

# Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e fatores de risco coronariano

*Evaluation of platelet aggregation and level of fibrinogen in patients with cardiovascular diseases and the correlation of taking aspirin with coronary risk factors*

Stefano Atique GABRIEL<sup>1</sup>, Cristiane Knopp TRISTÃO<sup>1</sup>, Luciana Cristante IZAR<sup>1</sup>, Carolina DOMINGUES<sup>1</sup>, Edmo Atique GABRIEL<sup>2</sup>, Marcelo Gil CLIQUET<sup>3</sup>

RBCCV 44205-831

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a resistência à aspirina em pacientes com doenças cardiovasculares. Avaliar a dosagem do fibrinogênio sérico em pacientes usuários de aspirina, comparando-a com os que não a utilizam. Correlacionar a agregação plaquetária e o fibrinogênio sérico com parâmetros ligados ao risco cardiovascular.

**Método:** Oitenta e dois pacientes divididos em dois grupos: grupo 1 - 41 pacientes que utilizaram aspirina na dose de 100mg/dia e grupo 2 - 41 pacientes que não utilizaram antiagregante plaquetário. Foram coletados dados

epidemiológicos quanto a idade, sexo, tabagismo, etilismo, e foram realizadas dosagens de fibrinogênio sérico e agregação plaquetária.

**Resultados:** Nos grupos analisados, a idade avançada ( $p=0,011$ ), o tabagismo ( $p=0,009$ ) e o etilismo ( $p=0,007$ ) apresentaram associação direta com o fibrinogênio sérico. Não houve correlação entre tabagismo, etilismo, fibrinogênio sérico e os valores da agregação plaquetária ( $p>0,05$ ). No grupo 1, 29% dos pacientes apresentaram resistência à aspirina. Destes, os tabagistas ( $p=0,029$ ) e os etilistas ( $p=0,033$ ) exibiram fibrinogênio sérico mais elevado.

1 - Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Sorocaba.

2 - Residente de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP (EPM).

3 - Professor Coordenador da Disciplina de Hematologia e Coordenador do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Sorocaba.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - Campus Sorocaba. Faculdade de Medicina de Sorocaba - Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba, SP.

Endereço para correspondência:

Stefano Atique Gabriel. Rua Capitão Nascimento Filho, 171 apto 82. Bairro Jardim Vergueiro - Sorocaba, SP. CEP: 18035-410. Tel: (0xx15) 3211-2728 ou (0xx17) 9775-5645.

E-mail: sthefanogabriel@yahoo.com.br

Artigo recebido em março de 2006  
Artigo aprovado em junho de 2006

**Conclusão:** A resistência à aspirina esteve presente em número elevado de pacientes. Além disso, idade avançada, tabagismo e etilismo influenciaram diretamente o fibrinogênio sérico.

**Descritores:** Fibrinogênio. Agregação plaquetária. Aspirina, farmacocinética. Doenças cardiovasculares.

#### Abstract

**Objective:** To evaluate aspirin resistance in patients with cardiovascular diseases and to compare the amount of serum fibrinogen in patients taking aspirin with those who do not. To correlate the platelet aggregation and serum fibrinogen to cardiovascular risk parameters.

**Method:** Eighty-two patients were divided into two groups: Group 1 - 41 patients who took 100mg aspirin daily and Group 2 - 41 patients who did not utilize platelet antiaggregates.

Epidemiological data were collected including age, gender and information on smoking and alcohol intake and serum fibrinogen and platelet aggregation were measured.

**Results:** In the groups analyzed, advanced age ( $p=0.011$ ), smoking ( $p=0.009$ ) and alcoholism ( $p=0.007$ ) were directly associated to the serum fibrinogen level. There were no correlations between smoking, alcoholism, serum fibrinogen and platelet aggregation values ( $p>0.05$ ). In Group 1, 29% of the patients presented with aspirin resistance. Of these, smokers ( $p=0.029$ ) and the alcoholics ( $p=0.033$ ) had higher serum fibrinogen levels.

