

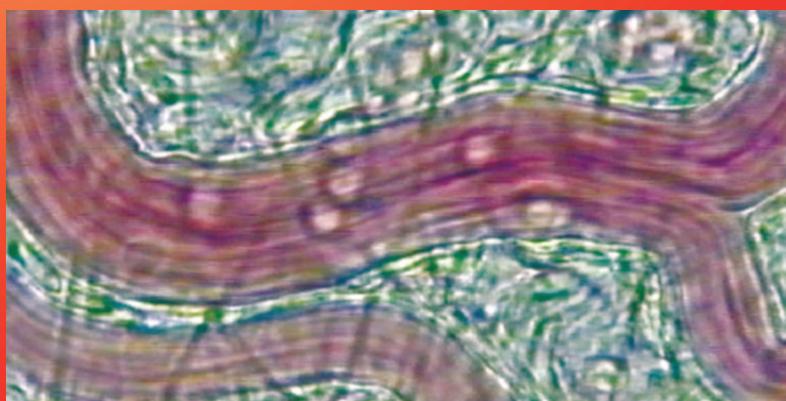


publicação semestral

Janeiro-Junho

vol. 30 n.º 1 2015

**BSPHM**



[www.hemorreologia.com](http://www.hemorreologia.com)

# Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

*Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation*



# BOLETIM

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

**Editor Principal/Editor-in-Chief:** Carlota Saldanha **Editor Associado/Associated Editor:** Henrique Luz Rodrigues **Conselho Editorial Internacional/International Editorial Board:** PORTUGAL: José Pereira Albino, J. M. Braz Nogueira, Victor Oliveira, Luís Mendes Pedro, Fausto J. Pinto, João Martins e Silva | OUTROS PAÍSES: Jean-Frederic Brun (França), Greet Schmid-Schoenbein (EUA), Nadia Antonova (Bulgária), Yukihide Isogai (Japão). **Coordenador Editorial:** João Martins e Silva.

Vol. 30 n.º 1 Janeiro-Junho 2015

## Sumário / Summary

### NOTA DE ABERTURA/EDITORIAL

- Monóxido de Nitrogénio Eritrocitário 3  
*Carlota Saldanha*

### ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

- “Score” de Risco Trombótico na Gravidez e Puerpério 5  
*Jorge Lima, Augusta Borges*

### ATUALIZAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS/ARCHIVE

- Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases 10
- Iatrogenic hyperviscosity and thrombosis 11
- Endothelial function testing and cardiovascular disease:  
Focus on peripheral arterial tonometry 12

### NOTICIÁRIO/NEWS AND INFORMATION

13

**Política Editorial:** O “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” fica a deter o direito de propriedade sobre todo o material publicado e difundido (artigos ou vídeos), após concordância expressa, por escrito, dos respetivos autores. O material eventualmente recusado não será devolvido.

**Publication Policy of Material Presented:** The “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” has the copyright ownership of all published and diffused material (articles or videos) conveyed, upon expressed and signed agreement of their Authors. The material eventually rejected will not be returned.

# Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

**Presidente Honorário:** Prof. Doutor João Alcindo Martins e Silva

## ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPHM / BOARDS (2012-2014)

Direção / Executive Committee	Assembleia Geral / General Assembly	Conselho Fiscal / Finance and Audit Committee
<i>Presidente</i> Prof. <sup>a</sup> Doutora Maria Carlota Saldanha Lopes	<i>Presidente</i> Prof. Doutor José Manuel Braz Nogueira	<i>Presidente</i> Prof. Doutor João Eurico Fonseca
<i>Vice-Presidente</i> Dr. José António Pereira Albino	<i>1.º Secretário</i> Prof. Doutor Luís Mendes Pedro	<i>1.º Vogal</i> Dr. <sup>a</sup> Maria Helena Baptista Manso Ribeiro
<i>Secretário-Geral</i> Dr. Flávio Nelson Fernandes Reis	<i>2.º Secretário</i> Prof. Doutor Henrique Sobral do Rosário	<i>2.º Vogal</i> Dr. Carlos Manuel dos Santos Moreira
<i>Tesoureiro</i> Dr. <sup>a</sup> Ana Santos Silva Herdade	<i>1.º Secretário Suplente</i> Dr. Miguel Frederico Leal Galvão	<b>Comissão de Delegados / Committee of Delegates</b>
<i>Secretários-Adjuntos</i> Prof. <sup>a</sup> Doutora Alice Santos Silva Dr. Jorge Lima Dr. Luís Sargento	<i>2.º Secretário Suplente</i> Dr. Paulo Ferreira da Silva	<i>Delegado da Região Norte</i> – Dr. Manuel Campos <i>Delegado da Região Centro</i> – Dr. João Morais <i>Delegado da Região Sul e Regiões Autónomas</i> – Dr. Mário Marques

