

Ferritina Sérica e Coronariopatia Obstrutiva: Correlação Angiográfica

Serum Ferritin and Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic Correlation

Moacir Fernandes de Godoy, Isabela Thomaz Takakura, Rafael Dinardi Machado, Luciano Vaccari Grassi, Paulo Roberto Nogueira

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP e Fundação Faculdade Regional de Medicina – FUNFARME - São José do Rio Preto, SP

Resumo

Objetivo: Verificar a possível associação entre os valores séricos de ferritina e o grau de coronariopatia obstrutiva.

Métodos: Foram estudados 115 pacientes com cinecoronariografia e concomitante dosagem sérica de ferritina. Os valores de corte adotados foram 80 ng/ml para mulheres, e 120 ng/ml para homens.

Resultados: As ferritinemias médias nos sexos masculino e feminino foram, respectivamente, $133,9 \pm 133,8$ ng/ml e $214,6 \pm 217,2$ ng/ml ($p=0,047$). Observou-se que 44,1% das mulheres se apresentavam com ferritinemia normal, contra 30,9% dos homens ($p=0,254$). Nos pacientes sem coronariopatia obstrutivas ou com obstruções discretas (grupo A), a ferritinemia foi de $222,3 \pm 325$ ng/ml. Já para as obstruções moderadas (grupo B) e graves (grupo C), os níveis foram, respectivamente, $145,6 \pm 83,7$ ng/ml e $188,9 \pm 150,6$ ng/ml. Não houve correlação entre o grau de coronariopatia e o nível de ferritina sérica quanto à ferritinemia média. Em relação ao valor de corte, a quantidade de mulheres com ferritina acima de 80 ng/ml que se encontravam nos grupos B+C ou somente C foi significativamente maior que a quantidade de mulheres no grupo A (Odds Ratio 9,71 com IC95% de 1,63 a 57,72). Já no sexo masculino, constataram-se graus similares de coronariopatia tanto acima como abaixo de valor de corte (Odds Ratio 0,92 com IC95% de 0,28 a 2,95).

Conclusão: Constatou-se que mulheres com níveis de ferritinemia acima de 80 ng/ml apresentaram significativamente mais coronariopatia obstrutiva de grau importante que mulheres com taxas abaixo daquele valor. Em homens, a ferritinemia não foi elemento preditor do grau de obstrução.

Palavras-chave: Ferritina, doença arterial coronariana, arteriografia coronariana.

Summary

Objective: To verify the possible association between the levels of serum ferritin and the degree of obstructive coronary artery disease.

Methods: 115 patients with coronary arteriography and concomitant evaluation of serum ferritin were studied. The adopted cut-off values were 80 ng/ml for women and 120 ng/ml for men.

Results: The mean ferritin levels for males and females were 133.9 ± 133.8 ng/ml and 214.6 ± 217.2 ng/ml, respectively ($p=0.047$). It was observed that 44.1% of the women had normal serum ferritin levels in comparison to 30.9% of the men ($p=0.254$). In the patients without obstructive coronary artery disease or with less severe obstructions (group A) the serum ferritin level was 222.3 ± 325 ng/ml. On the other hand, for those with moderate (group B) and severe obstructions (group C) the levels were 145.6 ± 83.7 ng/ml and 188.9 ± 150.6 ng/ml, respectively. There was no correlation between the degree of coronary artery disease and the mean level of serum ferritin. Regarding the cut-off value, the number of women with serum ferritin level > 80 ng/ml in groups B+C or only C was significantly higher than the number of women in group A (ODDS RATIO 9.71 with 95%CI from 1.63 to 57.72). For males there was no significant difference between the number of cases above or below the cut-off values (ODDS RATIO 0.92 with 95%CI from 0.28 to 2.95).

Conclusion: It was verified that women with serum ferritin levels > 80 ng/ml presented more severe obstructive coronary artery disease than women with lower levels. In men, the serum ferritin level was not a predictor element of the degree of obstruction.

Key words: Ferritin; coronary artery disease; coronary arteriography.

Introdução

As células de quase todas as formas de vida requerem uma determinada quantidade de ferro para sobrevivência, replicação e expressão de processos diferenciados. O ferro

desempenha papel central na eritropoiese e em diversos processos intracelulares. É o quarto elemento químico mais abundante na crosta terrestre e o metal de transição mais abundante nos organismos vivos. Está envolvido no transporte de oxigênio, na transferência de elétrons, na síntese do DNA, nos processos de oxidação pelo oxigênio e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e em muitos outros, mantendo a estrutura e a função normal de virtualmente todas as células nos mamíferos¹.

