



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E DO FIBRINOGENIO
EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA CRÔNICA
DOS MEMBROS INFERIORES.

CARLOS ALBERTO COSTA DO AMARAL

ÉRICA MOUSSALEM VASCONCELOS

ROGÉRIO FILIZZOLA GOMIDE

BELÉM – PARÁ

2006

CARLOS ALBERTO COSTA DO AMARAL

ÉRICA MOUSSALEM VASCONCELOS

ROGÉRIO FILIZZOLA GOMIDE

AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E DO FIBRINOGÊNIO
EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA CRÔNICA
DOS MEMBROS INFERIORES.

Trabalho de conclusão do Curso
para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientador: Prof. MSc. Silvestre
Savino Neto

Belém – Pará

2006

CARLOS ALBERTO COSTA DO AMARAL

ÉRICA MOUSSALEM VASCONCELOS

ROGÉRIO FILIZZOLA GOMIDE

AVALIAÇÃO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E DO FIBRINOGÊNIO
EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA CRÔNICA
DOS MEMBROS INFERIORES.

Trabalho de conclusão do Curso
para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientador: Prof. MSc. Silvestre
Savino Neto

BANCA EXAMINADORA

Julgado em: ___/___/_____

Conceito: _____

Aos meus pais queridos, Alberto e Isabella, que sempre me acompanharam e me mostraram o caminho correto da vida. Me ensinaram a ser honesto, justo, sincero, ter um bom caráter e compaixão pelos que precisarem dos meus cuidados. Que em todos os momentos difíceis, sempre me estenderam a mão, com muito carinho e amor, fazendo tudo para eu ser feliz e alcançar meus objetivos. Obrigado por todas as lições e ensinamentos de vida e por confiar em mim.

Às minhas irmãs, Sandra e Lorena, que, com muito carinho, me incentivaram a estudar e lutar pelos meus sonhos, que mesmo em momentos de fragilidade, precisamos ter um ao outro com muito amor.

À minha Érica, meu eterno amor, pela companhia, amizade, carinho, conselhos e compreensão fundamentais para realização desse trabalho e, principalmente, para nosso sucesso e concretização de nossos objetivos de vida.

Aos pacientes, professores, colegas de trabalho e, principalmente, ao meu amigo Dr. Silvestre Savino Neto, pela conclusão deste curso.

Carlos Alberto Costa do Amaral

A Deus, pelo dom da vida, inspiração na escolha da Medicina, proteção, saúde e iluminação nos momentos de dificuldade..

Aos meus pais, meus amores e exemplos de vida, por todo amor e atenção dedicados, ensinamentos de vida e estímulo em minhas decisões. Pelo amparo sempre presente. Tudo que sou hoje é mérito de vocês, essa vitória é para vocês. Obrigada por tudo!

A Etiele, minha irmã querida e melhor amiga, meu ombro amigo. Obrigada por existires em minha vida.

Ao Tota, meu irmão querido, pelo amor e carinho.

As minhas avós, por toda sabedoria dada e orações feitas, pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu Kako, meu eterno amor, meu amigo. Obrigada pelo carinho, atenção e por fazer meus dias serem mais felizes. Pela palavra amiga sempre presente, por torcer e acreditar em mim.

Ao Rogério, meu amigo, pelo apoio e companheirismo no desenvolvimento no deste trabalho.

As minhas amigas Bruna, Dellana, Beta, Joca e Rapha pela amizade verdadeira e por estarem ao meu lado sempre.

A todas as pessoas que de alguma forma ajudaram no desenvolvimento deste trabalho e que fazem parte da minha vida.

Érica Moussallem Vasconcelos

Aos meus pais, em especial meu Pai Ilídio, que tanto sonhou em me ver formado, pois tenho a certeza que Ele está vendo o Homem que Ele formou completar mais uma fase de sua vida. À vocês que sempre me ensinaram tudo para que eu fosse uma pessoa cada vez melhor, pois o meu maior orgulho, Pai & Mãe, é ser o maior orgulho de vocês.

A todos os pacientes que nestes seis anos deram de forma grandiosa seu maior bem, a saúde, para que um jovem aprendiz pudesse se tornar um profissional.

A cada professor, a cada médicos e cada profissional da saúde, que me transmitiram ensinamentos fundamentais de como deve ser um verdadeiro Médico, principalmente ao Dr. Joaquim, à Dra. Márcia, ao Dr. Hideraldo e à Enf. Edna que me ensinaram, confiaram em mim e se tornaram amigos.

À minha família (minha maninha, tios e Nalva) e aos meus irmãos-amigos, por terem vivido comigo cada instante desse final.

Rogério Filizzola Gomide

AGRADECIMENTOS

A Deus por nos Ter abençoado e conduzido a esta profissão que nos dá a chance de por em prática a solidariedade e o respeito a vida e que nos momentos mais difíceis onde somente víamos um par de pegadas na areia, temos certeza que Ele nos carregou nesta difícil caminhada.

Ao Mestre Dr. Silvestre Savino Neto pela orientação, paciência, incansável dedicação e, principalmente, pelos sábios conselhos e ensinamentos de vida que nos acompanharão no percorrer de nossa caminhada. Obrigado.

Aos pacientes, que apesar de todo sofrimento, colaboraram gentilmente com a elaboração do nosso trabalho e a todos os pacientes que, ao longo desses anos, contribuíram com a nossa formação médica.

À Dra. Simone Conde pela ajuda imprescindível, atenção e amizade no desenvolvimento deste trabalho.

*“O êxito depende de 2% de inspiração e de
98% de transpiração.”*

Albert Einstein.

RESUMO

O trabalho tem como objetivo investigar a atividade plaquetária, medida pelo teste da agregação plaquetária, e os níveis plasmáticos de fibrinogênio nos diferentes estágios da doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores. Foi realizado um estudo individual, observacional, transversal e analítico, onde o teste de agregação plaquetária e a dosagem de fibrinogênio foram dosados através da coleta do sangue venoso periférico nos membros superior e inferior, realizado nas enfermarias de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica e no ambulatório de Cirurgia Vascular da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPa), na cidade de Belém. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, além do grupo controle: Grupo A - 08 pacientes do sexo masculino ou feminino com idade entre 50 e 70 anos portadores de doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores nas fases evolutiva de claudicação intermitente, dor em repouso e/ou lesão trófica; Grupo B - 10 pacientes do sexo masculino ou feminino com idade entre 50 e 70 anos portadores de fatores de risco para doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores, Grupo C - 10 pacientes do sexo masculino e/ou feminino do grupo controle com idade entre 50 e 70 anos. Os critérios de exclusão foram o uso regular de medicamentos antiagregantes plaquetários, vasodilatadores, drogas hemorreológicas, portadores de neoplasias malignas e de hepatopatias. No estudo estatístico, foi utilizado o programa Bioestat. Como resultados observamos que neste trabalho não se observou significado estatístico entre os estados de hiperagregação ou hipoagregação plaquetária nos grupos estudados. Entre os pacientes doentes, 75% apresentaram fibrinogênio elevado, não havendo diferença estatística entre a variação do fibrinogênio no membro superior em relação ao membro inferior. Nos pacientes do grupo B (fatores de risco), 22% possuíam fibrinogênio elevado, sendo que todos eram tabagistas de longa data e 10% do grupo controle apresentou fibrinogênio elevado. Entre os pacientes diabéticos, 88,9% apresentaram fibrinogênio alto na perna, quando comparados aos não diabéticos ($p = 0,002$). Possui significância estatística relatar que o fibrinogênio estava elevado em pacientes portadores de Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP), se comparado ao grupo controle e fator de risco. A prevalência de fibrinogênio alto foi maior no grupo A (doentes) quando comparado com os grupos controle (C) e fator de risco(B) ($p = 0,003$).

Este estudo nos permite inferir que o fibrinogênio poderá ser utilizado como um fator de risco independente para complicações trombóticas em pacientes com DAOP. Ao contrário do que se observa na literatura, verificou-se no grupo de pacientes com DAOP um estado de

hipoagregação plaquetária, onde haveria uma associação de hipoagregação plaquetária e desenvolvimento de eventos vasculares, o que poderia estar relacionado com o grau de isquemia apresentado pelos pacientes, pois neste trabalho 75% dos mesmos estavam em fase de isquemia com dor em repouso ou com lesões tróficas do membro inferior, caracterizando isquemia grave. Entretanto, novos estudos necessitam ser realizados para corroborarem estas observações.

ABSTRACT

The work has as objective investigate the platelet activity, measured by the test of the platelet aggregation, and the plasmatic levels of fibrinogen in the different apprenticeships of the disease obstructive arterial chronic of the lower limbs. An individual study, observacional, traverse and analytical, was accomplished where the platelet aggregation test and the fibrinogen dosage was dosed through the collection of the blood veined in the upper and lower limbs, accomplished in the enfirmaries of Medical Clinic, Surgical Clinic and in consulting-room of Vascular Surgery of the Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, in the city of Belém. The patients were divided in 2 groups, besides the group control: Group A - 08 patient male or feminine with age between 50 and 70 years bearers of disease obstructive arterial chronicle of the lower limbs in the phases evolutionary of claudication intermittent, pain in rest and/or lesion trophryc; Group B - 10 patient male or feminine with age between 50 and 70 years bearers of risk factors for disease obstructive arterial chronicle of the lower limbs, Group C - 10 patient male and/or feminine of the group it controls with age between 50 and 70 years. The exclusion criteria were the regular use of medicines platelet antiagregates, vasexpanders, haemorhologic drugs, bearers of evil neoplasias and hepaticpathology. In the statistical study, the program was used Bioestat. As results observed that in this work statistical meaning was not observed between the hiperaggregation states or hipoaggregation plaquetária in the studied groups. Among the sick patients, 75% presented high levels of fibrinogen, not having statistical difference among the variation of the fibrinogen in the upper member in relation to the lower member. In the patients of the group B (risk factors), 22% possessed high fibrinogen, and all were smokers for a long time and 10% of the group control presented high fibrinogen. Among the diabetic patients, 88,9% presented high levels of fibrinogen in the leg, when compared to the non diabetics ($p = 0,002$). It is relevant to tell that the fibrinogen was elevated in patient bearers of Obstructive Arterial Disease Outlying (PAOD), if compared to the group controls and risk factor. The prevalence of high levels of fibrinogen was larger in the group A (sick) when compared with the groups control and risk factor ($p = 0,003$).

As conclusion of this study, it was allowed to infer that the fibrinogen can be used as a factor of independent risk for complications thrombotic in patients with PAOD. Contradicting what it is observed in the literature, it was verified in the patients group with PAOD a state of platelet hipoaggregation, where there would be an association of platelet hipoaggregation and development of vascular events, what could be related with the ischaemia degree presented by

the patients, because in this study 75% of the same ones they were in ischaemia phase with pain in rest or with trophic lesions of the lower member, characterizing serious level of ischaemia. However, new studies need to be accomplished for us to corroborate these observations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	37
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	42
3.1 CASUÍSTICA	43
3.2 MÉTODO	45
4. RESULTADOS.....	47
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXOS.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

AOP - Aterosclerose Obliterante Periférica

DAOP – Doença Arterial Obliterante Periférica

FSCMPa – Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

ITB – Índice Tornozelo Braço

1. INTRODUÇÃO

I. HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA

A hemostasia é o resultado de um conjunto de processos bem definidos que executam duas funções importantes: mantém o sangue em estado fluido e livre de coágulos nos vasos normais e estão prontos para induzir um tampão hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular. Sempre que um vaso sofre lesão, ou ruptura, a hemostasia é realizada por meio de vários mecanismos: (1) espasmo vascular, (2) formação de tampão plaquetário, (3) formação de coágulo sangüíneo, como seqüência da coagulação sangüínea, e (4) crescimento final de tecido fibroso, no interior do coágulo sangüíneo, para fechar permanentemente a lesão do vaso. (GUYTON E HALL, 2002, p. 394)

1) CONSTRIÇÃO VASCULAR:

Após a lesão inicial, há um breve período de vasoconstrição arteriolar, atribuível principalmente a mecanismos neurogênicos reflexos e amplificada pela secreção local de fatores como a endotelina (um vasoconstritor potente derivado do endotélio).(ROBBINS, 2000, p. 105)

O efeito é transitório e o sangramento recomeçaria se não fosse a ativação dos sistemas plaquetário e da coagulação. (ROBBINS, 2000, p. 105)

2)TAMPÃO PLAQUETÁRIO

A lesão endotelial expõe a matriz extracelular subendotelial altamente trombogênica, que promove a aderência e ativação das plaquetas, isto é, elas sofrem uma alteração da forma e liberam grânulos secretores. Dentro de minutos, os produtos secretados terão recrutado plaquetas adicionais para formar um tampão hemostático ou plaquetário: este é o processo de hemostasia primária. (ROBBINS, 2000, p. 105)

3)COAGULAÇÃO NO VASO LESADO.