## MEMBROS CONSULTIVOS, HONORÁRIOS E CORRESPONDENTES / / CONSULTIVE, HONORARY AND CORRESPONDENT MEMBERSHIP

### Conselho Científico / / Scientific Council

Axel Pries (Alemanha)  
David Lominadze (Estados Unidos)  
Friedrich Jung (Alemanha)  
Gregório Caimi (Itália)  
J. Braz Nogueira (Portugal)  
J. Fernandes e Fernandes (Portugal)  
Jean Frederic Brun (França)  
Jerard Nash (Reino Unido)  
João Morais (Portugal)  
José M. Ferro (Portugal)  
Nadia Antonova (Bulgária)

### Individualidades / / Distinguished Members

A. Diniz da Gama (Portugal)  
A. M. Ehrly (Alemanha)  
Carlos Ribeiro (Portugal)  
Fernando Lacerda Nobre (Portugal)  
Helbert J. Meiselman (EUA)  
Helena Saldanha Oliveira (Portugal)  
J. Esperança Pina (Portugal)  
J.M.G. Toscano Rico (Portugal)  
Jean François Stoltz (França)  
Joaquim Silva Carvalho (Portugal)  
John A. Dormandy (Grã-Bretanha)  
John Edward Tooke (Grã-Bretanha)

Luís Providência (Portugal)  
Luís Teixeira Diniz (Portugal)  
M. Freitas e Costa (Portugal)  
Manuel Carraqueta (Portugal)  
Mário Andreia (Portugal)  
Michel Boisseau (França)  
Políbio Serra e Silva (Portugal)  
Rafael Ferreira (Portugal)  
Ricardo Seabra Gomes (Portugal)  
Sandro Forconi (Itália)  
Yukihide Isogai (Japão)

## FILIAÇÃO INTERNACIONAL EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL HEMORHEOLOGY EUROPEAN SOCIETY FOR MICROCIRCULATION

**Referência da capa:** Vénula pós-capilar (diâmetro aproximado: 30 mm) de rede microvascular em mesentério de rato (*Rattus norvegicus*), observada por microscopia intravital de transluminação. No interior do vaso sanguíneo visualizam-se leucócitos a interagir com a parede vascular. Imagem obtida por Henrique Sobral do Rosário (Instituto de Biopatologia Química – Prof.<sup>a</sup> Doutora Carlota Saldanha, Faculdade de Medicina de Lisboa; Unidade de Biopatologia Vascular, Instituto de Medicina Molecular)

Esta publicação foi subsidiada por:

**FCI: Fundação para a Ciência e Tecnologia** (Ministério da Educação e Ciência – Portugal),  
ao abrigo do: **Apoio do Programa Operacional Ciência, Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III.**

**O Boletim (ISSN 2182-6005)** é publicado semestralmente pela Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. Isenta de registo no ICS nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho. **Depósito Legal** 30 525/89. **Tiragem** 100 exemplares **Distribuição** sócios, sociedades científicas afins, entidades oficiais e privadas de âmbito médico e áreas de educação da ciência. Todos os direitos estão reservados. **Preço de cada número avulso:** 5 €, a que acresce 2,5 € para portes de correio. **Editor, Proprietário, Administração e Secretariado:** Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, a/c Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. **Endereço do Secretariado:** Apartado 4098, 1501-001 Lisboa, Portugal. **Telefone** 217 985 136; **Fax:** 217 999 447 **Execução Gráfica:** Publicações Ciência e Vida, Lda. **Telef.:** 214 787 850; **Fax:** 214 020 750. **E-mail:** pub@cienciaevida.pt

## MONÓXIDO DE NITROGÉNIO ERITROCITÁRIO

O ser humano tem monóxido de nitrogénio? Onde? Como é produzido? Para quê? Como é regulada a sua concentração? Pode ser utilizado como agente terapêutico?

Até à década de 70, do século passado, o monóxido de nitrogénio (NO) era considerado pela comunidade científica como um dos componentes da poluição atmosférica. No entanto, numerosos estudos posteriores, alguns dos quais levaram a um prémio Nobel, demonstraram que o NO participa numa panóplia de eventos fisiológicos e fisiopatológicos.

O sangue é um fluido constituído por glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas, em suspensão no plasma onde se encontram lipoproteínas, proteínas e iões. O glóbulo vermelho ou eritrócito aparenta um disco bicôncavo, possui a particularidade de alterar a forma para a recuperar após atravessar capilares de diâmetro inferior ao seu. Esta habilidade é designada por deformabilidade eritrocitária que evita o “entupimento” do fluxo sanguíneo nos capilares, reduz a interação com as células endoteliais e consequentemente contribui para o estado anti-inflamatório. Nas vénulas pós-capilares, onde o fluxo sanguíneo é mais lento poderá ocorrer maior frequência para a agregação e desagregação dos glóbulos vermelhos. Durante os 120 dias de vida média do eritrócito, a manutenção das suas propriedades reológicas processa-se à custa do controlo das espécies reativas de oxigénio e de NO, do metabolismo anaeróbico, dos mecanismos de transporte e da viabilidade da membrana globular. Esta permite “sentir” as variações de pressão parcial de oxigénio dos tecidos, assegurando o fornecimento ou a captação de oxigénio e de NO. O eritrócito é um armazenador e ou dador de NO através das moléculas de hemoglobina nitrosilada, de nitroso hemoglobina e de nitroso glutatião. Este tripéptido pode na presença de hemoglobina desoxigenada originar metahemoglobina e NO. Em condições normais o NO produzido na célula endotelial difunde para a célula muscular e para o lúmen onde é captado pelo glóbulo vermelho alterando-lhe a deformabilidade.