Correspondência: Moacir Fernandes de Godoy •

Rua Garabed Karabashian, 570 - 15070-600 - São José do Rio Preto, SP

E-mail: mfgodoy@netsite.com.br

Artigo recebido em 27/02/06; revisado recebido em 10/09/06;

aceito em 09/10/06.

A quantidade corporal total de ferro é de, aproximadamente, 50 mg/kg de peso em homens adultos normais, e de 35 mg/kg de peso em mulheres. A maior parte desse total, cerca de 70%, encontra-se nos compostos heme (marcadamente na hemoglobina e na mioglobina). Em torno de 30% ficam como ferro de depósito na forma de ferritina e hemossiderina, e apenas 0,1% ou menos é encontrado no plasma, ligado à proteína de transporte transferrina¹.

Muitos metais de transição têm valências variáveis, tais como Fe²⁺ ou Fe³⁺ ou Cu⁺ e Cu²⁺. A variação entre os estados de valência envolve a aceitação ou a doação de elétrons e, assim sendo, os metais de transição são acentuadamente bons promotores de reações de radicais livres. Os íons de cobre e ferro podem converter o superóxido e o peróxido de hidrogênio no altamente prejudicial radical hidroxila, através das reações de Fenton.

A ligação do ferro na ferritina previne sua participação na reação de Fenton, uma vez que a capacidade de armazenamento dessa proteína é bastante maior do que o teoricamente necessário, não havendo, porém, segurança absoluta. O radical superóxido pode ainda reagir com o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), na presença de metais como o ferro e o cobre, caracterizando a chamada Reação de Haber-Weiss, na qual se produz oxigênio, íon hidroxila e radical hidroxila.

Essa reação é de grande importância clínica, pois o radical hidroxila é cerca de 5 x 10⁸ vezes mais reativo do que o superóxido, podendo atacar e alterar quase toda molécula das células vivas. Merece ainda citação, por sua importância, a capacidade que tem o radical superóxido de transformar o ferro oxidado (Fe³⁺) na sua forma de ferro reduzido (Fe²⁺).

Como já dito, somente 0,1% do ferro total é encontrado no plasma (ligado à transferrina). Há uma forte necessidade de mantê-lo ligado às formas heme ou como ferro de depósito, pois, quando livre, pode levar a efeitos altamente deletérios. O ferro pode induzir à peroxidação lipídica, tanto *in vitro* como *in vivo*, promovendo lesão miocárdica isquêmica em animais de experimentação.

A ferritina é a molécula de armazenamento e detoxificação do ferro intracelular com peso molecular de aproximadamente 460.000 Daltons. A ferritina intracelular é sintetizada pelo retículo endoplasmático liso da célula, enquanto a plasmática normal é sintetizada pelo retículo endoplasmático rugoso sendo na sua maior parte (70%), glicosilada antes de ser secretada pela célula, aparentemente por meio do aparato de Golgi.

Essa ferritina plasmática difere da intracelular por conter uma quantidade bem menor de ferro. Existe, porém, uma relação entre o ferro armazenado, intracelular, e o secretado, de forma que a concentração de ferritina plasmática reflete a quantidade de ferritina existente dentro da célula. Estima-se que 1 µg/l de ferritina sérica seja equivalente a aproximadamente 10 mg de ferro depositado².

Tem sido relatado que os quelantes de ferro protegem os tecidos contra a lesão de reperfusão. Isso faz supor que o ferro seja liberado no plasma ou se torne acessível aos tecidos para que ocorram as reações de oxidação e redução, e, nesse

caso, a fonte desse ferro seria a ferritina. Assim, a ferritina seria um elemento ao mesmo tempo pró e antioxidante. Ao regular o “pool” de ferro livre intracelular, a ferritina controla a geração de espécies oxigênio-reativas catalisadas pelo ferro, funcionando, portanto, como antioxidante. Entretanto, Cairo e cols.³ mostraram, em ratos submetidos a estresse oxidativo pela administração de forona, um agente que depleta glutatona, que em princípio ocorre uma queda na quantidade de ferritina, indicando que parte do ferro participante do “pool” livre deriva da própria ferritina, que nessa condição, então, funciona como pró-oxidante. Na verdade, a degradação inicial contribui para a expansão do ferro livre intracelular, o qual, mais tarde, ativa múltiplos mecanismos moleculares para reconstituição da ferritina, limitando dessa forma o efeito pró-oxidante.