**Conclusion:** Aspirin resistance was present in a high number of patients. Moreover, advanced age, smoking and alcoholism had a direct influence on the serum fibrinogen levels.

**Descriptors:** Fibrinogen. Platelet aggregation. Aspirin, pharmacokinetics. Cardiovascular diseases.

## INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico foi, pela primeira vez, desenvolvido comercialmente há mais de 100 anos, em 1897, por Felix Hoffman, e foi registrado com o nome de "Aspirina" [1]. Os efeitos analgésicos, antiinflamatórios e antipiréticos são conhecidos há centenas de anos, mas somente em 1971 Sir John Vane descreveu o mecanismo antiagregante plaquetário da aspirina, que consiste na acetilação irreversível e inativação da enzima ciclo-oxigenase 1 [2].

Utilizada na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, a aspirina reduz em 34% a prevalência de infarto do miocárdio, em 25% os derrames cerebrais, em 67% o tromboembolismo pulmonar e em 23% a trombose venosa profunda [3]. A abrangência de sua proteção, entretanto, é limitada, sendo seu efeito antiagregante plaquetário não homogêneo para todos os pacientes [4].

Recentemente, muitos estudos alertam para uma inibição ineficaz da agregação plaquetária pela aspirina [5-7]. Este fenômeno, denominado "Resistência à Aspirina", afeta de 5% a 45% dos pacientes com doença arterial coronariana estável, sugerindo que os mesmos podem alcançar menos benefícios no tocante à prevenção de eventos aterotrombóticos [7].

Dada à alta prevalência de doenças cardiovasculares, o potencial impacto da resistência à aspirina na prática diária de clínicos e cirurgiões cardiovasculares e o fato de muitos fatores de risco para doença coronariana, tais como, idade avançada, tabagismo, etilismo e concentração sérica de fibrinogênio, interferirem na eficácia deste medicamento como antiagregante plaquetário, decidimos delinear um estudo com os seguintes objetivos: (1) avaliar a resistência à aspirina em pacientes com doenças cardiovasculares, (2)

avaliar a dosagem do fibrinogênio sérico em pacientes usuários de aspirina, comparando-a com os que não a utilizam e (3) correlacionar a agregação plaquetária e o fibrinogênio sérico com parâmetros ligados ao risco cardiovascular, como idade avançada, tabagismo e etilismo. Ressaltamos, ainda, o papel relevante e atual destes conhecimentos para a prática médica de clínicos e cirurgiões cardiovasculares, podendo influenciar nas condutas e tratamentos dos seus respectivos pacientes e no manuseio de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

## MÉTODO

### População

Participaram do estudo 82 pacientes pertencentes à enfermaria de clínica médica do Hospital Leonor Mendes de Barros - Conjunto Hospital de Sorocaba (CHS). Destes, 41 consumiram aspirina como único antiagregante plaquetário (grupo 1) e 41 não consumiram nenhum tipo de medicamento antiagregante plaquetário (grupo 2 - controle). O grupo 1 constituiu-se por 15 mulheres e 26 homens - todos cardiopatas, comprovados por eletrocardiograma ou ecocardiograma. A idade variou de 32 a 89 anos, com média de idade de 59,68 anos. O grupo controle formou-se por 29 mulheres e 12 homens, todos pacientes sem doenças cardiovasculares. A idade variou de 30 a 75 anos, com média de 41,39 anos.

### Método

As características clínicas e demográficas analisadas incluíram idade (anos de vida), sexo, tabagismo (maços de cigarro/dia), etilismo, concentração sérica de fibrinogênio

(mg/dl) e agregação plaquetária (%). Somente pacientes usuários de 100mg/dia de aspirina como antiagregante plaquetário, por no mínimo uma semana, foram incluídos na pesquisa. Pacientes recebendo doses menores ou maiores do que 100mg/dia e pacientes usuários de outros agentes antitrombóticos isolados ou em combinação com aspirina foram excluídos do estudo. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Local (CCMB-PUC/SP).