O fator tecidual, um fator pró-coagulante ligado à membrana e sintetizado pelo endotélio, também é exposto no local da lesão. Atua juntamente com os fatores plaquetários secretados para ativar a cascata da coagulação, culminando na ativação de trombina. Por sua vez, a trombina converte o fibrinogênio solúvel circulante na fibrina insolúvel, resultando no depósito local de fibrina. A trombina também induz recrutamento adicional de plaquetas e liberação de grânulos. Essa seqüência, hemostasia secundária, demora mais tempo do que o tampão plaquetário inicial. (ROBBINS, 2000, p. 105)

O coágulo começa a desenvolver-se em 15 a 20 segundos se o traumatismo da parede vascular for intenso, e em 1 a 2 minutos se for de pouca importância. O processo da coagulação é iniciado por substâncias ativadoras provenientes da parede vascular traumatizada, das plaquetas e das proteínas sanguíneas que aderem à parede vascular traumatizada. (GUYTON E HALL, 2002, p.395)

4) RETRAÇÃO DO COÁGULO

Dentro de poucos minutos após sua formação, o coágulo começa a se contrair e, em geral, expelle a maior parte de seu líquido dentro de 20 a 60 minutos. As plaquetas são necessárias para que ocorra retração do coágulo. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

As próprias plaquetas contribuem diretamente para a contração do coágulo, ao ativar moléculas de trombostenina, actina e miosina, que são proteínas contráteis das plaquetas fixadas à fibrina. Isso também ajuda a comprimir a rede de fibrina em massa menor. A contração é ativada e acelerada pela trombina, bem como pelos íons cálcio liberados das reservas de cálcio nas mitocôndrias, no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi das plaquetas. (GUYTON E HALL,2002, p. 397)

A medida que o coágulo se retrai, as bordas do vaso sanguíneo lesado são tracionadas, ocluindo a lesão vascular e contribuindo assim para a última fase da hemostasia. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

O PAPEL DAS PLAQUETAS : FISILOGIA PLAQUETÁRIA

O papel tradicionalmente desempenhado pelas plaquetas na trombose arterial pode ser apreciado melhor no contexto de cinco etapas fisiológicas principais. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 25)

- Adesão plaquetária
- Ativação plaquetária
- Secreção plaquetária
- Agregação plaquetária

Adesão Plaquetária

Para que as plaquetas possam contribuir significativamente para o processo trombótico, elas devem primeiro “grudar” ou aderir a sítios de lesão da parede vascular. Este importante passo inicial é mediado por receptores de superfície específicos, que são reconhecidos pelas proteínas adesivas (ligantes) residentes na superfície ou próximo da superfície endotelial vascular. No caso da adesão plaquetária os componentes essenciais são:

- Fator de von Willbrand (FvW)
- Complexo de glicoproteínas (GPs) Ib-IX-V.

Sob condições de tensão de arrasto elevada, o FvW também pode se ligar aos receptores GPIIB/IIIA das plaquetas e participar da agregação. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

Ativação Plaquetária

Em seguida à adesão, as plaquetas tornam-se ativadas em resposta a uma grande quantidade de estímulos bioquímicos e mecânicos. De relevância fisiológica, muitos dos agonistas são eles próprios produtos de plaquetas, que são liberados, iniciando diversas

reações vigorosas e repetitivas de “feedback positivo” ou “bioamplificação”. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

Os agonistas plaquetários ligam-se às GPs de superfície e estimulam a transdução de sinal através da membrana por intermédio de proteínas mensageiras específicas que, por sua vez, acionam um ou dois mecanismos intracelulares – a via da fosfoinositida (que leva à mobilização do cálcio e à expressão dos receptores GP IIb/IIIa na superfície) ou da fosfolipase A₂ – a via do aracdonato (estimulando a síntese de tromboxane A₂). (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

A ativação plaquetária, além dos seus efeitos bioquímicos, causa também alterações físicas que facilitam a ligação das plaquetas à parede do vaso, agregação plaquetária e interações leucócito-plaquetárias. A formação de micro-partículas expande substancialmente a área da superfície protrombótica. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

Secreção Plaquetária

A ativação das plaquetas estimula a mobilização do cálcio intracelular, a expressão dos receptores de superfície (alterações na conformação receptiva de ligantes) e a secreção de três diferentes grânulos de armazenamento – lisossomos, α -grânulos e corpos densos. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

Os lisossomos contêm diversas hidrolases ácidas que digerem matérias endocitóticas, mas não têm um papel importante na trombose arterial. Ao contrário, os corpos densos contêm adenosina difosfato, serotonina e cálcio, sendo cada um deles um componente importante do processo trombótico. De forma semelhante, os α -grânulos das plaquetas são um local importante de armazenamento para proteínas plaquetárias específicas (fator de crescimento derivado de plaquetas), fatores de coagulação (fator V, fibrinogênio) e GPs (trombospondina, GPIIb/IIIa). (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 27)

Agregação Plaquetária

As plaquetas aderidas e ativadas estão em essência preparadas para a agregação e, assim sendo, fornecem um “tampão” para lesões vasculares localizadas e uma base para um crescimento posterior do trombo. A agregação plaquetária é mediada predominantemente pelo fibrinogênio (uma GP dímera encontrada em abundância no plasma e nos α -grânulas) que liga-se aos receptores GPIIb/IIIa de superfície com grande afinidade (> 40.000 moléculas por célula), estabelecendo ligações com as plaquetas adjacentes. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 28)

As seqüências da molécula de fibrinogênio que ligam-se ao receptor GPIIb/IIIa plaquetário foram identificadas nas suas cadeias A α (RGDF) e δ (RGDS). Outras proteínas que contribuem para a agregação plaquetária, particularmente sob condições de tensão de arrasto elevada, incluem FvW, fibronectina e vitronectina. (RICHARD C. BEKER, 2004, p. 28)

MECANISMO DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA

No sangue e nos tecidos existem algumas substâncias que promovem a coagulação, denominadas de pró-coagulantes, enquanto outras inibem, chamadas anticoagulantes. A coagulação, ou não, do sangue depende do balanço entre esses dois grupos de substâncias. Na corrente sangüínea, predominam, normalmente, os anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto está circulando pelos vasos sanguíneos. Entretanto, quando um vaso sofre ruptura, os pró-coagulantes na área da lesão tecidual tornam-se “ativados” e sobrepõem os anticoagulantes, resultando na forma do coágulo. (GUYTON E HALL, 2002, p. 396)

A coagulação ocorre em três etapas essenciais:

(1) em resposta a ruptura do vaso, ou a lesão do próprio sangue, envolvendo mais de uma dúzia de fatores da coagulação sangüínea. O resultado final consiste na formação de um complexo de substância ativadas, coletivamente denominado *ativador da protrombina*.

(2) o ativador da protrombina catalisa a conversão da *protrombina* em *trombina*.

(3) A trombina atua como enzima, para converter o *fibrinogênio* em *fibras de fibrina*, que envolvem as plaquetas, as células sanguíneas e o plasma, para formar o coágulo. (GUYTON E HALL, 2002, p. 396)

As plaquetas também desempenham papel importante na conversão da protrombina em trombina, visto que grande parte da trombina liga-se, inicialmente, a receptores de protrombina nas plaquetas que já aderiram ao tecido danificado. A seguir, essa ligação acelera a formação de maior quantidade de trombina a partir da protrombina, ocorrendo exatamente no tecido onde o coágulo é necessário. (GUYTON E HALL, 2002, p. 396)

A protrombina é uma proteína plasmática, uma alfa-globulina. É encontrada no plasma normal, trata-se de proteína instável, que pode ser facilmente clivada em compostos menores, um dos quais é a trombina. (GUYTON E HALL, 2002, p. 396)

A protrombina é formada continuamente pelo fígado e, também, é continuamente utilizada em todo o organismo para a coagulação sanguínea. (GUYTON E HALL, 2002, p. 396)

O fibrinogênio é proteína de alto peso molecular. O fibrinogênio é sintetizado no fígado. A trombina é uma enzima com fraca capacidade proteolítica. Atua sobre o fibrinogênio para remover quatro peptídios de baixo peso molecular de cada molécula de fibrinogênio, formando a molécula de *monômero de fibrina*, que tem a capacidade automática de se polimerizar com outros monômeros de fibrina, resultando na formação da *fibrina*. Por conseguinte, muitas moléculas de monômeros de fibrina se polimerizam dentro de poucos segundos, formando longas fibras e fibrinas, que passam a construir o *retículo* do coágulo. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

Nas fases iniciais dessa polimerização, os monômeros de fibrina estão unidos entre si por fracas fontes não covalentes de hidrogênio e as fibras recém formadas não formam ligações cruzadas entre si. Logo, esse coágulo é frágil, podendo ser fragmentado com

facilidade. O fator estabilizador de fibrina, que é liberado das plaquetas do coágulo e de globulinas plasmáticas, reforça esse retículo de fibrina frágil. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

CASCATA DA COAGULAÇÃO: FORMAÇÃO DO ATIVADOR DA PROTROMBINA

A cascata de coagulação é uma série de conversões de pro-enzimas inativas em enzimas ativadas, culminando na formação de trombina. Então a trombina converte a proteína plasmática solúvel fibrinogênio na proteína fibrilar insolúvel fibrina. (ROBBINS, 2000, p. 108)

Em geral, o ativador da protrombina é, supostamente, formado de duas maneiras, embora, na realidade, essas duas vias interajam constantemente uma com a outra: (1) a via *extrínseca*, que começa com o traumatismo da parede vascular e dos tecidos circundantes, e (2) a via *intrínseca*, que começa no próprio sangue. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

VIA EXTRÍNSECA PARA O INÍCIO DA COAGULAÇÃO

A via extrínseca para iniciar a formação do ativador da protrombina começa com o contato do sangue com a parede vascular ou com tecidos extravasculares traumatizados. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

O tecido traumatizado libera um complexo de vários fatores, denominado *fator tecidual* ou *tromboplastina tecidual*. (GUYTON E HALL, 2002, p. 397)

O complexo lipoprotéico do fator tecidual forma um complexo com fator VII da coagulação sanguínea e, em presença de íons, atua enzimaticamente sobre o Fator X para formar o *Fator X ativado (Xa)*. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

O fator X ativado combina-se imediatamente com os fosfolípidios teciduais que fazem parte do fator plaquetas, bem como com o Fator V para formar o complexo denominado

ativador da protrombina. Em poucos segundos, em presença de íons cálcio (Ca^{++}). Esse ativador cliva a protrombina, com a conseqüente formação de trombina, e o processo da coagulação prossegue, conforme explicado anteriormente. A princípio, o Fator V, no complexo ativador da protrombina, é inativo; entretanto, uma vez iniciada a coagulação e formada a trombina, a ação proteolítica dessa última ativa o Fator V. Por sua vez, o Fator V transforma-se em forte acelerador da ativação da protrombina. Assim, no complexo final do ativador da protrombina, o Fator X ativado é a protease efetiva, que promove a clivagem da protrombina em trombina, o Fator V ativado acelera acentuadamente essa atividade de protease, e os fosfolípidios plaquetários atuam como veículo para acelerar, ainda mais, o processo. Convém observar, particularmente, o efeito de *feedback positivo* da trombina, que atua através do Fator V, acelerando todo o processo, uma vez iniciado. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

VIA INTRÍNSECA PARA O INICIO DA COAGULAÇÃO.

