILLO R, BRASCHI A, BRASCHI GB, STRANO A, NOVO S. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. **Cardiologia**. 1999; 44(12):1047 – 52.

BAUER KA. The Hypercoagulable state. In: Ratnoff OD & Forbes CD, eds. **Disorders of Hemostasis**. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1996. p 228 – 258.

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografia da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A.L. F Fressi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação;2004

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of journal Indexed in Index Medicus*.

BAUER KA, GOODNIGHT SH, RICDKER PM. IN: Hypercoagulable states - translation of risk factors to clinical practice. **Hematology, American Society of Hematology Education Program Book**. 1998; v. 40, p. 255 – 273.

BAUER K. Update thrombophilia. **Hematology**. 1999; p. 231 – 235.

BERTINA RM. Molecular risk factors for thrombosis. **Thromb Haemost.** 1999; 82:601-609.

BERTINA RM. Genetic Approach to thrombophilia. **Thromb Haemost.**, 86: 92-103, 2001

BIASIUTTI FD, BERGER D, MATTLE HP, LÄMMLER B, WUILLEMIN WA. Hemostatic risk factors in ischemic stroke. **Thromb Haemost.** 2003; 90:1094-9.

COOPER JA, MILLER GJ, BAUER KA, MORRISSEY JH, MEADE TW, HOWWARTH DJ, BARZEPAR S, MITCHELL JP, ROSENBERG RD. Comparison of novel hemostatic factors and conventional risk factors for prediction of coronary heart disease. **Circulation**. 2000; 102: 2816-22.

DESH J, COLLINS R, APPLEBY P, PETO R. Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. **JAMA**. 1998; 279:1477-1482.

DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM HJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. **N England J Med**. 1996; 334:759.

ERIKISSON BI, EKMAN S, KÄLEBO P, ZACHRISSON B, BACH D, CLOSE P. Prevention of deep-veins thrombosis after total hip replacement direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. **Lancet.** 1996; 347: 635-639, apud KEARON C. IN COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, CLOWES AW, GEORGE JN, EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.** 4a ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins. 2001; p.1153–1177.

ERNST E, KOEING W. Fibrinogen and cardiovascular risk. **Vasc Med.** 1997;2(2), 115-25.

FLORDAL PA, BERGQVIST D, LJUGSTROM KG, TORNGREN S. Clinical relevance of the fibrinogen up take test in patients having general abdominal surgery: relation to major thromboembolism and mortality. **Thromb. Res.**1995; 80:491-496, apud KEARON C. IN COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, CLOWES AW, GEORGE JN, EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.** 4a ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.1153–1177.

FOLSOM AR. Hemostatic Risk Factors for Atherothrombotic Disease: An Epidemiologic View. **Thromb Haemost.** 2001; 86:366-73.

GOODNIGHT SH, GRIFFIN JH. Hereditary Thrombophilia. IN BEUTLER E, LICHTMAN MA, COLLER BS, KIPPS TJ, SELIGSOHN U. **Williams Hematology**. 6a ed. Copyright, PA: McGraw-Hill; 2001. p.1697-1714.

GOLDSMITH IR, BLANN AD, PATEL RL, LIP GY. Von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble P-selection levels after mitral valve replacement versus valve repair. **Am J Cardiol**. 2000; 85(10), 1218-1222.

HANDIN RI. Bleeding and Thrombosis. In ISSELBACHER JK, BRAUNWALD E, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, KASPER DL. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. Thirteenth edition. United States of America: Copyright;1994. P 317-322.

HEINRICH, J.; BALLEISEN, L.; SCHULTE, H.; ASSMANN, G.; LOO, V.J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. **Arterioscler Thromb**. 1994;14:54-59.

HIRSH J, COLMAN W, MARDER VJ, GEORGE JN, CLOWES A W. Overview of Thrombosis and Its treatment. IN COLMAN, R.W.; HIRSH, J.; MARDER, V.J.; GEORGE, J.N, CLOWEA, A.W.,EDS. **Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice**. 4.ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins. 2001; p. 1071-1084.

JOSE J, SELVAKUMAR D, SELVAKUMAR R, KANAGASAPABATHY AS, JEYASEELAN L. Plasma fibrinogen na independent risk factor for ischaemic heart disease. **Indian heart J.** 1998; 50 (1), p. 45-48.