**Fibrinogênio:** O sangue foi colhido por punção venosa, com o uso de material tipo Vacutainer descartável, contendo 2,7ml de citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante, por enfermeiras do CHS. O método STA Compact (Stago) foi utilizado para dosagem da concentração sérica de fibrinogênio. Os valores de referência situam-se entre 200 a 400 mg/dl. A dosagem laboratorial das concentrações séricas de fibrinogênio foi realizada no Núcleo Regional de Hemoterapia do CHS.

#### Agregação plaquetária

O sangue foi colhido por punção venosa, com o uso de material tipo Vacutainer descartável, contendo 2,7ml de citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante, por enfermeiras do CHS. O método de Born foi utilizado para dosagem da agregação plaquetária. Este exame foi efetuado no mesmo dia da coleta. Os valores de referência situam-se entre 50% e 80%. A dosagem laboratorial das agregações plaquetárias foi realizada no Laboratório SAE. Foram considerados resistentes à aspirina os pacientes normoagregantes e hiperagregantes ao exame da agregação plaquetária, apesar do uso da aspirina.

#### Análise estatística

Utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 13.0, para a obtenção dos resultados. Foram aplicados o Teste t de Student, controlado pelo Teste de Levene para Igualdade de Variâncias, com o intuito de verificar possíveis diferenças entre as médias das variáveis paramétricas; o Teste de Mann-Whitney, para avaliar possíveis diferenças entre as distribuições das variáveis não paramétricas; e a Análise de Correlação de Spearman, a fim de averiguar possíveis associações entre as variáveis. Adotamos o nível de significância de 5% ( $p < 0,005$ ).

#### RESULTADOS

Dos 82 pacientes, 50% (41) consumiram aspirina na dose de 100mg/

dia (grupo 1), por no mínimo uma semana, enquanto que os outros 50% (41) não ingeriram este medicamento (grupo 2). As características demográficas e clínicas dos pacientes de ambos os grupos estão descritas na Tabela 1. Neste estudo, a média de idade do grupo 1 foi significativamente maior do que a do grupo 2, revelando que pessoas mais velhas usam mais aspirina. Quanto ao sexo, há mais homens dentre os pacientes que consomem aspirina, fato que ratifica a maior incidência de eventos cardiovasculares entre os indivíduos do sexo masculino; enquanto que a porcentagem de mulheres é maior no grupo que não utiliza antiagregante plaquetário. Quanto ao tabagismo, há mais fumantes dentre os pacientes que necessitam dos benefícios antiplaquetários da aspirina, já que a prevalência de fumantes é significativamente maior no grupo 1. Quanto ao etilismo, a maioria dos pacientes de ambos os grupos não consome bebidas alcoólicas, apesar da maior prevalência de etilistas nos pacientes do grupo 1. Com relação ao fibrinogênio sérico, foi observada, em média, uma maior concentração sérica de fibrinogênio dentre os pacientes que utilizam aspirina. Não encontramos, todavia, uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores da agregação plaquetária entre os dois grupos analisados.

Avaliando a quantia de maços de cigarro fumados por dia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 ( $p=0,338$ ). A média de maços de cigarro para o grupo 1 foi de 1,32, com desvio padrão de 0,54; enquanto que para o grupo 2, a média foi de 1,60 e o desvio padrão de 0,55.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes.

		Grupo 1 N=41	Grupo 2 (controle) N=41	p
Idade (anos)		59,68 ± 16,55	41,39 ± 17,19	< 0,001+
Sexo	Masculino	63,4%	29,3%	0,002§
	Feminino	36,6%	70,7%	
Tabagismo	Sim	34,1%	12,2%	0,019§
	Não	65,9%	87,8%	
Etilismo	Sim	22,0%	4,9%	0,024§
	Não	78,0%	95,1%	
Fibrinogênio*		357,71 ± 158,14	277,90 ± 114,07	0,011+
Agregação Plaquetária**		34,17% ± 30,77%	33,95% ± 23,83%	0,971+

Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão ou porcentagem de pacientes.

\*Valor de referência para concentração sérica de fibrinogênio = 200 a 400mg/dl.