O segundo mecanismo que inicia a formação do ativador da protrombina e, portanto, a coagulação começa com a ocorrência de traumatismo do próprio sangue ou com a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular traumatizado. A seguir, o processo continua. Através da seguinte série de reações em cascata. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

O traumatismo do sangue, ou a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular, altera dois importantes fatores da coagulação no sangue: o Fator XII e as plaquetas. Quando o Fator XII é estimulador, como, por exemplo, ao entrar em contato com o colágeno, ou com superfície que pode ser molhada, como o vidro, ele assume nova configuração molecular, que o converte na enzima proteolítica denominada “Fator XII ativado”. Simultaneamente, o traumatismo do sangue também danifica as plaquetas, devido à sua aderência ao colágeno ou à superfície que pode ser molhada (ou por outras formas de lesão), com a conseqüente liberação de fosfolípidios plaquetários 3, que também desempenha um papel nas reações subseqüentes da reação. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

O Fator XII ativado atua enzimaticamente sobre o Fator XI para ativá-lo, constituindo a segunda etapa da via intrínseca. Essa reação também exige a presença de *cininogênio HMW*

(*de alto peso molecular [high-molecular-weight]*), e é acelerada pela pré-caliceína. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

O Fator XI ativado atua enzimaticamente sobre o Fator IX para também ativar esse fator. (GUYTON E HALL, 2002, p. 398)

O Fator IX ativado, ao atuar em conjunto com o Fator VIII ativado, fosfolípidos plaquetários e com o fator 3 das plaquetas traumatizadas, ativa o Fator X. é evidente que, quando há escassez de Fator VIII, ou de plaquetas, essa etapa fica deficiente. O Fator VIII é o fator que está ausente nos indivíduos com hemofilia clássica, razão pela qual é, também, denominado fator anti-hemofílico. As plaquetas constituem o fator da coagulação que está deficiente na doença hemorrágica denominada trombocitopenia. (GUYTON E HALL, 2002, p. 399)

Essa etapa na via intrínseca é idêntica à última etapa da via extrínseca. Isto é, o fator X ativado combina-se com o fator V e com o fator V e com fosfolípidos plaquetários, ou teciduais, para formar o complexo denominado ativador da protrombina. Por sua vez, o ativador da protrombina inicia, dentro de poucos segundos, a clivagem da protrombina, para formar trombina, desencadeando assim o processo final da coagulação, conforme descrito anteriormente. (GUYTON E HALL, 2002, p. 399)

INTERAÇÃO ENTRE AS VIAS EXTRÍNSECA E INTRÍNSECA

Diferença especialmente importante entre as vias extrínseca e intrínseca é que a via extrínseca pode ser de natureza explosiva ; uma vez deflagrada, sua velocidade de ocorrência só é limitada pela quantidade do fator tecidual liberada dos tecidos traumatizados e pelas quantidades dos fatores X, VII e V no sangue. Em presença de traumatismo tecidual grave, a coagulação pode ocorrer em apenas 15 segundos. A via intrínseca é muito mais lenta e, em geral, necessita de 1 a 6 minutos para produzir a coagulação. (GUYTON E HALL, 2002, p. 399)

II. DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Aterosclerose é uma afecção resultante de “uma combinação de alterações da íntima das artérias consistindo numa acumulação focal de lipídeos, hidratos de carbono complexos, sangue e produtos sangüíneo, tecido fibroso e depósitos de cálcio, acompanhada de alterações da média”. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 120)

Significa etimologicamente endurecimento ou esclerose da artéria e tem sido aplicado a um conjunto de processos que tem em comum espessamento da parede arterial e perda de sua elasticidade. Aterosclerose é caracterizada pela presença de ateromas (depósitos localizados de lípidos, carboidratos, componentes do sangue, tecido fibroso, depósito de cálcio) nas grandes e médias artérias. (F.H.A. MAFFEI,1987, p323)

EPIDEMIOLOGIA

De distribuição mundial, aparentemente de maneira irregular, manifesta-se clinicamente em aproximadamente 10% dessa população, e a cada dia atinge pessoas mais jovens. A aterosclerose é responsável por 95% das coronariopatias, 85% da claudicação intermitente dos membros inferiores e 75% dos acidentes vasculares cerebrais. (F.H.A. MAFFEI,1987, p323)

A aterosclerose é uma doença do adulto e começa a ter expressão epidemiológica a partir de declínio biológico, que ocorre geralmente entre os 40 e 50 anos, atingindo a sua maior incidência no grupo etário dos 60 – 70 anos. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 121)

Existe certamente uma predisposição genética, ainda mal caracterizada, traduzida pela vulnerabilidade demonstrada por famílias que são particularmente atingidas pela doença, enquanto que outras se mostram resistentes ao seu desenvolvimento. De igual forma, é possível identificar comunidades ou grupos humanos mais susceptíveis do que outros, embora fatores exógenos como sejam a alimentação, hábitos, tradição, cultura e estilos de vida

possam sobrepor-se à expressão daqueles fatores genéticos. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 121)

A aterosclerose é muito mais freqüente no sexo masculino do que no feminino até a idade da menopausa, a partir da qual a prevalência da doença vem a manifestar-se igualmente nos dois sexos. Este fato enaltece a existência de um provável efeito benéfico protetor dos estrogênios, cujo mecanismo intimo não se encontra ainda perfeitamente esclarecido. Atinge mais freqüentemente a raça branca e é alta a freqüência de diabéticos entre esses pacientes. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 121)

FATORES DE RISCO

Admitam-se como principais fatores de risco para aterosclerose, idade, sexo, hiperlipoproteinemia, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e fatores genéticos ou historia familiar de doenças aterosclerótica. (F.H.A. MAFFEI,1987, p328)

Idade e sexo:

A aterosclerose predomina na faixa etária de 50 a 70 anos atingindo, preferencialmente, homens. Aumento da prevalência em mulheres após a menopausa, atribuindo o fato à ausência do efeito protetor dos estrógenos após a mesma e também a maior incidência de diabetes em mulheres nessa faixa etária. (F.H.A. MAFFEI,1987, p328)

Hiperlipidemia:

Há estudos que sugerem que quanto mais elevado os níveis de lipoproteínas, maior a possibilidades de as mesmas penetrarem na parede arterial, tendo-se demonstrado, por métodos imunológicos, que a concentração de LDL na íntima da aorta humana, esta diretamente relacionada a sua concentração plasmática.

Pacientes com níveis altos de colesterol plasmático, como encontrado na hiperlipoproteinemia familiar tipo II, desenvolveram aterosclerose e suas complicações em idade mais precoce. (F.H.A. MAFFEI,1987, p329)

Tabagismo:

Há muitas evidências de que o tabagismo possa ser importante fator aterogênico, porém o mecanismo pelo qual isso ocorre não é conhecido. Alguns acreditam que o tabagismo possa ser um fator acelerador da aterosclerose estabelecida e não iniciador.

Embora como fator de risco pareça ter menor significado na doença cerebrovascular, igual importância à da hipertensão e hipercolesterolemia na doença coronariana, parece constituir-se o tabagismo no mais importante fator de risco para doença periférica. Estimou-se que o risco de desenvolvimento de claudicação intermitente em pessoas com mais de 45 anos e que fumam mais de 15 cigarros por dia é de nove vezes maior que o de não-fumantes. Acredita-se que 90% dos indivíduos com doença vascular obstrutiva sejam fumantes e que 70% dos não-diabéticos e portadores de doenças vasculares periférica estejam relacionados ao hábito de fumar cigarros.

Já se demonstrou que indivíduos normais e arteriopatas, apresentam diminuição significativa do fluxo sanguíneo cutâneo e aumento da resistência vascular durante o ato de fumar cigarros.

O tabaco contém várias substâncias capazes de provocar lesão direta ou indireta do sistema vascular, tendo sido descritas alterações como hiperlipoproteinemia, redução de O₂ para os tecidos, perda da integridade da parede arterial, aumento da frequência cardíaca, hipertensão arterial, aumento da adesividade e agregação plaquetárias, alterações de coagulação e alteração na resposta imunitária. (F.H.A. MAFFEI,1987, p329)

Hipertensão Arterial:

A hipertensão arterial considerada importante fator de risco coronariano, induz alterações no endotélio, facilitando a penetração de lípidos sanguíneos na parede arterial.

A pressão sistólica parece ter maior efeito sobre o segmento proximal do que o distal, acelerando a progressão das lesões ateroscleróticas. (F.H.A. MAFFEI, 1987, p330)

Diabetes Mellitus:

Não está suficientemente claro, se constitui por si só um fator de risco ou se seu efeito está relacionado à hiperlipoproteinemia que se associa frequentemente. Há muitas evidências de que os diabetes mellitus aumentam a incidência e a gravidade da aterosclerose periférica, além de antecipar o aparecimento da mesma. A doença vascular costuma ser mais extensa e de progressão mais rápida em diabéticos, porém, a exata natureza dessa relação ainda não está inteiramente explicada. A frequência de aterosclerose periférica foi 11 vezes maior em diabéticos em relação ao controle, e desenvolveu-se 10 anos antes nos diabéticos quando comparados aos não-diabéticos. A idade do paciente e a duração do diabetes parecem ser fatores importantes na evolução da arteriopatia periférica. A duração da doença parece ser mais importante para as lesões dos vasos distais do que para os proximais. (F.H.A. MAFFEI, 1987, p330)

Fibrinogênio:

Níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio têm sido associados à Aterosclerose Obliterante Periférica (AOP) em alguns estudos, enquanto em outros a hiperfibrinogenemia tem sido mostrada estar associada com aumento da viscosidade sanguínea, predispondo à AOP e à claudicação intermitente mais grave. (F. H. A. MAFFEI, 1987, p. 330)

Coexistência de fatores de risco:

A coexistência de fatores de risco aumenta o risco de AOP, principalmente o tabagismo, quando combinado a outros fatores. Quando tabagismo, diabetes e hipertensão arterial são coexistentes, o risco relativo aumenta de 2,3 a 3,3 e 6,3 vezes, conforme ocorram um, dois ou três fatores combinados. (F. H. A. MAFFEI, 1987, p. 330)

Fatores Protetores:

A ausência de fator de risco é positiva em termos de proteção contra a AOP. Parece que o hábito regular de atividade física e a ingestão moderada de álcool protegeriam contra o desenvolvimento de claudicação intermitente. O etanol, em pequena quantidade, provoca o aumento dos níveis de HDL - colesterol, que pode ser fator de proteção contra a AOP. (F. H. A. MAFFEI, 1987, p. 330)

Fatores Genéticos:

Embora uma história familiar positiva esteja associada à doença aterosclerose coronariana e à cerebrovascular, não foi demonstrado ser este dado fator de risco significativo para a AOP. (F. H. A. MAFFEI, 1987, p. 330)

PATOLOGIA

A aterosclerose tem início insidioso e a presença de uma ou mais placas ateromatosas em determinado ponto de uma artéria provocando estreitamento discreto de sua luz traduz-se clinicamente pelo aparecimento de sintomatologia, nem sempre característica., como parestesias relacionadas com determinadas posturas ou a exercícios intensos. Nessa fase, o exame físico é normal. Com a evolução da doença e na medida em que aumenta o volume da placa ateromatosa e, portanto, os efeitos da estenose, começam a surgir alterações de coloração, temperatura e, eventualmente, fenômenos vasomotores. O exame clínico ainda se mostra aparentemente normal. Com a evolução do processo ateromatoso, a luz arterial vai

progressivamente se reduzindo até atingir um ponto crítico em que o fluxo sanguíneo é suficiente para manter os tecidos em estado eutrófico na situação de repouso, mas que ao exercício se mostra insuficiente dando origem à claudicação intermitente, patognômica da isquemia muscular.

Em pacientes com AOP, mesmo assintomáticos, pode ocorrer um chamado “acidente de placa”, como rotura, descolamento ou ulceração da mesma, levando à trombose com obstrução ou embolização distal de fragmento do trombo ou da própria placa, desencadeando um quadro de obstrução arterial aguda.

As principais artérias envolvidas pela aterosclerose periféricas são: aorta abdominal, ilíacas e femorais. As artérias dos membros superiores são muito menos acometidas, e, embora ocorra com certa frequência a lesão da subclávia em seu terço proximal. Nos indivíduos idosos e em diabéticos, as lesões principais podem ocorrer nas artérias das pernas e podem representar a combinação de aterosclerose e arteriosclerose da média.

