

Variações do Fibrinogénio e de Outros Parâmetros Hemorreológicos na Hipertensão Arterial Essencial

J. Braz Nogueira*, Carlota Saldanha**

C. Moreira***, J. Martins e Silva****, J. Nogueira da Costa*****

Introdução e Objectivos

A complexidade das inter-relações entre hipertensão arterial (HTA) essencial e alterações hemorreológicas é um dado adquirido. Está também perfeitamente demonstrado que o fibrinogénio (Fb) é um importante factor de risco cardiovascular. São contudo contraditórios os resultados dos estudos que têm avaliado as relações entre Fb e valores tensionais ou alterações estruturais cardíacas.

Com o objectivo de avaliar as alterações hemorreológicas, em particular do Fb, presentes na HTA em diferentes fases evolutivas, e suas correlações com alterações estruturais cardíacas evidenciadas por ecocardiografia, foram estudados 2 grupos de hipertensos (HT) moderados-graves.

Desenvolvimento específico

1. Foram estudados 45 HT, 31 medicados e 14 sem medicação. Da comparação com um grupo-controlo (C,n=20) os HT medicados apresentaram elevações significativas do índice de filtrabilidade (IF-20,35±12,28) e da viscosidade plasmática (VP-1,24±0,09). O Fb plasmático, (479±119) se bem que mais elevado, não se distinguiu significativamente do C(444±126). Houve uma correlação positiva significativa entre os níveis de Fb e a VP(p<0,001). Nos HT não medicados apenas a VP estava significativamente elevada (1,23±0,07) havendo correlações positivas entre a pressão sistólica e a VP (p<0,01) e o Fb (p<0,001) e entre este e a VP (p<0,01).

Em 8 HT com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) por Eco verificaram-se os valores mais elevados de IF e de Fb.

2. Foi estudado um grupo de 9 HT em plena fase acelerada. Foram reavaliados 8-10 e 30 dias após a primeira observação. Verificou-se aumento dos níveis do hematócrito (Ht-46±6%) e VP (1,47±0,14). Houve uma tendência para aumentos do Fb (589±227) e IF (42,57±40,75). A agregação eritrocitária também estava elevada (22,20±7,11). Não foram encontradas correlações entre os vários parâmetros hemorreológicos e Eco. Ao longo do período de observação houve melhoria de alguns parâmetros hemorreológicos como a VP, Ht, Fb e IF, tendo contudo havido aumento da agregação eritrocitária.

Conclusões

Neste estudo foram evidenciadas várias alterações hemorreológicas tanto na hipertensão arterial grave em fase estabilizada como na hipertensão em fase acelerada. Embora fossem encontradas elevações do Fb estas nunca atingiram significado estatístico. Também não houve correlações entre o Fb e os valores tensionais ou a HVE. Sobressai, contudo, a correlação entre a VP e os níveis de Fb nos hipertensos em fase estabilizada, e a melhoria verificada, com o controlo da hipertensão acelerada, em alguns parâmetros hemorreológicos.

* Professor Auxiliar (com Agregação) da FML - Chefe de Serviço de Medicina Interna do HSM

** Professora Associada - Instituto de Bioquímica da FML

*** Assistente Convidado de Química Fisiológica da FML - Assistente Eventual de Medicina Interna do HSM

**** Professor Catedrático de Bioquímica da FML

***** Professor Catedrático da FM - Director do Serviço de Medicina 1 do HSM

Variações do Fibrinogénio e de Outros Parâmetros Hemorreológicos na Hipertensão Arterial Essencial

Introdução

A complexidade das interrelações entre hipertensão arterial essencial e alterações hemorreológicas é um dado adquirido. São múltiplas as alterações descritas em vários parâmetros reológicos na hipertensão arterial (HTA) e mais recentemente tem-se tentado relacionar estas alterações com as complicações cardiovasculares que podem surgir na evolução da hipertensão. Contudo, persistem dúvidas quanto a serem causa ou consequência da elevação tensional ou do mecanismo que condicione essa elevação.

Estão descritas elevações do hematócrito, da viscosidade plasmática, do fibrinogénio, da viscosidade sanguínea total, da agregação eritrocitária e diminuição da deformabilidade dos eróctitos na HTA (1-5).