\*\*Valor de referência para agregação plaquetária = 50% a 80%. +Teste de t de Student. §Teste de Mann-Whitney

Aplicando a Análise de Correlação de Spearman, observamos que pacientes mais velhos ( $p=0,01$ ), tabagistas ( $p=0,009$ ) e etilistas ( $p=0,007$ ) apresentam concentração sérica de fibrinogênio mais elevada. Além disso, os fumantes ( $p=0,001$ ), os etilistas ( $p=0,010$ ) e os usuários de aspirina ( $p<0,001$ ) são mais velhos. Os homens são mais velhos ( $p=0,005$ ), fumam mais ( $p=0,001$ ), bebem mais ( $p<0,001$ ) e usam mais aspirina ( $p=0,002$ ) que as mulheres. Os tabagistas consomem mais bebidas alcoólicas ( $p<0,001$ ) e usam mais aspirina ( $p=0,018$ ) do que os que não fumam. Os indivíduos que bebem usam mais aspirina do que os que não bebem ( $p=0,023$ ). Não encontramos correlação estatisticamente significativa entre os valores da agregação plaquetária e o tabagismo, o etilismo e o fibrinogênio sérico.

No tocante à resistência à aspirina, 29% (12) dos pacientes do grupo 1 apresentaram valores de agregação plaquetária normo ou hiperagregantes, revelando a presença de resistência à aspirina nestes indivíduos. As características demográficas e clínicas dos pacientes do grupo 1 (pacientes resistentes à aspirina e não resistentes à aspirina) estão descritas na Tabela 2. Neste estudo, os pacientes resistentes à aspirina são mais jovens, fumam mais e consomem mais bebidas alcoólicas do que os indivíduos não resistentes aos efeitos antiplaquetários da aspirina. Quanto ao sexo, encontramos um predomínio do sexo masculino dentre os pacientes resistentes à aspirina, apesar de uma elevada porcentagem de mulheres também serem resistentes aos efeitos benéficos da aspirina. Quanto ao fibrinogênio sérico, foi observada, em média, uma menor concentração sérica de fibrinogênio dentre os pacientes resistentes à aspirina.

Encontramos, também, uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores da agregação plaquetária entre o grupo de pacientes resistentes à aspirina e o grupo de pacientes não resistentes à aspirina.

Avaliando a quantia de maços de cigarro fumados por dia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes resistentes e não resistentes à aspirina ( $p=0,946$ ). A média de maços de cigarro para os resistentes à aspirina foi de 1,33, com desvio padrão de 0,52; enquanto que para os não resistentes à aspirina, a média foi de 1,31 e o desvio padrão de 0,59.

Aplicando a Análise de Correlação de Spearman, observamos que, dentre os pacientes resistentes à aspirina, os tabagistas ( $p=0,029$ ) e os etilistas ( $p=0,033$ ) apresentam fibrinogênio sérico mais elevado. Além disso, os tabagistas consomem mais bebidas alcoólicas do que aqueles indivíduos que não fumam ( $p=0,010$ ). Dentre os pacientes não resistentes à aspirina, os etilistas apresentam valores de agregação plaquetária mais elevados ( $p=0,006$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes que consumiram aspirina, como único antiagregante plaquetário, reuniram um grupo de pessoas que apresentam *per se* um risco cardiovascular aumentado, uma vez que exibem faixa etária mais avançada, são predominantemente do sexo masculino, fumam mais e possuem maior concentração sérica de fibrinogênio. Os dados obtidos são compatíveis com a literatura, já que pacientes que desenvolvem doença arterial coronariana

precocemente são caracterizados pela presença dos fatores de risco citados acima, além de outros, tais como, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, perfil lipídico desfavorável, níveis elevados de apolipoproteína B e baixos de apolipoproteína AI [8]. É importante, também, destacar que, atualmente, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio é idosa, do sexo masculino, tabagista e com pior condição clínica [9].

Uma importante associação entre faixa etária, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e fibrinogênio sérico foi observada nesta pesquisa, sendo que os indivíduos mais idosos, tabagistas e etilistas apresentaram maior concentração sérica de fibrinogênio. Nossos resultados concordam com a literatura, pois o fibrinogênio sérico é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares que sofre a influência de

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes do grupo 1.