A lesão fundamental da aterosclerose é a chamada “placa aterosclerótica”, limitada, isolada ou confluyente, variando sua morfologia na dependência do grau de evolução.

Histologicamente, as placas se caracterizam por:

- proliferação de células musculares lisas,
- acúmulo de tecido conjuntivo, fibras e matriz, e
- deposição de lipídeos.

A proporção desses elementos é variável de placa para placa. Tipicamente, as placas são compostas de uma parte superficial – capa fibrosa, de colágeno, com um número variável de células musculares lisas e uma parte central, profunda, composta de uma massa desorganizada de material lipídico, colesterol, ésteres de colesterol, resto celular, fibrina e outra proteína plástica em quantidade variáveis.

Os ateromas típicos contêm lípidos em abundância, porém, muitas placas são compostas principalmente por células musculares lisas e tecido fibroso. Células inflamatórias, predominantemente macrófagos, estão presentes, às vezes. Vascularização das margens da lesão pode ocorrer. Na aterosclerose avançada, progressiva fibrose pode converter a gordura do ateroma em cicatriz fibrosa. (F.H.A. MAFFEI,1987, p324)

Em sua progressão os ateromas aumentam de tamanho, fazem saliência para a luz, sofrem várias alterações dando origem as chamadas “lesão complicadas”. Essas mostram uma ou mais das seguintes complicações. (F.H.A. MAFFEI,1987, p324)

1. Hemorragia. A sua ocorrência no interior do ateroma pode ocasionar súbita protrusão da placa para a luz do vaso. Pode ocorrer a partir da rotura do endotélio que envolve a placa ou de delgado capilares que vascularizam a placa.

2. Fraturas ou fissuras. Podem aparecer propiciando o desprendimento de material ateromatoso.

3. Ulceração. A presença de ulcerações na superfície de uma placa ateromatosa predispõe à formação de agregados plaquetários e trombos nesses locais, que podem se desprender e ocasionar oclusões arteriais embólicas.

4. Trombose. Importante complicação que pode ter origem após hemorragias no ateroma, em lesão fissurada ou mais freqüentemente em lesão ulceradas.

5. Calcificação. Os ateromas avançados freqüentemente sofrem calcificação em grau variável e de distribuição irregular, podendo as artérias se transformar em tubos rígidos.

6. Aneurisma. A aterosclerose é basicamente um distúrbio que afeta a íntima, porém, à medida que cresce provoca lesão de camada média subjacente, enfraquecendo-a e predispondo à formação de aneurisma.

PATOGENIA

Um certo número de variáveis hemodinâmicas tem sido invocado como participando na formação e localização seletiva das placas, as quais incluem as forças de cisalhamento, a separação do fluxo e estase, as oscilações do fluxo, a turbulência e a hipertensão arteriais, que no seu conjunto atuam como fatores predisponentes da doença aterosclerótica, a que se associam posteriormente as ações derivadas das circunstâncias etiológicas ou fatores de risco. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 125)

FATORES PREDISPOONENTES

1- Forças de cisalhamento

Dignam-se por forças de cisalhamento as forças marginais de arrastamento produzidas pela coluna sangüínea de encontro à superfície endotelial. A sua magnitude é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo e viscosidade e inversamente proporcional ao cubo do raio. Dessa forma, uma pequena alteração no raio de um vaso terá um grande reflexo na tensão de cisalhamento da parede arterial.

As forças de cisalhamento elevadas não parecem ser um fator promotor de placas de ateroma, ao contrário do que anteriormente se supunha, e regiões caracterizadas por elevadas forças de cisalhamento parecem ser poupadas à formação de placas de ateroma.

Existe atualmente evidencia de que as placas se localizam preferencialmente em zonas de baixa tensão de cisalhamento, um fato comprovado em estudos quantitativos efetuados ao nível da bifurcação aórtica humana. As baixas forças de cisalhamento podem retardar o transporte de substâncias aterogênicas depositadas na parede arterial, resultando numa acumulação focal de lipídeos. Além disso, podem interferir com o turnover de substâncias essenciais para a manutenção do metabolismo das múltiplas funções do endotélio vascular.

1. Separação de fluxo e estase

Em áreas especialmente susceptíveis, como a bifurcação carotídea, a velocidade do fluxo é reduzida pela separação da onda sangüínea, ocasionando a redução da velocidade do fluxo e partículas, aumentando o designado “tempo de residência local”. A parede vascular fica dessa forma exposta mais tempo à ação de partículas aterogênicas. As interações dependentes desse tempo de reação entre partículas e parede arterial favorecem a formação de placas ateromatosas. Somando-se a esse fato, elementos celulares transportados pelo sangue que desempenham um papel na aterogênese tem probabilidades aumentadas de deposição, adesão ou diapedese. A separação do fluxo tem demonstrado, *in vitro*, favorecer a deposição de plaquetas na parede arterial, o que igualmente facilita a formação de placas e suas complicações.

2. Oscilação de fluxo.

A velocidade da corrente sangüínea varia notavelmente no decurso do ciclo cardíaco, resultando em alterações das forças de cisalhamento sobre a parede arterial, o que é característica da interface sangue-artéria. As variações na direção das forças de cisalhamento associadas à pulsatilidade do fluxo podem aumentar a permeabilidade endotelial através de efeitos mecânicos nas junções celulares, enquanto que as forças de cisalhamento unidirecionais são inócuas e podem mesmo favorecer a integridade endotelial. As células endoteliais estão normalmente orientadas na direção do fluxo, sobrepondo suas bordas. Mudanças cíclicas nas relações entre a direção das forças de cisalhamento e a orientação das relações e sobreposições celulares podem perturbar o normal ingresso e liberação de partículas através das junções celulares, perturbando dessa forma a permeabilidade endotelial.

3. Turbulência

A turbulência é definida como uma desorganização aleatória do fluxo e raramente ocorre na árvore arterial normal. O fluxo turbulento tem episodicamente sido implicado na patogênese da placa ateromatosa.

A turbulência pode, contudo, desenvolver-se em associação com estenoses e irregularidades da superfície arterial causadas por placas ateroscleróticas, mas localiza-se distalmente em relação à lesão e não nela própria. Por isso, a turbulência por si própria não tem sido considerada como um fator comprovado de aterogênese, embora possa desempenhar um papel importante na disrupção ou trombose da placa aterosclerótica.

4. Hipertensão

A hipertensão arterial isolada não é capaz de induzir a aterosclerose em animais de experiência, mas, na presença de hiperlipidemia, a hipertensão facilita a formação de placas ateromatosas. Todavia, a hipertensão impede a regressão da placa quando os níveis de colesterol sérico são reduzidos. A hipertensão tem, para além disso, demonstrado promover a progressão da placa, a despeito da redução da hipercolesterolemia, e esta observação sugere que existem outros fatores para além da pressão arterial que desempenham papel primordial na patogênese da placa e nas complicações que freqüentemente a acompanham.

O PAPEL DA TROMBOSE

As placas ateroscleróticas podem fazer saliência na luz das artérias de médio calibre, promovendo estenose e suas conseqüências. A trombose, entretanto, é outro fator agravante para a progressão das lesões. Placas vulneráveis podem desenvolver fissuras; placas moles repletas de lípidos podem romper-se. Uma vez o endotélio seja rompido, há exposição ao sangue do tecido conjuntivo subendotelial, as plaquetas aderem-se e ocorre trombose. O trombo pode ser superficial e acaba sendo organizado e incorporado à íntima, que se vai espessando. Os trombos, contudo, com freqüência crescem rapidamente e ocluem a luz arterial, causando infartos.

As placas são vascularizadas, e a hemorragia de seus vasos pode, também, levar a um súbito aumento de seu tamanho, favorecendo trombose secundária e oclusão. (F.H.A. MAFFEI, 1987, p330)

Disfunção endotelial e início da doença

A aterosclerose é considerada por via desse fato uma “resposta” altamente característica e específica de determinadas artérias a um processo de lesão ou injúria endotelial repetida. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 126)

Os inúmeros fatores de risco, ao atuarem sobre o endotélio vascular, aumentam a sua permeabilidade, bem como incrementam a capacidade de aderência de leucócitos e plaquetas à superfície endotelial. Por sua vez, o endotélio reduz a produção de substâncias anticoagulantes, mas aumenta a secreção de produtos pró-coagulantes, bem como de moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. A associação dessas perturbações iniciais origina um “estado inflamatório” da parede vascular, que desempenham um papel fundamental na evolução subsequente do processo aterosclerótico: os monócitos / macrófagos e os linfócitos T.

Se esse estado inflamatório não é efetivamente neutralizado, a resposta inflamatória persiste e passa a estimular a migração e proliferação de células musculares lisas, que se misturam no foco de lesão, formando o que se designa por “lesão intermédia”. O prosseguimento desse estado inflamatório produz espessamento da parede arterial, o qual, numa primeira fase, pode ser compensado pela dilatação lenta e gradual da artéria, com o objetivo de manter inalterado o lume arterial, fenômeno designado por “remodelação”. É importante salientar que, entre as células envolvidas neste processo, os granulócitos não participam, regra geral, em qualquer das fases da aterogênese. Pelo contrário, a resposta é mediada pela presença constante de monócitos/macrófagos e subtipos específicos de linfócitos T, em qualquer estagio da doença.

A persistência da inflamação em zonas circunscritas da parede arterial atrai mais macrófagos e linfócitos, provenientes do sangue circulante, que se multiplicam localmente. A ativação destas células resulta na libertação de enzimas hidrolíticas, citocinas e fatores de crescimento, que produzem lesões que podem chegar mesmo à necrose focal. Dessa forma, ciclos repetidos de acumulação de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas provenientes da média e formação e adição de tecido fibroso levam ao

progressivo alargamento e reestruturação das lesões, as quais em determinado momento ficam cobertas por uma fina cápsula fibrosa, que encerra um núcleo central de tecidos necrosados e lipídeos – a designa “lesão avançada ou complicada”. Em determinado momento, o mecanismo de compensação por dilatação atinge os seus limites, as lesões começam a fazer proeminência sobre o lume arterial, o débito sangüíneo é reduzido e começam a surgir as primeiras manifestações clínicas da doença.

As lipoproteínas de baixa densidade (LDP) têm, nas fases primordiais do processo aterogênico, um envolvimento muito particular. As suas partículas, que aderem facilmente à superfície endotelial, são objeto de progressiva oxidação e depois captadas pelos macrófagos, que têm receptores de superfície específicos para estes lipídeos. A sua presença no citoplasma induz à formação de peroxidases lipídicas e facilita a acumulação de ésteres do colesterol resultando na formação das células espumosas ou esponjosas, que se depositam no espaço subendotelial.

Progressão

A progressão das lesões ateroscleróticas traduz-se geralmente por aumento crescente do volume da placa, que resulta num estreitamento do lume arterial e obstrução ao fluxo sangüíneo.

O ritmo de progressão pode ser rápido ou lento, contínuo ou episódico, e pode variar ainda em função de outros fatores como o seu próprio estágio de desenvolvimento, composição e domínio de determinadas populações celulares na lesão. Algumas dessas circunstâncias podem ser influenciadas pela ação dos fatores de risco, enquanto que outras dependem da hemodinâmica e das repercussões que o crescimento da lesão impõe à normal fisiologia do fluxo sangüíneo.

Ao nível da parede arterial, a progressão das lesões está dependente da migração, proliferação e diferenciação dos diferentes grupos celulares envolvidos, mas depende também da acumulação focal de lipídeos, intra e extracelulares, bem como da matriz extracelular e ainda da degenerescência e necrose celular.

A formação de uma cápsula fibrosa à superfície da lesão, mais ou menos espessa, a seqüestração de restos celulares degenerados e necrosados e a manutenção de um lumen arterial regular e concêntrico, bem como a dilatação da artéria, são expressões de uma “resposta” compensatória que visa, em última instância, a limitação e controle da lesão e das suas conseqüências.

Todavia, a longo termo, esses processos reativos podem vir a revelar-se inadequados, embora possam retardar a progressão ou mesmo sustar o desenvolvimento do processo aterogênico.