Segundo Wigginton⁴, a ferritina, além de funcionar primariamente como proteína de armazenamento de ferro, pode também atuar na modulação da função imunológica: ela pode mascarar ou deprimir a expressão de moléculas da superfície celular importantes na ativação de células T e outras funções efetoras. Essas interações poderiam tornar-se patologicamente significantes nas condições de hiperferritinemia acentuada.

Os resultados da literatura têm sido conflitantes em relação à associação entre ferritina e aterosclerose, com estudos confirmando^{5,6,7,8} ou negando esse possível efeito deletério^{9,10,11}.

A determinação dos níveis plasmáticos de ferritina é um meio conveniente de avaliação do balanço de ferro. Os hepatócitos, o sistema retículo-endotelial e, presumivelmente, todas as outras células que sintetizam ferritina secretam uma quantidade representativa no plasma. A determinação da ferritina plasmática possibilita uma avaliação mais geral dos depósitos de ferro do que a aspiração de medula para aferição de hemossiderina, e tem sido bastante usada para estimar os depósitos férricos corporais, particularmente na detecção de falta ou sobrecarga daquele metal³.

O objetivo do presente trabalho foi analisar um grupo de pacientes submetidos à dosagem de ferritina sérica contemporaneamente à realização de cinecoronariocardiografia, procurando determinar a existência ou não de correlação entre os valores laboratoriais e o grau de coronariopatia.

Métodos

Pacientes - Fazem parte do estudo 115 pacientes, cujo único critério de inclusão foi o fato de estarem sendo submetidos a um cateterismo cardíaco para cinecoronariocardiografia diagnóstica com colheita simultânea de sangue para dosagem da ferritina sérica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da instituição. Dos 115 pacientes estudados, 81 (70,4%) eram do sexo masculino. As idades variaram de 37 a 81 anos, com média e desvio padrão de 59,2±10,8 anos.

Coleta do sangue - Em todos os pacientes, imediatamente antes do início do exame cineangiográfico propriamente dito, mas já com o vaso arterial periférico cateterizado, foi coletada uma amostra de sangue para dosagem sérica da

ferritina. Com base no trabalho de Custer e cols.¹², os valores de corte adotados foram 120 ng/ml para homens, e 80 ng/ml para mulheres.

Análise angiográfica - A doença aterosclerótica coronariana foi avaliada com base em classificação caracterizada por três níveis de complexidade ou gravidade, a saber:

A – Normal ou com coronariopatia obstrutiva leve (lesões comprometendo menos que 50% da luz de qualquer um dos ramos principais);

B – Moderada, com lesões comprometendo no máximo até 70% da luz de um ou mais ramos principais, em qualquer segmento, ou mais que 70% desde que em segmentos distais;

C – Grave, com lesões comprometendo mais que 70% da luz do vaso nos terços proximal e médio de um ou mais ramos principais.

Estudo estatístico - Avaliou-se a Odds Ratio com intervalo de confiança 95%, para associação entre grau de coronariopatia e nível sérico de ferritina. Para estudo estatístico comparativo de variáveis quantitativas contínuas, empregou-se o teste t de Student, com a correção de Welch. Para variáveis categóricas empregou-se o teste Exato de Fisher. Adotou-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de $p \leq 0,05$.

Resultados

Nas 34 mulheres, os valores de ferritina apresentaram média e desvio-padrão de $133,9 \pm 133,8$ ng/ml, com variação de 6 a 579 ng/ml, enquanto nos 81 homens esses valores foram $214,6 \pm 217,2$ ng/ml, com variação de 3 a 1.541 ng/ml. A comparação entre os valores médios obtidos nos sexos feminino e masculino mostrou diferença estatisticamente significativa ao teste t de Student ($p=0,0172$). Considerando-se o limite de corte em 80 ng/ml para mulheres e 120 ng/ml para homens, observou-se que 15 das 34 mulheres (44,1%) se apresentavam com ferritinemia dentro da faixa de normalidade, enquanto nos homens isso ocorreu em 25 dos 81 incluídos no estudo (30,9%). Aqui, o estudo estatístico pelo teste de Fisher, bicaudal, mostra que não houve diferença significativa entre os sexos no que se refere à porcentagem de casos com valores normais de ferritinemia nos 2 grupos ($p=0,2011$).