		Resistentes à Aspirina N=12	Não Resistentes à Aspirina N=29	p
Idade (anos)		55,33± 21,83	61,48 ± 13,88	0,285+
Sexo	Masculino	58,33%	65,52%	0,724§
	Feminino	41,67%	34,48%	
Tabagismo	Sim	50%	27,59%	0,274§
	Não	50%	72,41%	
Etilismo	Sim	33,33%	17,24%	0,436§
	Não	66,67%	82,76%	
Fibrinogênio*		345,67± 167,22	362,69 ± 157,01	0,758+
Agregação Plaquetária**		76,92% ± 17,86%	16,48% ± 10,96%	< 0,001+

Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão ou porcentagem de pacientes.

\*Valor de referência para concentração sérica de fibrinogênio = 200 a 400mg/dl.

\*\*Valor de referência para agregação plaquetária = 50% a 80%. +Teste de t de Student. §Teste de Mann-Whitney

muitas variáveis, tais como idade, tabagismo, consumo de álcool, infecção, terapia de reposição hormonal, peso corporal e metabolismo das lipoproteínas [10].

Quanto à idade, a variação da concentração sérica de fibrinogênio aumenta paralelamente com a faixa etária e esta é o determinante principal dos níveis do mesmo [11,12]. O tabagismo, por outro lado, é o segundo fator fortemente associado ao fibrinogênio [12,13]. O fumo guarda correlação íntima com a elevação dos níveis de fibrinogênio sérico, sendo que este aumento é mais pronunciado nas mulheres [13]. Possíveis explicações para tal fenômeno consistem na reação inflamatória, lesão endotelial, fibrinólise diminuída e ativação plaquetária induzida pelo tabagismo [14].

A relação entre o consumo de bebidas alcoólicas e os níveis de fibrinogênio sérico, entretanto, ainda gera controvérsias. No estudo de Assanelli et al. [12], observamos uma associação direta entre o consumo de álcool e os níveis de fibrinogênio; enquanto que, no estudo de Mukamal et al. [15], verificamos uma relação inversa entre o etilismo e a concentração sérica de fibrinogênio. Esta divergência pode ser decorrente da interferência de outros fatores nos níveis de fibrinogênio no grupo estudado, sugerindo a necessidade de mais pesquisas no intuito de esclarecer as possíveis interações entre o consumo de bebidas alcoólicas e os marcadores inflamatórios, em especial o fibrinogênio sérico.

Serebrany et al. [16], entretanto, afirmam que o consumo de quantidades moderadas de álcool (20 a 30g/dia) pode reduzir o risco de doença arterial coronariana em, no mínimo, 40%. Esta propriedade benéfica do álcool é descrita para quantias pequenas ou moderadas de bebidas alcoólicas, já que a ingestão de quantidades elevadas de álcool leva ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular [17].

No tocante à eficácia da aspirina como medicamento antiagregante plaquetário, o termo "Resistência à Aspirina" tem recebido atenção especial da literatura médica atual, graças ao seu papel relevante na prática médica de clínicos e cirurgiões cardiovasculares. Em nosso estudo, 29% dos pacientes, tratados unicamente com aspirina na dose de 100mg/dia, mostraram-se resistentes aos efeitos antiplaquetários da aspirina. Os dados obtidos são inferiores aos 60% encontrados por Mueller et al. [18], utilizando a mesma dosagem do medicamento, em pacientes submetidos à angioplastia arterial periférica.

Em nosso estudo, os pacientes resistentes à aspirina são mais jovens, fumam mais, consomem quantias mais elevadas de bebidas alcoólicas e exibiram uma menor concentração sérica de fibrinogênio do que os pacientes não resistentes à aspirina. Estes dados sugerem uma possível influência da idade, do etilismo e do fibrinogênio sérico nos mecanismos responsáveis pela resistência à aspirina. Quanto ao tabagismo, entretanto, nossos resultados são compatíveis com a literatura, já que o

tabagismo é um fator extrínseco responsável pela perda da sensibilidade plaquetária à aspirina [5,6,19].