O fenômeno biológico que regula o desenvolvimento da placa, sua diferenciação e contestação e os seus mecanismos íntimos deve ser tomado em consideração com vista a compreender a razão pela qual certas placas progridem desfavoravelmente, com a formação de estenoses, ulcerações ou trombozes, enquanto outras evoluem naturalmente sem quaisquer complicações. É muito provável que diferentes ritmos de proliferação celular, deposição de lipídeos, formação de cápsula fibrosa, necrose, calcificação e inflamação possam variar com o tempo ou mesmo com a localização da placa, num mesmo indivíduo e no decurso do mesmo período de tempo. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 129)

LOCALIZAÇÕES COMUNS

Carótidas

Coronárias

Aorta abdominal

Artérias Femorais

Artérias femorais

As artérias dos membros inferiores são freqüentemente atingidas por lesões ateroscleróticas, enquanto que vasos de idêntico calibre do membro superior são geralmente poupados. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 129)

Além de suportarem diferentes pressões hidrostática, as artérias dos membros inferiores são sujeitas a acentuadas variações de fluxo dependentes da atividade física da marcha. Tal como sucede com a aorta, a vida sedentária tende a favorecer os baixos fluxos e um incremento na deposição de material aterogênico, potenciado pelo efeito nocivo do consumo de tabaco ou pela ocorrência de diabetes. A forma como esses fatores e as condições hemodinâmicas especiais atuam de modo prevalente ao nível da circulação dos membros inferiores está ainda por ser esclarecido. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 129)

A artéria femoral superficial é a mais vulnerável das artérias do membro inferior e a femoral profunda tende geralmente a ser poupada. As placas ateroscleróticas na femoral superficial, contrariamente ao habitual, não ocorrem próximas das bifurcações mais antes ao nível do hiato dos adutores, na sua transição para a artéria poplítea (canal de Hunter), num segmento em que a artéria é praticamente destituída de colaterais, o que levou alguns autores a invocarem um mecanismo de compressão extrínseca favorecedor da formação e desenvolvimento das lesões. (A. DINIS DA GAMA, 2002, p. 129)

QUADRO CLÍNICO

Claudicação Intermitente

Dor em Repouso

Dor de neuropatia Isquêmica

Dor em fase de ulceração e gangrena

Dor de atrofia por desuso

Fraqueza muscular e rigidez articular

Distúrbios sensitivos

Sensibilidade ao frio

Impotência sexual

Exame Vascular

Tempo de enchimento venoso

Alterações tróficas

Edema

Alterações de temperatura

Pulsos. A diminuição ou ausência de pulsos

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA :

O fibrinogênio é essencial para a formação da fibrina sob influência da trombina na formação do trombo, coagulação plasmática e agregação plaquetária.(MANNUCCI,1995 apud DOWEIK, 2003)

O fibrinogênio pode ser considerado a molécula-chave na cascata da inflamação e coagulação, e, supostamente, está envolvida na patogênese da aterosclerose e na ocorrência de complicações aterotrombóticas.(ERNST, 1993; LEE, 1998 apud DOWEIK, 2003)

O fibrinogênio é um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial obstrutiva periférica e pode estar associado ao aumento do risco de morte em curto prazo.(MURABITO, 2002; ACEVEDO, 2002 apud DOWEIK, 2003)

Doweik (2003), estudou 486 pacientes com doença arterial obstrutiva periférica e comorbidades cardiovasculares, onde foi realizada a dosagem de fibrinogênio do início do estudo e acompanhado, na média, por 7 anos. Avaliou o impacto prognóstico dos níveis de fibrinogênio na mortalidade em pacientes com fatores de risco e com doença arterial obstrutiva periférica. Concluiu que níveis elevados de fibrinogênio em pacientes de alto risco com doença arterial obstrutiva periférica indicam pior prognóstico para eventos aterotrombóticos, particularmente, complicações cardiovasculares fatais.

Há diferença dos níveis de fibrinogênio entre pacientes angina pectoris estável e instável, pacientes controles (sadios) e pacientes com coronariopatias. Os valores estão elevados em pacientes com angina instável, diminuídos em pacientes controles e níveis intermediários em pacientes com angina estável e não coronariopatas.(KRUSKAL, 1987 apud KOENIG, 2002)

Os níveis plasmáticos de fibrinogênio aumentam a velocidade de agregação plaquetária.(SCHENEIDER, 1999 apud KOENIG, 2002)

Os níveis elevados de fibrinogênio formam trombos grandes e consistentes com diminuição da deformidade do coágulo e tornando-os menos suscetíveis a fibrinólise endógena.(FATAH, 1992; SCRUTTON, 1994 apud KOENIG, 2002)

A mudança no estilo de vida, como parar de fumar, perda de peso e prática regular de exercícios físicos, diminuem os níveis de fibrinogênio. (IMHOF, 2001 apud KOENIG, 2002)

Os microtrombos formados por plaquetas têm alta atividade pró-coagulante, e sua formação está intimamente relacionada com doenças trombóticas.(KELTON, 1992; LEE, 1993 apud GAWAZ, 1996)

A agregação plaquetária induzida por ADP nos pacientes diabéticos está elevada.(PEREZ, 1985)

A agregação plaquetária, realizada com três agregantes (ADP, adrenalina e colágeno), encontra-se elevada nos pacientes diabéticos tanto com lesões isquêmicas quanto neuroinfecciosas e em pacientes sem lesões tróficas. (PEREZ, 1985)

A alta concentração de fibrinogênio na superfície e no interior das placas ateroscleróticas foi correlacionada com o aumento da viscosidade sanguínea, ativação da agregação plaquetária e formação local de trombos.(SMITH, 1990; BINI, 1989 apud PHILIPP, 1997)

A diminuição da adesão plaquetária ao subendotélio vascular em pacientes portadores de deficiência do fator de von Willebrand, diminuem a incidência de placas ateromatosas na aorta. (BADIMON, 1987 apud PHILIPP, 1997)

Os sintomas clínicos da doença arterial obstrutiva periférica tem progressão lenta em contraste com a obstrução das doenças coronarianas. Sendo que a obstrução aterosclerótica dos membros inferiores evolui por longos períodos de forma assintomática, podendo ser avaliada através do índice tornozelo-braço, onde valores inferiores a 0,9 indicam doença

arterial obstrutiva periférica. Sendo que quanto menor o índice tornozelo-braço, mais graves são as manifestações da doença.(BERNSTEIN, 1982; FOWKES, 1992 apud PHILIPP, 1997)

O fibrinogênio é um importante fator de risco para doença arterial obstrutiva dos membros inferiores. A elevação dos níveis de fibrinogênio, mesmo dentro da faixa da normalidade, aumenta o risco de doença obstrutiva periférica, independente de história prévia de doença cardiovascular ou acidente vascular encefálico. (PHILIPP, 1997)

Os níveis plasmáticos de fibrinogênio estão consideravelmente aumentados nos pacientes com doença obstrutiva arterial periférica. (DORMANDY, 1973; HUGHSON, 1978; LEE, 1993; STUART, 1981 apud PEDRINELLI,1999; LOWE, 1993)

Quanto maior a concentração de fibrinogênio, pior a extensão da doença vascular determinada por angiografia. (LASSILA, 1993 apud PEDRINELLI,1999)

A elevação na concentração de fibrinogênio tem implicações prognósticas em indivíduos previamente saudáveis e que subseqüentemente evoluíram para doença vascular periférica.(KANNEL, 1992 apud PEDRINELLI,1999)

Pacientes com doença arterial obstrutiva periférica clinicamente evidente demonstraram uma relação próxima entre os níveis basais elevados de fibrinogênio e a progressão de doença arterial periférica (FOWKES, 1993 apud PEDRINELLI,1999), da oclusão após bypass femoropoplíteo (WISEMAM, 1989 apud PEDRINELLI,1999), e da mortalidade tanto por eventos cardiovasculares, quanto outros eventos. (BARNEJEE, 1992; FOWKES, 1993; VIOLI, 1996 apud PEDRINELLI,1999)

O papel do fibrinogênio como fator de risco para uma evolução desfavorável da doença obstrutiva arterial periférica parece estar estabelecida. (ERNST, 1993 apud PEDRINELLI,1999)

Não existem informações sobre o fibrinogênio como fator prognóstico naqueles pacientes quem tenham a doença e que progrediram para isquemia crônica crítica dos

membros (DORMANDY, 1991; SECOND EUROPEAN CONSENSUS ON CHRONIC CRITICAL LEG ISCHAEMIA, 1991, p.1-26 apud PEDRINELLI,1999), uma condição clínica caracterizada pela elevação no risco de vida. (WOLFE, 1986; THE I.C.A.I. GROUP, 1996 apud PEDRINELLI,1999)

Pedrinelli (1999), fez um estudo coorte prospectivo, que objetiva verificar o valor preditivo do fibrinogênio plasmático em pacientes com isquemia crônica crítica dos membros, uma condição que é associada com alto risco de vida, que é desconhecida, sendo que 45 pacientes faleceram (71% por eventos cardiovasculares) durante o estudo, estando os níveis basais de fibrinogênio aumentados nos pacientes que morreram, no início do estudo (primeiros 6 meses).O fibrinogênio predispôs a morte em arteriopatas idosos, isquemia crônica dos membros, particularmente aqueles que morreram nos primeiros meses seguidos a isquemia crônica.

Doutremepuich (1998), propõe a avaliar os efeitos da administração de fibrinogênio em diferentes dosagens na formação do trombo. Para investigar esses efeitos foi usado um modelo experimental de indução de tromboembolismo na microcirculação de ratos. Os resultados mostraram que a administração de fibrinogênio aumenta o número de êmbolos formados, a duração da embolização, a amplitude, e a velocidade de agregação plaquetária induzida por ADP. Foi observada a correlação entre a percentagem de fibrinogênio aumentado no plasma e o aumento no risco de tromboembolismo em animais experimentais.

O aumento da viscosidade sanguínea e plasmática, do hematócrito, do fibrinogênio, da ativação da coagulação e dos leucócitos, tem sido relatado em pacientes com claudicação intermitente, entretanto, ainda não foram realizados estudos epidemiológicos dessas associações com pacientes sintomáticos e assintomáticos para doença arterial periférica. (LOWE, 1993)

A viscosidade do sangue e o fibrinogênio foram independentemente associados com o estreitamento das pressões arteriais periféricas (índice tornozelo/braço); e foi encontrada uma relação entre o fibrinogênio e o tabagismo em associação com o índice tornozelo/braço. A viscosidade plasmática foi associada com a claudicação intermitente na presença de um ganho no estreitamento arterial. (LOWE, 1993)

A diminuição da agregação plaquetária é um fator hemostático preditivo de eventos tromboembólicos em pacientes com doença obstrutiva arterial periférica. (KOMAROV, 2002)

Fusegawa (2000), compara as diferenças na agregação plaquetária entre 90 homens fumantes e previamente saudáveis depois de 10 horas de abstinência e 141 homens não fumantes previamente saudáveis com a mesma faixa etária. Os fumantes mostraram uma relação entre idade e 1- μ M epinefrina, induzindo maior agregação plaquetária. 1- μ M ADP induziu uma maior e mediana agregação plaquetária. Os fumantes mostraram ainda uma correlação entre a concentração de fibrinogênio plasmático e uma menor agregação espontânea. Por outro lado, os não fumantes mostraram uma correlação significativa entre a idade e uma menor agregação espontânea, e entre o fibrinogênio e 1- ou 5- μ M epinefrina, induzindo maior agregação; e 1- μ M ADP também induzindo maior agregação. Esses resultados confirmaram que a agregação plaquetária em fumantes está acentuada, e imaginamos que a sensibilidade das plaquetas para a epinefrina ou ADP estará aumentada com o tempo.

3. MATERIAL E MÉTODO :

População de estudo (grupos)

O protocolo do presente estudo segue as diretrizes e normas de pesquisa em seres humanos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foi realizado um estudo individual, observacional, transversal e analítico, onde o teste de agregação plaquetária e a dosagem de fibrinogênio foram dosados através da coleta do sangue venoso periférico, sendo realizado nas enfermarias de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica e no ambulatório de Cirurgia Vascular da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPa), na cidade de Belém. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, além do grupo controle:

Grupo A – Foram selecionados aleatoriamente 08 pacientes do sexo masculino ou feminino com idade entre 50 e 70 anos portadores de doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores nas fases evolutiva de claudicação intermitente, dor em repouso e/ou lesão trófica.