Está também perfeitamente demonstrado que o fibrinogénio é um importante factor de risco cardiovascular correlacionando-se igualmente com outros factores de risco (6,7).

Na HTA estabelecida, a principal alteração hemodinâmica é a elevação da resistência vascular periférica e sabe-se a importância que a viscosidade sanguínea tem nesta alteração, sendo o fibrinogénio um dos seus determinantes "major" (1).

No entanto, mesmo em hipertensos marginais, classicamente descritos como tendo um débito cardíaco elevado e resistências periféricas normais, ou anormalmente normais, Letcher e colab. (8) descreveram correlações entre as ligeiras

elevações tensionais e a viscosidade sanguínea total, referindo este aumento de viscosidade como consequência de uma elevação do hematócrito, da viscosidade plasmática e da agregação eritrocitária, sendo estas duas últimas, por sua vez, dependentes da elevação do fibrinogénio.

Por outro lado, foram também descritas interrelações entre as alterações reológicas e as alterações neuro-humorais ou metabólicas presentes na HTA (actividade da renina-plasmática) (9) actividade simpática (10) resistência à insulina (11), excreção urinária de sódio (9).

Têm sido descritas alterações enzimáticas, do transporte iónico e da composição da membrana do glóbulo vermelho que se pretende fisiopatologicamente relacionadas com as alterações hemorreológicas e/ou com a hipertensão essencial (12-15). Contudo, continua a ser muito difícil afirmar se tais alterações serão primárias ou secundárias à elevação tensional.

Foram também descritas correlações entre o grau das alterações hemorreológicas e a gravidade das alterações vasculares retineanas (5), a diminuição da reserva coronária (16) e a hipertrofia ventricular esquerda (17,18) na HTA essencial.

Por exemplo Devereux (17) e colab. verificaram existir uma correlação altamente significativa entre massa ventricular esquerda determinada por ecocardiografia e viscosidade sanguínea total, enquanto só encontraram correlações ligeiras entre aquela e os valores tensionais.

Alterações semelhantes foram também

descritas por Zannad e colab. (18) que encontraram correlações positivas entre a agregação eritrocitária e os valores tensionais e entre o índice de massa e a viscosidade sanguínea, o fibrinogénio plasmático ou o índice de agregação eritrocitária, o que, segundo estes autores, sugeriria o seu papel na patogénese da hipertensão essencial e da hipertrofia ventricular esquerda.

Recentemente, em estudo publicado em 1993, Linde e colab. (19) confirmaram em 19 hipertensos essenciais não medicados, a existência de elevações da viscosidade sanguínea total e plasmática, do fibrinogénio, do hematócrito e da agregação eritrocitária e diminuição da deformabilidade eritrocitária. As correlações positivas entre a viscosidade sanguínea e a resistência periférica que encontraram apontam para a influência daquela na elevação tensional embora não pudessem excluir o contrário.

Razavian e colab. (20), utilizando uma técnica laser, e comparando 21 hipertensos com 17 normotensos encontraram naqueles um aumento da agregação eritrocitária e da tensão de cisalhamento de desagregação mesmo quando corrigiram as determinações para um hematócrito de 40%. O aumento da agregação estava associada a uma elevação de fibrinogénio e da concentração das proteínas plasmáticas.

Experiência própria

Com o objectivo de avaliar as alterações hemorreológicas, em particular do fibrinogénio, presentes na hipertensão arterial grave (em diferentes fases evolutivas) e suas correlações com alterações estruturais e/ou funcionais cardíacas evidenciadas por ecografia,

fomos estudar 2 grupos de hipertensos essenciais: um constituído por 45 hipertensos moderados e graves seguidos há vários anos, que se encontravam numa fase estabilizada da hipertensão (3), e um outro grupo, por 9 hipertensos em plena fase acelerada (21).

1) Do 1º grupo de 45 hipertensos 31 estavam medicados e 14 não tomavam qualquer medicação sendo a idade semelhante (48 ± 8 e 49 ± 6 anos, respectivamente).

Foram estudados os seguintes parâmetros hemorreológicos e bioquímicos (3):

- *Hemoglobina e hematócrito*: determinação em duplicado por métodos convencionais da rotina hematológica.