Como funções principais do NO destacam-se a sua participação: (i) na vaso-regulação (vasodilatação versus vasoconstrição), no controlo da pressão arterial e do fluxo sanguíneo, e na regulação da coagulação sanguínea, (ii) no sistema nervoso, central e periférico, salienta-se a sua contribuição como neurotransmissor participando em processos como a memória e os mecanismos da dor; (iii) nas vias aéreas, comporta-se como broncodilatador e regulador da ventilação/perfusão, o que tem implicações em certas doenças como a asma, podendo ser quantificado no ar expirado.

Em determinadas situações, o NO pode existir em concentrações acima do normal, gerando em circulação sanguínea a formação de nitrosotiois e

contribui para estados de hipotensão, diminuta reatividade das células endoteliais às biomoléculas vaso constritoras gerando disfunção endotelial e produção de espécies reativas. Estudos “ex vivo” revelaram que nos indivíduos com hipertensão arterial, ou com hipercolesterolemia os eritrócitos apresentavam deformabilidade diminuída mas libertavam NO quando estimulados pela acetilcolina (ACh). Esta molécula com função de neurotransmissor foi no final da década de 90, identificada em circulação sanguínea e considerada como constituinte do sistema colinérgico não neuronal, sintetizada na célula endotelial e nos linfócitos. As interações entre a forma ativa do complexo ACh /acetilcolinesterase, a proteína Gi e a proteína banda 3 permitem no eritrócito o efluxo do NO. O grau de fosforilação da proteína banda 3 pode ser manipulado por proteínas do glóbulo vermelho com repercussão no efluxo do NO. Os complexos inativos ou menos ativos da AChE e alterações de conformação proteica conservam o NO dentro do eritrócito. O fibrinogénio constitui um marcador da inflamação e por ligação ao CD47 do glóbulo vermelho, modifica a libertação de NO pelo eritrócito. Dependente da sua concentração e do grau de fosforilação da proteína banda 3. A modulação das vias de sinalização do efluxo do NO eritrocitário pode constituir um alvo terapêutico para as doenças inflamatórias.

*Carlota Saldanha*  
Presidente da SPHM

## REFERÊNCIAS

- Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84: 9265-9269.  
Scan J Clin Lab Inv 1981; 41: Suppl 156: 27-34.  
Clin Hemorheol 1987; 7: 71-91. *Physiol.* 2007; 22: 97-112.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H1577-H1584.  
Nature 1987; 327:524-526.  
Nature 1980; 288: 373-376.  
Eur Respir J 1993;6: 1368-1370  
Gen Pharmacol 1997;29:159-166.  
Clin. Hemorheol. Microc 2007; 35: 341-347.  
Clin Hemorheol Microcirc 2008; 40:207-227.  
J Membr Biol 2009; 231:47-53  
Cell Biol Int 2009; 33, 268-275  
Clin Hemorheol Microc 2011; 49:407-416  
Life Sci. 2012; 91: 1017-22.  
J Clin Exp Ophthalmol 2013; 4:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570>  
Clin Hemorheol Microcirc 2013; 53: 39-44.  
Korea-Australia Rheology Journal, 2014; 26: 217-223  
Biosensors 2014, 4, 1-17  
Clinical & Experimental Pharmacology 2014; 4:3  
Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 591:55-62.  
J Membr Biol. 2015; 248:349-354

## “SCORE” DE RISCO TROMBÓTICO NA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO

Jorge Lima<sup>1</sup>, Augusta Borges<sup>2</sup>

### RESUMO

Sendo o tromboembolismo venoso (TEV) na gravidez a maior causa passível de prevenção de morbimortalidade materna, é compreensível que a trombopprofilaxia eficaz seja uma meta a atingir. É critério de qualidade de todos os serviços de saúde, a existência de protocolos de atuação de profilaxia do TEV, que devem estar sempre atualizados. Não existem muitos estudos randomizados sobre profilaxia do TEV na gravidez, sendo a maior parte das recomendações baseadas em estudos retrospectivos e na opinião de peritos. Apesar da inegável importância das recomendações para a boa prática médica, a avaliação de risco trombótico deve ser individualizada. Os autores apresentam um modelo de “score” de risco trombótico inserido num Boletim de Saúde da Grávida, que poderá ser adotado nos vários Serviços de Obstetrícia.