Grupo B - Foram selecionados aleatoriamente 10 pacientes do sexo masculino ou feminino com idade entre 50 e 70 anos portadores de fatores de risco para doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores.

Grupo C - Foram selecionados aleatoriamente 10 pacientes do sexo masculino e/ou feminino do grupo controle com idade entre 50 e 70 anos.

Número de Amostras

Foram estudados 28 pacientes provenientes das enfermarias de clínica médica, clínica cirúrgica e ambulatório de cirurgia vascular da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará/UFPA.

Processo de Seleção

Participaram do estudo homens e mulheres selecionados aleatoriamente, respeitando os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão

-Pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade entre 50 e 70 anos, portadores de doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores na fase evolutiva de Claudicação intermitente, dor em repouso e/ou lesões tróficas (Grupo A).

-Pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade entre 50 e 70 anos, portadores de fatores de risco para doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores (Grupo B).

-Pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade entre 50 e 70 anos, não sendo portadores de fatores de risco para doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores (Grupo C).

Fatores de Riscos

-Foram considerados fatores de risco pacientes portadores de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia e tabagismo ou tabagista que cessou o uso há menos de 5 anos.

Critérios de Exclusão

- Uso regular de medicamentos antiagregantes plaquetários, drogas hemorreológicas, estatinas e fibratos.

- Portadores de Neoplasias Malignas.

- Portadores de hepatopatias

Procedimentos

1 Etapa : Identificação dos pacientes de acordo com os grupos estudados, nos enfermarias de clínica médica, clínica cirúrgica e no ambulatório de cirurgia vascular da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

2 Etapa: Foi realizado interrogatório e exame físico nos pacientes, de todos os grupos, de acordo com o formulário padronizado, anexo A.

3 Etapa : Coleta das amostras de sangue no braço e na perna de acordo com os grupos do estudo.

4 Etapa : Dosagem dos níveis séricos de fibrinogênio e atividade plaquetária nos grupos estudados

Metodologia de dosagem

Agregação Plaquetária

Este analito é realizado pelo método espectrofotométrico com registro das alterações na densidade óptica de uma suspensão de plaquetas mantida sob condições constantes de temperatura e agitação após adição dos agregantes plaquetários: ADP, adrenalina, colágeno, ácido araquidônico e/ou ristocetina.

Amostra aceitável para a realização deste analito é sangue total coletado com citrato de sódio 3,8% (4,5ml de sangue total para 0,5ml de citrato de sódio).

Procedimento Técnico

Este analito é realizado no equipamento Agregrômetro Net Lab 2020®.

- Preparar o Plasma Rico em Plaqueta (PRP) centrifugando a amostra em 1 minuto a 1000RPM;
- Preparar o Plasma Pobre em Plaqueta (PpP) centrifugando a amostra em 5 minutos a 2500RPM;
- Realizar a calibração com plasma pobre:
 - a. Pipetar 400 µl de PPP na cuveta (sem imã) colocar no canal referente ao PPP
 - b. Colocar o PPP no canal de leitura e pressionar PPP
 - c. Após a leitura retirar a cuveta do canal
- Pipetar 400 µl de PRP com imã e colocar no canal de incubação.

- Colocar o PRP no canal de leitura, pipetar 20 µl de adrenalina e pressionar imediatamente PRP e aguardar a leitura.
- Após a leitura retirar a cuveta do canal e analisar o gráfico impresso.

Fibrinogênio

Este analito é baseado em um método descrito por Clauss. Ao adicionar trombina a uma amostra de plasma, o fibrinogênio é convertido em fibrina, por ação enzimática. A fibrina, por sua vez, sofre polimerização formando uma rede de fibrina. O Fator XIII, ativado pela trombina, catalisa a formação das ligações cruzadas estabilizadoras, produzindo um coágulo visível. O tempo que transcorre entre a adição da trombina até a formação do coágulo é inversamente proporcional ao nível de fibrinogênio.

Procedimento Técnico

Este analito é realizado no equipamento Thrombolyzer Compact®.

- Antes de utilizar o reagente de trombina, esperar o reagente alcançar a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Preparar uma diluição a 1:10 para cada uma das amostras de pacientes e de controles a serem analisadas (0,1 ml da amostra + 0,9 ml de Solução Tampão Veronal de Owren).
- Adicionar 0,2 ml da amostra diluída a um tubo para amostra apropriado e a seguir aquecer a 37°C durante um período mínimo de 2 minutos.
- Dispensar em cada tubo 0,1 ml do reagente de trombina sobre o volume de 0,2 ml de plasma diluído; simultaneamente iniciar a contagem de tempo até a detecção do coágulo.
- Registrar o tempo, com precisão de um décimo de segundo, necessário para a detecção do coágulo.
- Interpolar a concentração de fibrinogênio a partir da curva de calibração

Análise Estatística

As informações coletadas foram inseridas no programa EPI-INFO, versão 6.04 para análise estatística dos mesmos.

As tabelas e gráficos construídos no Microsoft EXCEL 2000.

Para análise da significância foi utilizado o teste Qui-Quadrado (χ^2), com nível $\alpha = 0,05$ (5%), através do software BioEstat 4.0.

4. RESULTADOS :

Os dados dos protocolos e os resultados dos exames laboratoriais após análise foram agrupados em tópicos: distribuição quanto a idade e sexo dos pacientes controle, fator de risco e doentes; fatores de risco para DAOP, estágio clínico da doença avançada, dosagem do fibrinogênio e agregação plaquetária no braço e na perna dos pacientes controle, fator de risco e doentes.

TABELA 01: Distribuição quanto a faixa etária dos pacientes estudados.

FX ETÁRIA (em anos)	Controle		Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%
50 a 55	5	50,0	4	40,0	0	0,0
56 a 60	3	30,0	1	10,0	0	0,0
61 a 65	2	20,0	4	40,0	2	40,0
66 a 70	0	0,0	1	10,0	3	60,0
TOTAL	10	40,0	10	40,0	5	20,0

A doença foi mais freqüente na faixa etária de 61 a 70 anos, predominando no sexo masculino (75%), sendo três homens acometidos para cada mulher.

TABELA 02: Distribuição quanto a presença de Diabetes Mellitus nos grupos dos fatores de risco e doentes

DIABETES	Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%
SIM	2	20,0	7	87,5
NÃO	8	80,0	1	12,5
TOTAL	10	55,6	8	44,4

p = 0.00024 (Qui-Quadrado)

A prevalência de pacientes diabéticos entre os doentes (grupo A) foi de 87,5%, sendo o diabetes mellitus um importante fator de risco para doença arterial obstrutiva periférica (p = 0,00024). Dentre os pacientes doentes, 37,5% eram hipertensos e 62,5% eram tabagistas.

Entre os pacientes diabéticos, 88,9% apresentaram o fibrinogênio alto na perna, quando comparados aos não diabéticos (p = 0,002).

TABELA 03: Distribuição quanto a presença de Hipertensão Arterial no grupo de pacientes com fatores de risco e doentes.

HAS	Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%
SIM	4	40,0	3	37,5
NÃO	6	60,0	5	62,5
TOTAL	10	55,6	8	44,4

P = 0.0743 (Qui-Quadrado)

Nos pacientes do Grupo A (doentes) 37,5% eram hipertensos e no Grupo B (Fatores de risco) 40%, não havendo diferença estatística.

TABELA 04: Distribuição quanto a presença de Tabagismo nos grupos dos fatores de risco e doentes

TABAGISMO	Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%
SIM	8	80,0	5	62,5
NÃO	2	20,0	3	37,5
TOTAL	10	55,6	8	44,4

p = 0.00089 (Qui-Quadrado)

Nos pacientes do Grupo A e B houve um percentual elevado de pacientes tabagistas, 62,5% e 80% respectivamente.

TABELA 05: Correlação do tempo de tabagismo nos grupos de pacientes fatores de risco e doentes.

TEMPO QUE FUMOU (em anos)	Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%
< = 10	0	0,0	1	16,7
11 a 20	1	11,1	1	16,7
21 a 30	4	44,4	1	16,7
31 a 40	1	11,1	0	0,0
41 a 50	3	33,3	3	50,0
TOTAL	9	60,0	6	40,0

Foi evidenciado que nos portadores de DAOP, 66,7% dos pacientes fumaram por mais de 20 anos.

Dentre os doentes (grupo A), 75% possuíam lesões isquêmicas avançadas no momento da pesquisa, representadas por necrose de dedo e de membros inferiores, e 25% eram portadores de claudicação intermitente.

TABELA 06: Aferição da Agregação Plaquetária no braço entre os pacientes controle, fatores de risco e doentes.

ADN Braço	Controle		Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Hipoagregante	7	70,0	5	62,5	4	50,0
Normoagregante	2	20,0	2	25,0	2	25,0
Hiperagregante	1	10,0	1	12,5	2	25,0
TOTAL	10	38,5	8	30,8	8	30,8

P = 0.8990 (Qui-Quadrado)

No grupo A (doentes), 50% eram hipoagregantes no braço, sendo somente 25% hiperagregantes e dentre os fatores de risco envolvidos na patogênese da doença destacamos

que 100% dos hiperagregantes doentes eram tabagistas e 50% diabéticos. Nos pacientes que fazem parte do grupo B (fatores de risco), 12,5% eram hiperagregantes e o fator de risco envolvido era o tabagismo.

TABELA 07: Aferição da Agregação Plaquetária na perna entre os pacientes controle, fatores de risco e doentes.

ADN Perna	Controle		Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Hipoagregante	4	44,4	5	62,5	6	85,7
Normoagregante	4	44,4	3	37,5	0	0,0
Hiperagregante	1	11,1	0	0,0	1	14,3
TOTAL	9	37,5	8	33,3	7	29,2

p = 0.2799 (Qui-Quadrado)

No grupo A, 14,3% são hiperagregantes na perna. Todos diabéticos, hipertensos e tabagistas. Entre os doentes, 85,7% foram hipoagregantes na perna. Dos pacientes hiperagregantes 100%, incluindo controle, fator de risco e doentes, eram do sexo masculino e 25% dos pacientes hiperagregantes apresentaram fibrinogênio alto, sendo 100% tabagistas.

Dos pacientes hipoagregantes, 30% possuem fibrinogênio elevado. E 50% dos pacientes normoagregantes apresentam fibrinogênio acima do nível de referência.

TABELA 08: Dosagem do Fibrinogênio no braço entre os pacientes controle, fatores de risco e doentes.

FIBRINOGENÍO (Braço)	Controle		Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Normal	9	90,0	7	77,8	2	25,0
Alto	1	10,0	2	22,2	6	75,0
TOTAL	10	37,0	9	33,3	8	29,6

p = 0.0101 (Qui-Quadrado)

TABELA 09: Aferição do Fibrinogênio na perna entre os pacientes controle, fatores de risco e doentes.

FIBRINOGENÍO (Perna)	Controle		Fator de Risco		Doentes	
	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Abaixo	1	11,1	1	10,0	0	0,0
Normal	7	77,8	5	50,0	1	14,3
Alto	1	11,1	4	40,0	6	85,7
TOTAL	9	34,6	10	38,5	7	26,9

p = 0.0324 (Qui-Quadrado)

Dentre os pacientes doentes, 75% possuem o fibrinogênio elevado. Todos os pacientes doentes com fibrinogênio alto possuem lesões tróficas avançadas representadas por isquemia dos membros inferiores. Não houve diferença estatística entre a variação do fibrinogênio no membro superior em relação ao membro inferior. Nos pacientes do grupo B (fatores de risco) 22% possuem fibrinogênio elevado, sendo que todos eram tabagistas de longa data e 10% do grupo controle possuem fibrinogênio elevado.

Possui significância estatística relatar que o fibrinogênio está elevado em pacientes portadores de DAOP, se comparado ao grupo controle e fator de risco. A prevalência de fibrinogênio alto é maior em doentes quando comparados com os grupos controle e fator de risco ($p = 0,003$)

Entre os doentes, 85% possuem fibrinogênio elevado, sendo 100% diabéticos, 50% hipertensos e 50% tabagistas.