- *Filtrabilidade eritrocitária*: determinada em quadruplicado com o equipamento de filtração descrito por Reid, Barnes e Dormandy, usando suspensão de eritrócitos a 8% (em solução-tampão isotónica contendo 0,05% de albumina), de acordo com o método de Weil e Marcel.

Foi corrigida para o hematócrito.

- *Viscosidade plasmática*: determinada em duplicado, a 37 graus C, utilizando o método de Leonard.

- *Fibrinogénio*: determinado por imunodifusão radial usando placas Nor-Partigen (Behring).

- *2,3 difosfoglicerato eritrocitário (2,3 DPG)*: medido de extractos preparados com ácido tricloroacético imediatamente após a colheita e utilizando o método de Rose e Liebowitz.

- *Actividade da acetilcolinesterase eritrocitária (AChE)*: determinada com o método de Kaplan e colab.

- *Actividade da ATPase Na+, K+dependente*: avaliada de acordo com o método descrito por Tausshy.

- *Microviscosidade de membrana*:

Quadro I

Valores médios dos parâmetros hemorreológicos e bioquímicos nos 2 grupos de hipertensos e grupo -controlo de normotensos.			
	Grupo A n=8	Grupo B n=22	Controlos n=25
Hemoglobina	13,80±1,84	13,53±2,32	13,92±1,48
Hematócrito	44,00±5,68	43,95±3,66	44,36±4,23
Índice filtração	27,48±20,05	17,45±7,86	13,69±2,71
Viscosidade plasmática	1,23±0,10	1,24±0,09	1,19±0,04
Fibrinogénio	514,75±144,90	465,41±106,37	444,38±126,01
AChE	291,00±18,53	294,07±63,09	315,56±59,88
2-3DPG	15,71±1,25	14,05±1,88	15,64±5,05
Na-K-ATPase	0,12±0,05	0,14±0,07	0,18±0,16
Microviscosidade membrana	0,31±0,01	0,31±0,03	0,31±0,01

calculada através da determinação do grau de polarização de fluorescência da sonda 1,6 difenil - 1,3,5 - hexatrieno (DPH), após inserção da zona hidrofóbica de preparações de membranas eritrocitárias (1,2 mg/ml), segundo o método de Schiliro.

Relativamente a um grupo de controlo de 25 normotensos (idade 44±7 anos) encontramos elevações significativas da viscosidade plasmática tanto nos hipertensos medicados (1,24±0,09, p<0,03) como nos não medicados (1,23±0,07, p<0,02), que não se distinguem entre si. O

índice de filtrabilidade eritrocitária estava significativamente elevado nos hipertensos tratados (20,34±12,8) sendo o seu valor nos não tratados (12,92±1,69) semelhante ao dos controlos (13,69±2,70). O fibrinogénio, se bem que mais elevado nos hipertensos medicados (479±119), não se distinguia do do grupo controlo (444±126).

Evidenciaram-se correlações positivas significativas entre a pressão arterial sistólica e a viscosidade plasmática (r=0,75, p<0,01) e entre aquela e o fibrinogénio (r=0,83 p<0,001) mas apenas no grupo de hipertensos não medicados. Tanto nos

hipertensos não medicados como nos medicados houve correlações positivas significativas entre a viscosidade plasmática e o fibrinogénio (respectivamente $r=0,76$, $p<0,01$ e $r=0,67$, $p<0,001$).

Seguidamente, de um subgrupo de 9 hipertensos que tinham estado anteriormente em fase acelerada e/ou tinham tido valores de pressão diastólica ≥ 150 mm Hg, seleccionamos 8 (A) que apresentavam hipertrofia ventricular esquerda ecocardiográfica, e comparámo-los com o grupo controlo e com o grupo restante de hipertensos medicados (B).

Relativamente aos parâmetros hemorreológicos atrás referidos, verificamos que este grupo apresentava os valores mais elevados de índice de filtrabilidade e de fibrinogénio plasmático (quadro I).

Das várias correlações estudadas neste subgrupo verificou-se que também existia uma correlação positiva entre viscosidade plasmática e fibrinogénio ($r=0,76$, $p<0,05$).