**Palavras-chave:** trombose, gravidez, morbimortalidade, prevenção

### INTRODUÇÃO

As adaptações da hemostase na gravidez, favorecem um ambiente pro-trombótico, desde o princípio da gravidez, mesmo na ausência de outros fatores de risco trombótico. O tromboembolismo venoso (TEV), que inclui a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar é um problema grave de saúde pública. Sendo o TEV uma das principais causas evitáveis de morte hospitalar, todas as mulheres devem ser submetidas a uma avaliação de risco trombótico no período pré-concepcional (quando possível), na gravidez (logo no primeiro trimestre e repetido sempre que necessário) e no puerpério (antes da alta). O objetivo deste trabalho foi rever, sistematizar e implementar estratégias de prevenção da trombose na gravidez, parto e puerpério, adaptadas à especificidade do local.

---

<sup>1</sup> Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Consulta de Patologia Tromboembólica e Autoimune, Hospital CUF Descobertas, Lisboa. E-mail: jorgeramoslima@sapo.pt

<sup>2</sup> Especialista em Medicina Interna, Maternidade Dr. Alfredo da Costa – CHLC, Lisboa. Consulta de Medicina em Obstetrícia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa. E-mail: augustaborges1@hotmail.com

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica de artigos de revisão, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, meta-análises, recomendações e orientações clínicas nas bases de dados Cochrane Library, Medline/Pubmed e UpToDate, de 2009 a Junho de 2015, em inglês, utilizando as palavras-chave (termos MeSH database): “venous thromboembolism”, “risk assessment”, “prophylaxis”, “deep vein thrombosis” e “pulmonar embolism”. Os autores apresentam um score de risco trombótico integrado no Boletim de Saúde da Grávida, de fácil aplicação, que permita a implementação precoce de medidas de prevenção do TEV. Esta medida, dada a relevância clínica do TEV, vai permitir que os profissionais de saúde fiquem mais familiarizados com a estratificação do risco trombótico na mulher, conduzindo a um adequado aconselhamento e prevenção tromboembólica.

## **TROMBOEMBOLISMO VENOSO NA GRAVIDEZ, PARTO E PUERPÉRIO**

Os fatores de risco de TEV<sup>1</sup> na gravidez são: idade superior a 35 anos, obesidade, cesariana (especialmente de emergência), diagnóstico de trombofilia e história familiar ou pessoal sugestiva de trombofilia. Fatores de risco adicional incluem entre outros, varizes dos membros inferiores, imobilidade, paraplegia, desidratação, situações inflamatórias e infecciosas, tais como a doença inflamatória do intestino e a infeção do trato urinário, pré-eclâmpsia, quadros hemorrágicos graves como o descolamento prematuro de placenta normalmente inserida e problemas médicos concomitantes com alguma gravidade, como a síndrome nefrótica. A hiperemese gravídica, por condicionar desidratação e imobilidade representa também um risco significativo de TEV. As viagens de longa distância (duração superior 4 horas) constituem também um fator de risco importante.

## **AValiação DO RISCO TROMBOEMBÓLICO NA GRAVIDEZ, PARTO E PUERPÉRIO**

É critério de qualidade de todos os serviços de saúde, a existência de protocolos de atuação de profilaxia do TEV, que devem estar sempre atualizados. Não existem muitos estudos randomizados sobre profilaxia do TEV na gravidez, sendo a maior parte das recomendações baseadas em estudos retrospectivos e na opinião de peritos. É importante explicar à grávida as razões para as recomendações propostas para o seu caso específico e os benefícios-riscos maternos e fetais da anticoagulação.

Todas as mulheres devem ser submetidas a uma avaliação dos fatores de risco trombótico, de forma a estabelecer quais as que necessitam de trom-