Não observamos, neste estudo, uma correlação estatisticamente significativa entre os valores da agregação plaquetária e o tabagismo, o etilismo e o fibrinogênio sérico. Inoue et al. [20], entretanto, afirmam que a agregação plaquetária está potencialmente acelerada em fumantes. Quanto ao etilismo, Miceli et al. [21] ressaltam que pacientes que consomem quantias moderadas de álcool exibem uma moderada, mas consistente, inibição da agregação plaquetária. Já Reininger et al. [22] consideram uma associação direta entre o aumento da concentração de fibrinogênio sérico e uma elevação da agregação plaquetária em pacientes com doença arterial periférica após revascularização de extremidades.

## CONCLUSÃO

Embora amplamente empregada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, 29% dos pacientes usuários de aspirina como único antiagregante plaquetário mostraram-se resistentes aos efeitos antitrombóticos da aspirina. Além disso, idade avançada, tabagismo e etilismo influenciaram diretamente o fibrinogênio. Acreditamos no papel relevante e atual da resistência à aspirina na prática médica de clínicos e cirurgiões cardiovasculares e sugerimos, ainda, que os pacientes que recebem aspirina sejam periodicamente avaliados por meio da agregação plaquetária e, em caso de resistência, a aspirina seja substituída, ou algum outro medicamento seja associado.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado com auxílio-bolsa pelo PIBIC-CEPE - PUC/SP.

## REFERÊNCIAS

1. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet*. 1997;350(9075):437-9.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*. 1971;231(25):232-5.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7330):71-86.

4. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(14):1650-5.
5. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*. 2003;1(8):1710-3.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606-17.
7. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):986-93.
8. Izar MC, Fonseca FAH, Ihara SS, Kasinski N, Sang WH, Lopes IE et al. Risk factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(4):379-95.
9. Feier FH, Sant'Anna RT, Garcia E, De Bacco FW, Pereira E, Santos MF et al. Modificações no perfil do paciente submetido à operação de revascularização do miocárdio. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2005;20(3):317-22.
10. Muscari A, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Massarelli G, Cappelletti O et al. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and C3 with traditional risk factors in middle-aged men. *Int J Cardiol*. 2002;83(1):63-71.
11. Nascetti S, Elosua R, Pena A, Covas MI, Senti M, Marrugat J. REGICOR Investigators. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(10):953-8.
12. Assanelli D, Ferrari R, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Galeazzi GL, Boldini A et al. Plasma fibrinogen variability in healthy citizens. *Thromb Res*. 2002;108(5-6):287-9.
13. Schuitemaker GE, Dinant GJ, van der Pol GA, van Wersch JW. Fibrinogen levels in hypercholesterolemic smokers and non-smokers in relation to age and gender. *Clin Exp Med*. 2004;3(4):231-5.
14. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 1996;121(2):185-91.
15. Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP, Siscovick DS. Alcohol consumption and inflammatory makers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):79-87.
16. Serebruany VL, Lowry DR, Fuzailov SY, Levine DJ, O'Connor CM, Gurbel PA. Moderate alcohol consumption is associated with decreased platelet activity in patients presenting with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;9(3):229-34.
17. Cordova AC, Sumpio BE. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg*. 2005;200(3):428-39.
18. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997;78(3):1003-7.
18. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost*. 2002;88(5):711-5.
19. Inoue T, Hayashi M, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S. Significance of platelet aggregability immediately after blood sampling and effect of cigarette smoking. *Platelets*. 2001;12(7):415-8.
21. Miceli M, Alberti L, Bennardini F, Di Simplicio P, Seghieri G, Rao GHR et al. Effect of low doses of ethanol on platelet function in long-life abstainers and moderate-wine drinkers. *Life Sci*. 2003;73(12):1557-66.
22. Reiningger CB, Reiningger AJ, Steckmeier B, Greinacher A, Lasser R, Schweiberer L. Platelet response to vascular surgery--a preliminary study on the effect of aspirin and heparin. *Thromb Res*. 1994;76(1):79-87.