Nos pacientes hipertensos e tabagistas, 50% apresentam fibrinogênio elevado.

5. DISCUSSÃO:

KOMAROV (2002), em um estudo que avalia os fatores de risco para doença vascular, revelou acometimento de 100% dos que responderam ser fumantes ou ex-fumantes, 47% hipertensos e 9% com diabetes mellitus ou com intolerância a glicose. A doença arterial coronariana foi achada em 42% dos pacientes; 16% tinham sinais clínicos de déficit neurológico ou história de acidente isquêmico cerebral, indicando doença cerebrovascular. A maioria dos pacientes estava no estágio de claudicação intermitente (Estágio IIB, Classificação de Fontaine).

Neste trabalho a doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores foi mais freqüente na faixa etária de 61-70 anos, predominando no sexo masculino (75%). No grupo A (DAOP), 75% apresentavam a doença na fase de dor em repouso ou lesão trófica e 25% com claudicação intermitente (Classificação de Fontaine III,IV e II respectivamente). Neste mesmo Grupo, o diabetes e o tabagismo foram um importante fator de risco para a DAOP ($p < 0.05$).

Estudos indicam que aumento perceptível na correlação da inflamação e da aterosclerose podem produzir informações preditivas e prognósticas de considerável utilidade clínica. (LIBBY, 2002 apud DOWEIK, 2003). A aterosclerose pode ser considerada a forma de inflamação crônica resultando na interação entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monócitos, células T, elementos celulares normais da parede das artérias. (GLASS, 2001 apud DOWEIK, 2003). Esse processo inflamatório pode finalmente liderar o desenvolvimento de lesões complexas ou placas que projetam-se ao lúmen da artéria. (LUSIS, 2000 apud DOWEIK, 2003). Ruptura da placa e trombose resultam em complicações clínicas como infarto agudo do miocárdio (GLASS, 2001 apud DOWEIK, 2003).

O fibrinogênio pode ser considerado a molécula chave na cascata da inflamação e coagulação, além de, supostamente, estar envolvida na patogênese da aterosclerose e ocorrência de complicações aterotrombóticas (ERNEST, 1993; LEE, 1998 apud DOWEIK, 2003). Recentemente, o fibrinogênio foi descrito como fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial periférica e foi sugerido ser associado com aumento do risco de mortalidade (MURABITO, 2002; ACEVEDO, 2002 apud DOWEIK, 2003). Todavia, o valor

preditivo do fibrinogênio no acompanhamento a longo prazo de pacientes de alto risco com doença arterial periférica não foi avaliado até o momento. Pressupõe-se que níveis elevados de fibrinogênio deveriam ser associado com aumento do risco de mortalidade a longo prazo em pacientes com aterosclerose pré-existente (DOWEIK, 2003).

Sintomas clínicos da doença arterial obstrutiva periférica resultam da progressiva obstrução dos membros inferiores (BERNSTEIN, 1982 apud PHILIPP, 1997). Em contraste com a doença coronariana, a aterosclerose da extremidade inferior progride gradualmente por longos períodos sem causar sintomas clínicos, podendo ser avaliado não invasivamente. O medida do índice tornozelo-braço (ITB) menor ou igual a 0,9 correlaciona com doença evidenciada pelo duplex scan em mais de 95% de especificidade na detecção de angiograma positivo na doença arterial obstrutiva periférica. A progressão da diminuição do ITB indica doença mais agressiva. (BERNSTEIN, 1982; FOWKES, 1992 apud PHILIPP, 1997).

PHILIPP (1977), descreve o fibrinogênio como importante fator de risco independente para estenose arterial dos membros inferiores. Os dados mostraram que o aumento da concentração de fibrinogênio, mesmo dentro da faixa de normalidade, aumenta o risco para doença vascular periférica independente de história prévia cardiovascular ou cerebrovascular. Não foi encontrado nenhum limite do nível de fibrinogênio que alterasse o índice tornozelo-braço. Somente um outro estudo com grupos de comparação, o Edinburgh Artery Study, foi examinado o fibrinogênio como fator de risco na doença arterial periférica. Os investigadores mostraram que o fibrinogênio e a viscosidade sanguínea foram associados independentemente com obstrução arterial periférica (LOWE, 1993 apud PHILIPP, 1997). No entanto, a análise não considerou a doença vascular periférica desacompanhada de doença coronariana ou cerebrovascular (LOWE, 1993; SMITH, 1993 apud PHILIPP, 1997).

PEDRINELLI (1999), demonstrou que os níveis de fibrinogênio plasmático são preditores independentes, prematuro, nas mortes por eventos cardiovasculares em pacientes idosos com doença arterial oclusiva periférica e com isquemia crítica de membros, em quem a estimulação do fibrinogênio talvez, esteja relacionada ao processo inflamatório, conseqüente a perfusão do membro dramaticamente prejudicada, podendo ter contribuído para o desenvolvimento das manifestações clínicas. Contudo, novos ensaios, possivelmente usando

inibidores específicos do fibrinogênio, são necessários para confirmar o mecanismo exato envolvido.

Neste estudo, foram analisados somente pacientes com doença arterial obstrutiva periférica, sem associação com doença coronariana ou cerebrovascular. Nos pacientes com DAOP 75% apresentaram fibrinogênio elevado, sendo 62,5 % em pacientes com dor em repouso ou com lesões tróficas de extremidades e 12,5% com claudicação intermitente, não havendo diferença estatística entre a variação de fibrinogênio no membro superior em relação ao membro inferior. Nos pacientes do Grupo B (fatores de risco) e no Grupo C (controle), 22% e 10% apresentavam fibrinogênio elevado respectivamente. Possui significância estatística relatar que o fibrinogênio está elevado em pacientes portadores de DAOP, se comparado ao grupo controle e do fator de risco. A prevalência de fibrinogênio elevado é maior em doentes quando comparados com os grupos controle e fator de risco ($p=0,003$).

No grupo de pacientes com DAOP, 85% apresentaram fibrinogênio elevado, sendo 100% diabéticos, 50% hipertensos e 50% tabagistas.

KÔENIG (2002), informa que o fibrinogênio representa um forte e independente fator de risco para doença cardiovascular, baseado em numerosos estudos epidemiológicos e prospectivos e que dados clínicos indicam que o aumento do fibrinogênio pode representar um útil marcador para melhor estratificação de risco de pacientes com angina pectoris. Várias medidas não-farmacológicas e medicamentosas disponíveis podem diminuir os níveis de fibrinogênio consideravelmente. No entanto, mais pesquisas são necessárias para o entendimento completo da interação entre fibrinogênio e aterotrombose.

DOWEIK (2003), relata que níveis elevados de fibrinogênio em pacientes com doença arterial periférica indica pior prognóstico, particularmente devido a complicações cardiovasculares fatais. Pacientes com hiperfibrinogenemia podem ser submetidos a monitoração cardiovascular rígida, tratamento agressivo de fatores de risco concomitantes e, potencialmente, abordagem terapêuticas que vise diminuir o fibrinogênio circulante.

Vários estudos indicaram que a cascata de coagulação sanguínea está ativada nos pacientes com arteriosclerose periférica. (HERREN, 1994; LASSILA; 1993; LOWE, 1993; PANCHENKO, 1995 apud KOMAROV, 2002)

As plaquetas também estão num aumento do estado de ativação, como tem sido claramente demonstrado, produtos liberados da agregação plaquetária como β -tromboglobulina, fator plaquetário 4 e tromboxano A₂ que estão aumentados nos pacientes com doença arterial obstrutiva periférica. Contudo, permanece incerto se o estado de hipercoagulabilidade é a causa ou a consequência da doença oclusiva vascular. É provável que a maioria das ativações da coagulação sanguínea seja secundária a doença vascular, que predispõe os indivíduos a promover o desenvolvimento de arteriosclerose e trombose. (KOMAROV, 2002)

COELHO (2001), em estudo sobre o comportamento da agregação plaquetária e do fibrinogênio em pacientes com doenças coronarianas, observaram que a agregação plaquetária se mostrou significativamente elevada no grupo de pacientes com doença coronariana e com fatores de risco em comparação com o grupo controle.

Neste trabalho, não se observou significado estatístico entre os estados de normo, hipo ou hiperagregação plaquetária nos grupos estudados tanto no membro superior como no inferior. Entretanto, no grupo de pacientes com DAOP, 50% estavam hipoagregantes, 25% hiperagregantes e 25% normoagregantes. Dos pacientes hiperagregantes 100% eram tabagistas e 50% diabéticos nas amostras de sangue coletadas no braço.

Nas amostras de sangue coletadas na perna, 85,7% dos pacientes com DAOP estavam hipoagregantes e 14,3% hiperagregantes, sendo que destes, 100% dos doentes do grupo controle, fator de risco e de doentes eram tabagistas.

A agregação plaquetária é fortemente estimulada pelo tabagismo, particularmente em pacientes com hipertensão, dislipidemia, e doença coronariana. (DE PADUA, 1997; GLEERUP, 1996; MUNDAL, 1998 apud FUSEGAWA, 2000)

O Diabetes mellitus é também fortemente preditiva de eventos trombóticos, contribuindo diretamente para a aceleração da arteriosclerose, disfunção endotelial e subseqüentemente a hipercoagulação. (KOMAROV, 2002)

Também foi achado uma relação entre a agregação plaquetária e os eventos tromboembólicos. O risco relativo foi significativamente elevado nos pacientes com menor agregação plaquetária ADP-induzida. Tão quanto sabemos, este é o primeiro estudo que demonstrou que a hipoagregação plaquetária está associada com subseqüente desenvolvimento de eventos vasculares. É tentador se especular que esta associação paradoxal entre hipoagregação plaquetária e trombose poderia ser uma conseqüência da ativação plaquetária na circulação resultando de uma diminuição da sua sensibilidade para agonistas *in vitro*. Essa sugestão é confirmada por nossos achados de uma associação inversa entre agregação plaquetária *in vitro* e concentração plasmática de α - proteínas granulares plaquetárias. Contudo estes achados têm ainda que se confirmarem por outros estudos. (KOMAROV, 2002)

Neste estudo, ao contrário do que se observa na literatura, verificou-se no grupo de pacientes com DAOP um estado de hipoagregação plaquetária, achados estes que coincidem com os experimentos de Komarov(2002). Haveria uma associação de hipoagregação plaquetária e desenvolvimento de eventos vasculares, o que poderia estar relacionado com o grau de isquemia apresentado pelos pacientes, pois neste trabalho 75% dos mesmos estavam em fase de isquemia de dor em repouso ou com lesões tróficas do membro inferior, caracterizando isquemia grave. Novos estudos necessitam ser realizados para corroborarem estas observações.

Os resultados deste estudo nos permitem inferir que o fibrinogênio poderá ser utilizado como um fator de risco independente para complicações trombóticas em pacientes com DAOP.

6. CONCLUSÃO :

Este trabalho permite as seguintes conclusões :

1-A doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores foi mais freqüente na faixa etária de 61 a 70 anos, predominando no sexo masculino (75%), sendo três homens acometidos para cada mulher.

2- Neste trabalho, não se observou significado estatístico entre os estados de normo, hipo ou hiperagregação plaquetária nos grupos estudados tanto no membro superior como no inferior. Entretanto, no grupo de pacientes com DAOP, 50% estavam hipoagregantes, 25% hiperagregantes e 25% normoagregantes. Dos pacientes hiperagregantes 100% eram tabagistas e 50% diabéticos nas amostras de sangue coletadas no braço.

3-Nas amostras de sangue coletadas na perna, 85,7% dos pacientes com DAOP estavam hipoagregantes e 14,3% hiperagregantes, sendo que destes, 100% dos doentes do grupo controle, fator de risco e de doentes eram tabagistas.

4- Dentre os pacientes com DAOP, 75% possuem o fibrinogênio elevado, não havendo diferença estatística entre a variação do fibrinogênio no membro superior em relação ao membro inferior. Nos pacientes do grupo B (fatores de risco) 22% possuíam fibrinogênio elevado, sendo que todos eram tabagistas de longa data e 10% do grupo controle possuem fibrinogênio elevado.

5- Entre os pacientes diabéticos, 88,9% apresentaram o fibrinogênio alto na perna, quando comparados aos não diabéticos ($p = 0,002$).