**Quadro 1.** Score de Avaliação de Risco de Tromboembolismo Venoso

	Score	Presença
<b>Antecedentes Pessoais de TEV</b>		
TEV relacionado com a gravidez	6	<input type="checkbox"/>
TEV relacionado com o uso de estrogénios	6	<input type="checkbox"/>
Trombose venosa cerebral	6	<input type="checkbox"/>
TEV recorrente	6	<input type="checkbox"/>
TEV sem fator de risco identificado	3	<input type="checkbox"/>
TEV com fator de risco transitório e identificado	2	<input type="checkbox"/>
Antecedentes Familiares de TEV	2	<input type="checkbox"/>
<b>Trombofilias hereditárias e adquirida</b>		
Défice de antitrombina ou homozigotia para o FVL ou para a PT G20210A ou dupla heterozigotia para o FVL e PT G20210A		
Com antecedentes de TEV	6	<input type="checkbox"/>
Sem antecedentes de TEV	3	<input type="checkbox"/>
Défice de proteína C ou défice de proteína S ou heterozigotia para o FVL ou para a PT G20210A		
Com antecedentes de TEV	3	<input type="checkbox"/>
Sem antecedentes de TEV	2	<input type="checkbox"/>
Síndrome de anticorpos antifosfolípidos	6	<input type="checkbox"/>
Persistência de anticoagulante lúpico, anticardiolipina ou b2GP1	3	<input type="checkbox"/>
<b>Fatores de risco relacionados com a gravidez atual</b>		
Idade ≥ 35 anos	1	<input type="checkbox"/>
Paridade ≥ 3	1	<input type="checkbox"/>
Índice de massa corporal: peso Kg/ (altura m) <sup>2</sup> ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>	1	<input type="checkbox"/>
Tabagismo (≥10 cigarros/dia)	1	<input type="checkbox"/>
Veias varicosas exuberantes	1	<input type="checkbox"/>
Imobilização ou repouso no leito (≥ 3 dias)	2	<input type="checkbox"/>
Comorbilidades (doença cardíaca, pulmonar, lúpus, neoplasia, doenças inflamatórias do intestino, síndrome nefrótico, drepanocitose, outras)	1	<input type="checkbox"/>
Infeção sistémica	2	<input type="checkbox"/>
Hiperemese com desidratação	1	<input type="checkbox"/>
Síndrome de hiperestimulação ovárica	1	<input type="checkbox"/>
Gravidez com recurso a indutores de ovulação	1	<input type="checkbox"/>
Viagens de longa duração (≥4 horas)	1	<input type="checkbox"/>
Parto por cesariana	1	<input type="checkbox"/>
Intervenção cirúrgica na gravidez ou puerpério	2	<input type="checkbox"/>
Pré-eclâmpsia	1	<input type="checkbox"/>
Hemorragia pós parto e/ou necessidade transfusional	1	<input type="checkbox"/>
Gravidez múltipla	1	<input type="checkbox"/>
<b>TOTAL</b>		
Cálculo do Score	1.ª Consulta	Intercorrência médica, cirúrgica ou obstétrica
Pontuação Total		À data da alta / pós parto
Trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular		
Pontuação Total		
<3 não é necessária		
3-5 apenas no 3.º trimestre e/ou puerpério		
≥6 Iniciar imediatamente		

Quadro 2. Doses das heparina de baixo peso molecular (gravidez e pós parto)

	Peso em Kg	Enoxaparina	Tinzaparina	Dalteparina
<b>Profilática</b>	<50	20 mg/dia	3500 UI/dia	2500 UI/dia
	50-90	40 mg/dia	4500 UI/dia	5000 UI/dia
	91-130	60 mg/dia*	7000 UI/dia	7500 UI/dia
	131-170	80 mg/dia*	9000 UI/dia	10 000 UI/dia
	>170	0.6mg/Kg/dia*	75UI/Kg/dia	75UI/Kg/dia
<b>Profilática alta</b>	50-90	40 mg 12/12h	4500 UI 12/12h	5000 UI 12/12h
<b>Terapêutica</b>		1 mg/Kg 12/12h gravidez 1,5 mg/Kg/dia pós parto	175 UI Kg/dia	200 UI Kg/dia

\* pode ser fracionada em duas doses

bopprofilaxia (Quadros 1 e 2).<sup>2-7</sup> Essa avaliação deverá ser efetuada no período pré-concepcional ou no início da gravidez. A avaliação do risco deve ser individualizada, sempre repetida e continuada no internamento hospitalar e sempre que surjam outros problemas na gravidez. Apesar da inegável importância das recomendações para a boa prática médica, a realidade é bem diferente.

Em obstetria existem medidas gerais de prevenção do TEV que devem ser sempre cumpridas, nomeadamente: minimizar a imobilização na gravidez, parto e puerpério, limitar o internamento pré-parto ao clinicamente indicado, na cesariana programada restringir o internamento na véspera apenas a grávidas a operar no período da manhã ou que vivam longe do hospital, elevação dos membros inferiores sempre que possível, mobilização ativa e deambulação pós-operatórias precoces, hidratação adequada e alta hospitalar logo que clinicamente possível. Apesar da maior parte das recomendações resultarem da extrapolação a partir de estudos na população não obstétrica, o uso de meias elásticas de compressão tem efeitos benéficos no retorno venoso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gravidez e o puerpério são por si só fatores de risco bem definidos para a ocorrência de trombose venosa profunda e de embolia pulmonar. A avaliação do risco trombótico deve ser precoce, idealmente no período pré-concepcional, de forma a instituir a profilaxia o mais cedo possível na gravidez. Apesar da existência de recomendações internacionais, a avaliação deve ser individualizada e estratificada de acordo com os fatores de risco presentes no momento. Enquanto aguardamos mais estudos e investigação nesta área a nossa conduta deve assentar no bom senso clínico e na experiência dos especialistas.

## REFERÊNCIAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing The Risk Of Thrombosis And Embolism During Pregnancy And The Puerperium Green-Top Guideline No. 37. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009:1-35.
2. European Society of Gynecology Association for European Paediatric, Cardiology German Society for Gender. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-736S.
4. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no 610: chronic antithrombotic therapy and gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2014;124:856-62.
5. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-53.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015:1-40.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.