KAMPHUISEN PW, EIKENBOOM JCJ, VOS HL, PABLO R, STURK A, BERTINA RM, ROSENDAAL FR. Increased leves of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by phase reactions. **Thromb Haemost.** 1999; 81:680-3.

KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP. D'AGOSTINHO RB. Fibrinogen and the risk of cardiovascular disease: the framinghan study. **Jama.** 1987; v. 258, p. 1183-1186.

KEARON C, SALZMAN EW, HIRSH J. Epidemiology, pathogenis, and natural history of venous thrombosis. . IN COLMAN, R.W., HIRSH, J., MARDER, V.J., CLOWES, A.W; GEORGE, J. N., EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Praticce.** 4a ed Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p.1153–1177.

KOENIG W, ERNEST E. Exercise and thrombosis. **Coron Artery Dis.** 2000;11(2), 123-127.

KOENIG W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: un update. **Thromb Haemost.** 2003; 89:601-9.

KOSTER T, ROSEMDAAL FR, REITSMA PH, VELDEN PA, BRIET E, VANDENBROUCKE JP. Fator VII and fibrinogen leves as risk fators for venous thrombosis. **Thrombosis Haemosthasis**. 1994; 71 (6) 719-22.

LIND P, HEDBLAD B, STAVENOV L, JANSON L, ERIKSSON KF, LINDGÄRDE F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation – sensitive proteins. A long-term cohort study. **Arterioscler Thromb Vas Biol**. 2001; 21: 452-8.

LOWE GDO, FOWEKES FGR, DAWES J, DONNAN PT, LENNIE SE, HOUSLEY E. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburg artery study. **Circulation**. 1993; v.87, p. 1915-1920.

MARESCA G, DI BLASIO A, MARCHIOLI R, Di MINNO G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 1999; 19 (6), 1368-77.

MEADE TW, NORTH WR, CHAKRABARTI R, *et al*. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. **Lancet**. 1980; v.1, p. 10504.

MEADE TW, *et al.* Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Parck Heart Study. **Lancet.** 1986; v. 2, p.55.

MIDDELDORP S, BÜLLER HR, PRINS MH, HIRSH J. Approach to the thrombophilic patient. IN COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, CLOWES AW, GEORGE JN, EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.** 4a ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p.1085 – 1100.

RIDKER PM, GLYNN RJ, MILETICH JP, GOLDHABER SZ, STAMPFER MJ, HENNEKENS CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. **Ann Intern Med.** 1997a;126:528.

RIDKER PM, HENNEKENS CH, SELHUB J, MILETICH JP, MALINOW MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. **Circulation.** 1997b; 95:1777.

SAITO H. Normal Hemostatic Mechanisms. In: Ratnoff OD & Forbes CD, . eds **Disorders of Hemostasis,** 3 ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p.23 – 52.

SALZMAN EW, HIRSH J. The epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. IN COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, CLOWES AW, GEORGE JN, EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice**. 4.ed Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins,1994; p.1275 – 1296.

SCARABIN PY, VISSAC AM, KIRZIN JM, BOURGEAT P, AMIRAL J, AGHER R, GUIZE L. Elevated plasma fibrinogen and increased fibrin turnover among healthy women who both smoke and use low-dose oral contraceptives. **Thromb. Haemost.** 1999; 82:1112-6.

THOMAS AE, GREEN FR, KELLEHER CH, WILKES HC, BRENNAN PJ, MEADE TW, HUMPHIRES SE. Variation in the Promoter Region of the β Fibrinogen Gene Is Associated with Plasma Fibrinogen Levels in Smokers and Non-Smokers. **Thrombosis and haemostasis**. 1991; 65 (5) 487-490.

WHITE RH, ROMANO PS, ZHOU H, RODRIGO J, BARGAR W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. **Arch Intern Med**, 158:1525 – 1531 apud KEARON C. IN COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, CLOWES AW, GEORGE JN, EDS. **Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice**. 4.ed Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p.1153 – 1177.

WILHELMSSEN L, SVARDSUDD, KORSAN-BENGSTEN K, LARSSON B, WELIN L, TIBBLIN G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. **N Engl J Méd.** 1984; v.311, p. 501-505.

ZWICKER J, BAUER KA. Thrombophilia. IN KITCHENS CS, ALVING BM, KESSLER CM. **Consultative Hemostasis and Thrombosis.** Copyright, PA: W.B. Saunders Company, 2002. p.181-196.