Para os pacientes caracterizados como grau A de coronariopatia (normais ou com lesões discretas), a média e o desvio-padrão foram $222,3 \pm 325,0$ ng/ml. Já para os graus B e C foram, respectivamente, $145,6 \pm 83,7$ ng/ml e $188,9 \pm 150,6$ ng/ml, não houve associação entre o grau de coronariopatia e o nível de ferritina sérica em termos de ferritinemia média.

Com relação aos valores de corte, os cálculos da Odds Ratio para quantidade de pacientes com existência ou não de coronariopatia, de acordo com o sexo e o nível de corte de ferritinemia (80 ng/ml para mulheres e 120 ng/ml para homens), foram os seguintes:

Sexo masculino - Graus (B+C) versus A: 0,92 (IC95% 0,28 - 2,95)

Sexo masculino - Grau C versus A: 0,97 (IC95% 0,29 - 3,25)

Sexo feminino - Graus (B+C) versus A: 9,71 (IC95% 1,63 - 57,72)

Sexo feminino - Grau C versus A: 8,57 (IC95% 1,43 - 51,36)

Como pode ser verificado, foi possível documentar relação significante apenas para o sexo feminino. Assim, a quantidade de mulheres com ferritina sérica acima de 80 ng/ml que se encontravam nos graus B+C ou somente C foi significativamente maior que a quantidade de mulheres com grau A (Odds Ratio 9,71 com IC95% de 1,63 a 57,72). Já para o sexo masculino, isso não foi verificado, uma vez que houve graus similares de coronariopatia tanto acima como abaixo de valor de corte de 120 ng/ml (Odds Ratio 0,92 com IC95% de 0,28 a 2,95).

Discussão

Salonen e cols.¹³, acompanhando 1.931 homens não-selecionados, com idades de 42, 48, 54 ou 60 anos e sem sintomas de doença cardíaca coronariana ao início do estudo, verificaram que 51 apresentaram infarto agudo do miocárdio, durante um período de seguimento médio de três anos. Os pacientes com ferritina sérica igual ou maior que 200 mg/l tiveram 2,2 vezes mais risco de infarto, em comparação com aqueles apresentando níveis mais baixos. A associação foi mais forte naqueles que apresentavam níveis de LDL-colesterol igual ou acima de 5,0 mmol/l, ou seja, 193 mg/dl. A alta ingestão de ferro também mostrou associação significativa com o risco de doença coronariana. Não fazia parte do presente estudo a análise associada da colesterolemia e frações e do hábito alimentar. É possível que esses elementos sejam coadjuvantes no eventual efeito deletério da ferritina.

Com relação à existência ou não de coronariopatia obstrutiva moderada ou importante na dependência de maior nível sérico de ferritina, só conseguimos demonstrar essa associação em mulheres, já que no grupo com ferritinemia acima de 80 ng/ml houve um número significativamente maior de casos de coronariopatia obstrutiva importante. Em homens, essa associação não se confirmou. A literatura também é controversa com relação a esse aspecto^{6,8,11}.

Rauramaa e cols.¹⁴ procuraram determinar a associação dos fatores de risco convencionais e o estado do ferro corporal com a prevalência de aterosclerose carotídea em homens finlandeses de média idade. Para tanto, estudaram 206 pacientes com idades entre 50 e 60 anos, com auxílio de ultrasonografia de alta resolução, determinando o espessamento da íntima e da média das artérias carótidas. Não constataram associação entre os níveis de ferritina, transferrina ou ingestão de ferro na dieta com a ocorrência de aterosclerose na bifurcação carotídea.

Moore e cols.¹⁵ também não encontraram associação entre ferritina sérica e espessamento das camadas íntima e média da artéria carótida. Utilizaram o valor de 143 microgramas de ferritina por litro de sangue, como valor de corte. Esses dados, embora se refiram à artéria carótida e não coronária, parecem confirmar nossos achados.

You e cols.¹⁶ empregaram a proteômica para identificar expressões protéicas em artérias coronárias doentes,

conseguindo demonstrar que a ferritina de cadeia leve, que é a que media o armazenamento do ferro nas células, se expressava de forma aumentada nas artérias coronárias de pacientes com processo aterosclerótico quando comparada à de artérias normais ($p=0,01$). Especulam que essa expressão aumentada poderia contribuir na patogênese da doença arterial coronariana modulando a oxidação de lipídios na parede do vaso por meio da geração de substâncias oxigênio-reativas. Não afastam, porém, a possibilidade de que isso seja apenas uma consequência do processo aterosclerótico, e não propriamente sua causa.