## LINKS BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Mozos I<sup>1</sup>, Marginean O<sup>2</sup>

### Abstract

The aim of the present paper was to review the most important mechanisms explaining the possible association of vitamin D deficiency and cardiovascular diseases, focusing on recent experimental and clinical data. Low vitamin D levels favor atherosclerosis enabling vascular inflammation, endothelial dysfunction, formation of foam cells, and proliferation of smooth muscle cells. The antihypertensive properties of vitamin D include suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system, renoprotective effects, direct effects on endothelial cells and calcium metabolism, inhibition of growth of vascular smooth muscle cells, prevention of secondary hyperparathyroidism, and beneficial effects on cardiovascular risk factors. Vitamin D is also involved in glycemic control, lipid metabolism, insulin secretion, and sensitivity, explaining the association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. Vitamin D deficit was associated in some studies with the number of affected coronary arteries, postinfarction complications, inflammatory cytokines and cardiac remodeling in patients with myocardial infarction, direct electromechanical effects and inflammation in atrial fibrillation, and neuroprotective effects in stroke. In peripheral arterial disease, vitamin D status was related to the decline of the functional performance, severity, atherosclerosis and inflammatory markers, arterial stiffness, vascular calcifications, and arterial aging. Vitamin D supplementation should further consider additional factors, such as phosphates, parathormone, renin, and fibroblast growth factor 23 levels. [*Biomed Res Int.* 2015;2015:109275. Epub 2015 Apr 27]. PMID:26000280

---

<sup>1</sup> Department of Functional Sciences, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, 300173 Timisoara, Romania

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, 300173 Timisoara, Romania

## IATROGENIC HYPERVISCOSITY AND THROMBOSIS

Baskurt OK<sup>1</sup>, Meiselman HJ

### Abstract

It is well known that hemostatic-thrombotic mechanisms are influenced by hemodynamic factors, such as shear forces affecting platelets or red blood cell aggregation, in turn affecting flow in stenotic regions. Endothelial cell function is also significantly influenced by shear forces acting on the vessel wall. Further, the distribution of shear forces in the vasculature is complex and closely associated with factors determining the flow properties of blood. Therefore, there is a link among alterations in the rheological properties of blood and its elements and the risk for thrombosis, with this linkage confirmed by numerous clinical studies. After discussing relevant rheological and hemodynamic concepts, this review focuses on selected drug-induced conditions that are known to be associated with both hyperviscosity conditions and increased thrombotic risk: oral contraceptives, diuretics, intravenous immunoglobulin, erythropoiesis-stimulating agents, chemotherapy, and radio-contrast media. Alterations of relationships between blood rheology and thrombotic risk related to artificial circulatory environments and physical exercise are also briefly discussed. [*Semin Thromb Hemost.* 2012 Nov;38(8):854-64. doi: 10.1055/s-0032-1325616. Epub 2012 Aug 22]. PMID: 22915493

---

<sup>1</sup> Koc University School of Medicine, Sariyer, Istanbul, Turkey.(falecido)

## ENDOTHELIAL FUNCTION TESTING AND CARDIOVASCULAR DISEASE: FOCUS ON PERIPHERAL ARTERIAL TONOMETRY

Bruno RM<sup>1</sup>, Gori T<sup>2</sup>, Ghiadoni LM<sup>3</sup>

### Abstract

During recent decades, a number of methods have been developed to assess endothelial function, contributing to a better understanding of the pathophysiology of cardiovascular disease. Recently, the advent of non-invasive, reproducible techniques for assessment of endothelial function has opened novel possibilities of application in the clinical setting. Peripheral arterial tonometry is a relatively novel, user-friendly technique measuring finger pulse volume amplitude changes induced by reactive hyperemia following 5 minutes of ischemia in the upper limb. Current evidence indicates that this technique has the potential to significantly impact the field of cardiovascular research and prevention of cardiovascular disease. However, a number of methodological, pathophysiological, and clinical aspects still need to be clarified before widespread application of this promising technique. This review focuses on the current knowledge and future perspectives of peripheral arterial tonometry, in comparison with the most widely used non-invasive technique, i.e., flow-mediated dilation. [*Vasc Health Risk Manag.* 2014 Sep 26;10:577-84. doi: 10.2147/VHRM.S44471. eCollection 2014]. PMID:253284

---

<sup>1</sup> Institute of Clinical Physiology CNR, Pisa, Italy. <sup>2</sup> Department of Medicine II, University

<sup>2</sup> Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany

<sup>3</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy



**The Joint  
28th European Society for Microcirculation (ESM)  
8th European Vascular Biology Organisation (EVBO)  
Meeting**

**June 3-6, 2015  
Polo Carmignani  
PISA, ITALY**



■ Carlota Saldanha e Gregorio Caimi organizaram 3.º Simpósio “**Hemorheology and microcirculation: the main mechanisms of interaction**” que ocorreu no Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) and European vascular Biology Organization (EVBO). A Fundação para a Ciência e Tecnologia financiou este evento.