6- Possui significância estatística relatar que o fibrinogênio estava elevado em pacientes portadores de DAOP, se comparado ao grupo controle e fator de risco. A prevalência de fibrinogênio alto é maior em doentes quando comparados com os grupos controle e fator de risco ($p = 0,003$). Entre os doentes, 85% apresentavam fibrinogênio elevado, sendo 100% diabéticos, 50% hipertensos e 50% tabagistas.

7- Neste estudo, ao contrário do que se observa na literatura, verificou-se no grupo de pacientes com DAOP um estado de hipoagregação plaquetária, onde haveria uma associação de hipoagregação plaquetária e desenvolvimento de eventos vasculares, o que poderia estar relacionado com o grau de isquemia apresentado pelos pacientes, pois neste trabalho 75% dos mesmos estavam em fase de isquemia com dor em repouso ou com lesões tróficas do membro inferior, caracterizando isquemia grave. Novos estudos necessitam ser realizados para corroborarem estas observações.

8- Os resultados deste estudo nos permitem inferir que o fibrinogênio poderá ser utilizado como um fator de risco independente para complicações trombóticas em pacientes com DAOP.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

ACEVEDO, M. et al. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhanced the risk mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. **Arterioscler. thromb. vasc. biol.** V.22, p.1042-1045, 2002. **apud** DOWEIK, L. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. **Eur. j. vasc. endovasc. surg.**, v.26, p.381-386, 2003.

BADIMON, L. et al. Platelet deposition in von Willebrand factor deficient. **J. lab. clin. med.**, v.110, p.634-647, 1987 **apud** CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

BANERJEE, A.K. et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. **Thromb hemostasis**, v.68, p.261-263, 1992 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

BECKER, R. C., FINTEL, D. J., GREEN, D. **Terapia antitrombótica**. 3ªed. Rio de Janeiro: EPUC, 2004, p.15-28.

BERNSTEIN, E., FRONEK, A. Current status of noninvasive test in the diagnosis of peripheral arterial disease. **Surg. clin. north am.**, v.63, p. 473-487, 1982 **apud** CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

BINI, A. et al. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.9, p.109-121, 1989 **apud** CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

COELHO, E. A. et al. Avaliação da agregação plaquetária e do fibrinogênio em pacientes com doença coronariana. **Jor. bras. de patologia**, v.37, n.2, p.83-87, 2001.

CRIQUI, N. H. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial occlusive disease. **N. engl. j. med.**, v.326, p.381-386, 1992 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

DE PADUA, A. et al. Smoking and lipoprotein abnormalities on platelet aggregation in coronary heart disease. **Int. j. cardiol.**, v. 62, p.151-154, 1997 **apud** FUSEGAWA, Y., HANDA, S. Platelet aggregation induced by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. **Thrombosis research**, v.97, p.287-295, 2000.

DORMANDY, J.A. et al. Clinical, haemodynamic, rheological and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. **Br med j**, v.4, p.576-581, 1973 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

DORMANDY, J.A., MURRAY, G.D. The fate of claudicant – a prospective study of 1969 claudicants. **Eur. J. vasc. surg.**, v.5, p.131-133, 1991 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

DORMANDY, J. et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. **J. cardiovasc. Surg.**, v.30, p.50-57, 1989 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

DOUTREMEPUICH, F. et al. Fibrinogen as factor of thrombosis: experimental study. **Thrombosis research**, v.90, p.57-64, 1998.

DOWEIK, L. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. **Eur. j. vasc. endovasc. surg.**, v.26, p.381-386, 2003.

ERNST, E., RESCH K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of literature. **Ann. int. med.**, v.118, p.956-963, 1993 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

EUROPEAN WORKING GROUP ON CRITICAL LEG ISCHAEMIA. Second European consensus on chronic critical leg ischaemia. **Circulation**, , v.84, p.1-26, 1991 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

FALK, E., FERNANDEZ-ORTIZ, A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. **Am. j. cardiol.**, v.75, p.5-11, 1995 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

FATAH, H. et al. Fibrin gel network characteristics and coronary heart disease: relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis. **Thromb haemost**, v.68, p.130-135, 1992 **apud** KOEING, W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

FOWKES, F. G. R. et al. Validity of duplex scanning in the detection of peripheral arterial disease in the general population. **Eur. j. vasc. surg.**, v.6, p.31-35, 1992 **apud** CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

FOWKES, F. G. R. et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. **Lancet**, v.342, p.84-86, 1993 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

FUSEGAWA, Y., HANDA, S. Platelet aggregation induced by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. **Thrombosis research**, v.97, p.287-295, 2000.

FUSTER, V. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. **N. engl. j. med.**, v.326, p.310-318, 1992 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

FUSTER, V. et al. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. **Thromb. haemost.**, v.78, p.247-255, 1997 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

GAMA, A. Etiopatogenia e evolução do doença aterosclerótica. In: BRITO, C. J. **Cirurgia vascular**. 1ªed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002, p.120-131

GAWAZ, M. et a. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. **Circulation**. v.93, p.229-237, 1996.

GLEERUP, G., WINTHER, K. Smoking further increases platelet activity in patients with mild hypertension. **Eur. j. clin. invest.**, v.26, p.49-52, 1996 **apud** FUSEGAWA, Y., HANDA, S. Platelet aggregation incited by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. **Thrombosis research**, v.97, p.287-295, 2000.

GUYTON, A., HALL, J. **Tratado de fisiologia médica**. 10ªed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p.394-399.

HERREN, T. et al. Fibrin formation and degradation in patients with atherosclerotic disease. **Circulation.**, v.90, p.2679-2686, 1994 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

HERTZER, N. R. et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients - a classification of 1000 coronary angiograms and result of management. **Ann. surg.**, v.199, p.223-233, 1984 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

HUGHSON, W.G. et al. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. **Br. med. j.**, 1978 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

IMHOF, A., KOEING, W. Exercise and thrombosis. In: BALADY, G. **Cardiology clinic**. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p.389-400 **apud** KOEING, W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

KANNEL, W.B., D'AGOSTINO, R.B., BELANGER, A.J. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. **Ann. epidemiol.**, v.2, p.457-466, 1992 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

KELTON, J.G., et al. Calpain activity with thrombotic thrombocytopenia purpura is associated with platelet microparticles. **Blood**. v.80, p. 2246-2251, 1992 **apud** GAWAZ, M. et al. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. **Circulation**. v.93, p.229-237, 1996.

KOEING, W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

KRUSKAL, J. B. et al. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. **N. engl. j. med.**, v.317, p.1361-1365, 1987 **apud** KOEING, W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

LASSILA, R. et al. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. **Arterioscler thrombo**, v.13, p.1738-1742, 1993 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in

patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

LEE, A.J. et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the scottish health study. **Br. heart. j.**, v.69, p.338-342, 1993 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Frinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

LEE, A. J., et al. Blood viscosity and elevated intima-media thickness in men and women: the Edinburgh artery study. **Circulation**. v.97, p.1467-1473, 1998. **apud** DOWEIK, L. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. **Eur. j. vasc. endovasc. surg.**, v.26, p.381-386, 2003.

LEE, Y. J., et al. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks lacunar infarcts, and multiinfact dementias. **Thromb. res.** v.72, p.295-304, 1993. **apud** GAWAZ, M. et a. Platelet function in acute myocardical infarction treated with direct angioplasty. **Circulation**. v.93, p.229-237, 1996.

LOWE, G.D.O. et al. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leucocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburg artery study. **Circulation**, v.87, n.6, p.1915-1920, jun.1993.

MAFFEI, F. H. A. et al. **Doenças vasculares periféricas**. 1^a ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1987, p.323-336.

MANNUCCI, P. M. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. **Eur. heart j.**, v.16, p.25-30, 1995. **apud** DOWEIK, L. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. **Eur. j. vasc. endovasc. surg.**, v.26, p.381-386, 2003.

MUNDAL, H. H., HJEMDAHL, P., GJESDAL, H. Acute effects of cigarette om platelet function and plasma catecholamines in hypertensive and normotensive men. **Am. j. hypertens.**, v.11, p.677-681, 1998 **apud** FUSEGAWA, Y., HANDA, S. Platelet aggregation

inced by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. **Thrombosis research**, v.97, p.287-295, 2000.

MURABITO, J. M., et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral artery disease in the Framingham Offspring Study. **Am. heart j.** v.143, p. 961-965, 2002. **apud** DOWEIK, L. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. **Eur. j. vasc. endovasc. surg.**, v.26, p.381-386, 2003.

PANCHENKO, E. et al. D-dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis. **Eur. Heart j.**, v.16, p.38-42 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

PEDRINELLI, R. et al. Frinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

PEREZ, L. et al. Estudio de la agregación plaquetaria, la fibrinólisis y los lípidos sanguíneos en pacientes con arteriopatía diabética de los miembros inferiores. **Rev. cub. med.**, v.24, p.1-7, 1985.

PRENTICE, C. R. M. Platelets and atherosclerosis. **Eur. heart j. supplements**, v.1, p.3-7, 1999 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

RIDKER, P.M. Fibrinolytic and inflammatory markers dor arterial acclusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. **Thromb haemost**, v.78, p.53-59, 1997 **apud** DOUTREMEPUICH, F. et al. Fribrinogen as factor of thrombosis: experimental study. **Thrombosis research**, v.90, p.57-64, 1998.

ROBBINS et al. **Patologia estrutural e funcional**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000, p.105-109.

SCHNEIDER, D. J. et al. Increased reactivity of platelet induced by fibrinogen independent of its bindings to the IIb-IIIa surface glycoprotein. **J. am. coll. cardiol.**, v.33, p.261-266, 1999 **apud** KOEING, W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

SCRUTTON, M. et al. Changes in clot deformability - a possible explanation for the epidemiological link between plasma fibrinogen concentration and myocardial infarction. **Blood coagul. fibrinolysis**, v.5, p.719-723, 1994 **apud** KOEING, W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. **Thromb haemost**, v.89, p.601-609, 2003.

SMITH, E. B. et al. Fate of fibrinogen in human arterial intima. **Atherosclerosis**, v.10, p. 263-275, 1990 **apud** CLAIRE, S. et al. Association of hemostatic factors with peripheral vascular disease. **Am. heart j.**, v.134, n.5, p.978-983, 1997.

SMITH, G. D. et al. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: the Whitehall study. **Circulation**, v.82, p.1925-1931, 1990 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

SPÜRCH, P. et al. Incidence of atherosclerotic lesion of the carotid arteries in chronic peripheral arterial disease and myocardial infarction. **Angiology**, v.40, p.39-43, 1989 **apud** KOMANOV, A.L. et al. D-dimer and aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. **European heart journal**, v.23, 1309-1316, 2002.

STUART, J. et al. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. **J. clin. pathol.**, v.34, p.464-467, 1981 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

THE I.C.A.I. GROUP. A prospective epidemiological survey of the natural history of chronic critical leg ischaemia. **Eur. J. vasc. Endovasc. surg**, v.11, p.112-120, 1996 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

VIOLI, F. et al. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease, results of the A.D.E.P. study. **Atherosclerosis**, v.120, p.25-35, 1996 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

WISEMAN, S. et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. **Br. med. j.**, v.299, p.643-646, 1989 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

WOLFE, J.H.N. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. **Br. j. surg.**, v.73, p.321, 1986 **apud** PEDRINELLI, R. et al. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. **Journal of internal medicine**, v.245, p.75-81, 1999.

ANEXO A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

Avaliação da agregação plaquetária e do fibrinogênio em pacientes com doença arterial obstrutiva crônica dos membros inferiores

Nome: _____

Idade: _____ anos Sexo: _____ Profissão: _____

Fatores de risco para arteriosclerose:

Diabetes: _____

HAS: _____

Tabagismo: _____

Dislipidemia: _____

Hereditariedade: _____

Homocisteína: _____

Doenças associadas _____

Medicamentos em uso: _____

DAOP: () CI () Dor em repouso () Lesões tróficas

Exame físico:

Pulsos: _____

Índice tornozelo / braço: _____

Exames laboratoriais:

Plaquetas: _____

Agregação plaquetária: _____

Fibrinogênio: _____ Col.: _____ Tri.: _____ Gli.: _____

Outros.: _____