Bozzini e cols.¹⁷, em estudo similar ao nosso, avaliaram 849 indivíduos, sendo 546 portadores de doença arterial coronariana angiograficamente documentada, determinando os valores de ferritina sérica. Concluíram que os níveis de ferritina foram levemente mais altos em pacientes portadores de coronariopatia, mas essa diferença desapareceu após ajuste por sexo e níveis de proteína C-reativa, concluindo que seus resultados não confirmam que os estoques de ferro sejam preditores de maior risco coronário.

Por fim, Haidari e cols.¹⁸ conseguiram demonstrar em uma população jovem de 400 pacientes, submetida a cinecoronariografia com finalidades diagnósticas, que a ferritina sérica era mais elevada nos homens portadores de obstrução ($121 \mu\text{g/l}$; $56\text{-}258 \mu\text{g/l}$) que nos homens sem

obstrução significativa ($73 \mu\text{g/l}$; $32\text{-}138 \mu\text{g/l}$; $p<0,002$), sendo a ferritinemia um fator de risco independente ($p<0,01$) e essa associação foi mais proeminente em homens com 50 anos ou menos ($\text{OR} = 2,65$; $\text{IC95\% } 1,35\text{-}5,51$; $p<0,003$). Curiosamente, não encontraram associação entre níveis séricos de ferritina e presença de coronariopatia obstrutiva em mulheres, justamente o oposto que no presente estudo. Vale ressaltar que aqueles autores destacam o fato de terem feito seu estudo com pacientes iranianos, o que remete a possíveis variações populacionais com interferência genética e ambiental na ocorrência das alterações.

O presente trabalho, apesar das limitações de contar com uma casuística relativamente pequena e ter como base de avaliação valores de ferritinemia não-padrionizados especificamente para a população brasileira, permite concluir que os níveis séricos de ferritina sérica, em análise transversal, correlacionaram-se com a existência de coronariopatia obstrutiva de grau importante apenas em mulheres. Fatores hormonais, genéticos ou populacionais podem estar envolvidos e estudos complementares multicêntricos com desenho prospectivo precisam ser desenvolvidos na tentativa de esclarecimento dessa questão.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron-a dangerous partnership in inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995; 27 (2): 109-22.
2. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma Ferritin Determination as a Diagnostic Tool. *West J Med.* 1986; 145: 657-63.
3. Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Bernelli-Zazzera A. Induction of ferritin synthesis by oxidative stress: transcriptional and post-transcriptional regulation by expansion of the free iron pool. *J Biol Chem.* 1995; 270 (2): 700-3.
4. Wigginton JM. Reversal of ferritin-mediated immunosuppression by levamisole: a rationale for its application to management of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Med Hypotheses.* 1995; 44 (2): 85-8.
5. Reis KA, Guz C, Ozdemir H, Erten Y, Atalay V, Bicik Z, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J.* 2005; 46 (2): 255-64.
6. Wolff B, Volzke H, Ludemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania. *SHIP. Stroke.* 2004; 35 (2): 453-7.
7. You SA, Archacki SR, Angheloiu G, Moravec CS, Rao S, Kinter M, et al. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2003; 13 (1): 25-30.
8. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem.* 2001; 47 (9): 1666-72.
9. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2001; 103 (1): 52-7.
10. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem.* 1992; 267 (25): 18148-53.
11. Rossi E, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Kuek C, Beilby JP. Serum ferritin and C282Y mutation of the hemochromatosis gene as predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in a community population. *Stroke.* 2000; 31 (12): 3015-20.
12. Custer EM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A. Population norms for serum ferritin. *J Lab Clin Med.* 1995; 126 (1): 88-94.
13. Salonen JT, Korpela H, Nyyssonen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher JD, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. *J Intern Med.* 1995; 237 (2): 161-8.
14. Rauramaa R, Visen S, Mercuri M, Rankinen T, Penttila I, Bond MG. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged eastern Finnish men. *Eur Heart J.* 1994; 15 (8): 1020-7.
15. Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(8): 719-23.
16. You SA, Archacki SR, Angheloiu G, Moravec CS, Rao S, Kinter M, et al. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2003; 13 (1): 25-30.
17. Bozzini C, Girelli D, Tinazzi E, Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. Biochemical and genetic markers of iron status and the risk of coronary artery disease: an angiography-based study. *Clin Chem.* 2002; 48 (4): 622-8.
18. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem.* 2001; 47 (9): 1666-72.