■ Carlota Saldanha além de moderadora apresentou o trabalho intitulado “**Hemorheological and Biochemical Parameters in Amyotrophic Lateral Sclerosis**” em co-autoria de Susana Pinto<sup>2</sup>, Ana Catarina Pronto-Laborinho<sup>2</sup>, Maria do Amparo Barros<sup>2</sup>, Teresa Freitas<sup>1</sup>, Mamede de Carvalho<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Bioquímica, Instituto de Medicina Molecular Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

<sup>2</sup>Instituto de Fisiologia, Instituto de Medicina Molecular Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

<sup>3</sup>Departamento de Neurociências. Hospital de Santa Maria. Lisbon. Portugal

### Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, fatal disorder caused by dysfunction and degeneration of motor neurons. It is the third most common neurodegenerative disease, with a prevalence of 6-8/100 000. The diagnosis relies on clinical observation and neurophysiological studies; no molecular biomarker is currently available. Classical papers have described increased plasma content of acetylcholinesterase released by motor-endplates, but no recent results have been published.

**Aims** – We aimed to compare the hemorheological and biochemical profile in patients with ALS with a healthy control group.

**Methods** – Thirty nine patients and nineteen healthy controls were included in the study, their blood samples were taken after formal consent. Biochemical and hemorheological variables were analyzed, including, nitric oxide (NO) efflux from erythrocyte and its nitrosoglutatione (GSNO), nitrite and nitrate content, erythrocyte acetylcholinesterase (AChE), erythrocyte aggregation, and erythrocyte deformability

**Results** – Significantly higher levels of erythrocyte AChE and lower levels of GSNO, nitrites and nitrates were observed in ALS patients when compared with the control group. No significant differences were obtained in nitric oxide efflux from erythrocyte or in its aggregation, while higher value of erythrocyte deformability was verified.

**Conclusions** – The results of the present study indicate that erythrocyte may contribute to control de NO bioavailability at microcirculatory level presenting favourable deformability in a dysfunctional endothelium associated with the disease. Erythrocyte acetylcholinesterase should be further explored as a potential biomarker for ALS.

---

■ No programa “Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) and European vascular Biology Organization (EVBO)” houve sessões de apresentações orais

Carlota Saldanha apresentou “Hemorheological and Sublingual Microcirculation Profiles in Patients with Sepsis tendo como co-autores Ekaterina Potapova<sup>1</sup>, Inês Oliveira<sup>1</sup>, Patricia Napoleão<sup>1</sup>, Antonio Messias<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Molecular Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa Portugal.

<sup>2</sup> Intensive Care Department, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

A Fundação para a Ciência e Tecnologia patrocinou parte da participação de Carlota Saldanha

### **Abstract**

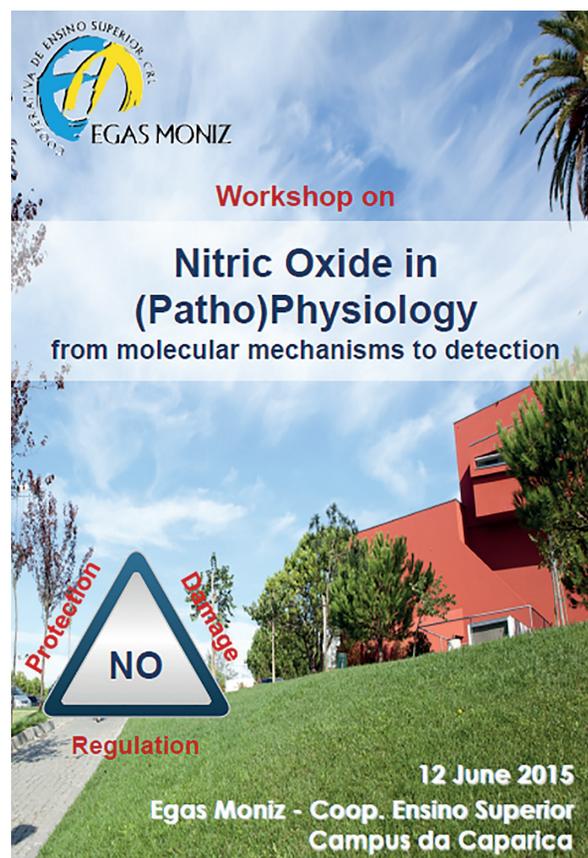
In sepsis inducible nitric oxide synthase is over expressed in dysfunctional endothelial cells originating microcirculatory elevation of nitric oxide (NO) concentrations. Dysfunctional blood cell and endothelial cells underlie in sepsis impair microcirculation of oxygen delivery to tissues. Sidestream Dark Field (SDF) imaging's of the sublingual microcirculation brought microvascular imaging's and hemodynamic data to the bedside.

**Aims** – We aimed to study the hemorheological and sublingual microcirculation longitudinal profiles in patients with sepsis.

**Methods** – Fourteen septic patients were monitored during Intensive Care Unit (ICU) stay. Blood samples were taken at ICU admission, 24 and 72 hours later, and at ICU discharge for hemorheological parameters (erythrocyte deformability (ED) and aggregation) and NO efflux from erythrocyte determinations. SDF evaluation was also performed.

**Results** – Four patients died while being treated at the UCI. Higher levels of ED were observed in 0.6 Pa in patients that were dead from 24 hours. Dead patients at 24 hours present higher levels of NO efflux from erythrocytes than survivors. The microvascular flow index is lower in the dead septic patients with major heterogeneity index than those values obtained in survivors.

**Conclusions** – The results highlight that microvascular flow index, the ED and the bioavailability in NO are good biomarkers and potential therapeutically targets for increase the survivor rate in ICU.



### Program

- 09:15-10:00 New concepts in nitric oxide formation and function  
Alan Schechter | NIH
- 10:00-10:30 Neurovascular coupling: the role of neuronal-derived nitric oxide and nitrite  
João Laranjinha | FFUC | CNC
- 10:30-11:00 Human erythrocyte nitric oxide in healthy and disease  
Carlota Saldanha | IMM| FMUL
- Coffee break*
- 11:15-11:45 Nitric oxide and neurogenesis: identification of S-nitrosation targets  
Inês Araújo | UA1g
- 11:45-12:15 Is inflammation in the genesis of dysmetabolism?  
Paula Macedo | FCM-UNL |CEDOC
- 12:15-13:00 Control of disease tolerance to malaria by nitric oxide and carbon monoxide  
Susana Ramos | IGC
- 13:00-13:30 To be announced  
Carmen Brás Silva | FMUP

### CONVITE

A Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) aceita para publicação no seu BOLETIM artigos de curta extensão. O Boletim é editado duas vezes por ano em formato electrónico (www.hemorreologia.com).

### INSTRUÇÕES

1. Todos os textos enviados para publicação estão sujeitos a apreciação editorial e aprovação. A decisão é baseada no mérito científico e cultural dos trabalhos.
2. São aceites somente os trabalhos preparados em versão *PDF* ou *Microsoft Word*.
3. Os textos devem ser redigidos em Português ou Inglês.
4. Os manuscritos com o pedido de publicação devem ser enviados por *e-mail* ao Editor (carlotasaldanha@fm.ul.pt).
  - Comunicações Originais (artigos curtos) – Os textos serão considerado para publicação rápida, com a seguinte estrutura: Sumário (50-70 palavras), Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O(s) autor(es) são estimulados a englobar em conjunto os resultados, discussão e conclusões.  
(Extensão máxima do texto: 5 a 6 páginas a um espaço (letra de corpo 11), incluindo figuras tabelas e quadros (e respectivas legendas), agradecimentos e até 30 referências bibliográficas).
  - Artigos de Revisão – O BOLETIM terá a maior satisfação em acolher curtas revisões sobre assuntos de particular interesse, no âmbito da Hemorreologia, Microcirculação ou assuntos de âmbito médico ou de outras áreas científicas afins, que sejam submetidos diretamente para publicação ou mediante convite especial do Editor.  
(Extensão máxima do texto: 8 a 10 páginas (letra de corpo 11) incluindo figuras, tabelas, quadros, fotos (e respectivas legendas), agradecimentos e até 60 referências bibliográficas).

### INVITATION

The Portuguese Society on Hemorrheology and Microcirculation (Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, SPHM) is pleased to welcome short papers for publication in its BOLETIM. This online publication (www.hemorreologia.com), is distributed two times a year.

### INSTRUCTIONS

1. All submitted manuscripts are subjected to editorial review and approval. The decision to publish is dependent on the scientific and cultural merit of the papers.
2. Only contributions prepared and submitted as *PDF* or *Microsoft Word* will be accepted.
3. Texts must be written in Portuguese or in English.
4. All scientific contributions, including manuscript submission and further correspondence should be addressed by *email* to the Editor (carlotasaldanha@fm.ul.pt)
  - Original Communications – Manuscripts may be considered for rapid processing as short communications. All manuscripts should be arranged in the following sections: Abstract (50-70 words), Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. The author(s) may combine some of the sections normally included in a full paper, namely the results, discussion and conclusions.  
(Maximum communication length – 5-6 single spaced typed pages, including figures, tables, legends, acknowledgments and up to 30 references).
  - Short Reviews – The BOLETIM will publish reviews on subjects of particular interest in its field, either following a special invitation or a submission by the author, and in the latter case only after approval by an Editorial Board member. Further information can be obtained from the editor.  
(Maximum review length – 8-10 full pages, including figures, tables, photos, legends, acknowledgments and up to 60 references)





**CIÊNCIA&VIDA**  
P U B L I C A Ç Õ E S

**29 ANOS**

**A PUBLICAR O QUE A CIÊNCIA NOS DITA**

Centro Empresarial de Famões, Fracção BO 1685 - 253 Famões  
Tel. 21 478 78 50 Fax 21 478 78 59 E-mail: [pubcienciaevida@sapo.pt](mailto:pubcienciaevida@sapo.pt)