2) Foi depois estudado o grupo de hipertensos em plena fase acelerada do qual se excluíram 2 doentes que apresentavam diabetes insulínica independente e talassemia "minor".

Foram estudados os seguintes parâmetros hemorreológicos e bioquímicos (21):

- *Hemoglobina e hematócrito*: determinados em duplicado por métodos convencionais de rotina hematológica.

- *Filtrabilidade eritrocitária*: determinada em quadruplicado, utilizando filtrómetro Myrenne MF4 e filtros nucleopore de 5μ de diâmetro, segundo a metodologia de Teitel e Mussler.

- *Viscosidade plasmática*: determinada a 37 graus C em duplicado com equipamento e segundo a técnica de Harkness.

- *Fibrinogénio*: determinado por imunodifusão radial usando placas Nor-

Partigen (Behring).

- *Actividade da acetilcolinesterase eritrocitária (AChE)*: determinada pelo método de Kaplan e colab.

- *Actividade da butirilcolinesterase plasmática (BChE)*: calculada pela técnica de Kutty.

- *Índice de fluidez sanguínea*: calculado de acordo com Ernst e colab. segundo a fórmula:

$$I.F.S. = \frac{MPV \cdot PV_i}{\acute{o}PV} + \frac{MEFI \cdot EFL_i}{\acute{o}EFI} + \frac{MHT \cdot Ht_i}{\acute{o}Ht} + \frac{MEA \cdot EA_i}{\acute{o}EA}$$

em que PV é a viscosidade plasmática; EFI é o índice de filtrabilidade eritrocitária; Ht é o hematócrito e EA é a agregação eritrocitária; i referencia os parâmetros da população com patologia; M e ó indicam a média e desvio padrão, respectivamente, dos valores dos parâmetros hemorreológicos da população controlo.

- *Microviscosidade de membrana*: calculada por determinação do grau de polarização de fluorescência, segundo o método de Schiliro.

Os resultados obtidos relativamente aos vários parâmetros hemorreológicos não coincidem forçosamente com a fase clínica mais aguda que a pode preceder em horas ou dias. Dada a gravidade desta fase, todos os doentes estavam já medicados e com valores tensionais significativamente mais baixos que os de internamento. Foram reavaliados 8-10 dias e 30 dias após a 1ª observação.

Encontramos aumentos dos níveis do hematócrito ($46 \pm 6\%$), viscosidade plasmática ($1,47 \pm 0,14$) e índice de fluidez sanguínea ($-42,14 \pm 40,00$) e da actividade da acetilcolinesterase eritrocitária ($329,86 \pm 58,14$) e da butirilcolinesterase plasmática (2019 ± 720) relativamente ao normal. Houve, também, uma tendência para aumentos do fibrinogénio (589 ± 227) e

Quadro II

Parâmetros Estudados	Períodos de Observação			Valores de p (1a obs/ 3 a obs)	Controlos Normais	Valores de p (1a obs/Contri)	Valores de p (1 a obs/contri)
	Primeiro	Segundo	Terceiro				
Hg (g/dl)	15,50 ± 2,31 (7)	14,53 ± 1,87 (7)	13,45 ± 1,05 (6)	< 0,01	13,90 ± 0,8	ns	ns
Ht (%)	46,43 ± 5,71 (7)	43,71 ± 4,99 (7)	40,83 ± 2,23 (6)	<0,01	41,10 ± 2,73	<0,03	ns
AE	22,20 ± 7,11 (7)	25,80 ± 7,24 (7)	27,35 ± 5,21 (6)	<0,02	18,60 ± 3,30	ns	p<0,001
FE	42,57 ± 40,75 (7)	27,43 ± 9,16 (7)	23,17 ± 4,92 (6)	ns	13,00 ± 0,94	<0,05	p<0,001
AChE UI/min/ /mgHb	329,86 ± 58,14 (7)	329,71 ± 65,88 (7)	330,67 ± 90,62 (6)	ns	279,20 ± 22,88	<0,03	ns
BChE (UI/L)	2018,71 ± 720,40 (7)	1777,14 ± 799,28 (7)	2078,33 ± 964,75 (6)	ns	1247,00 ± 368,41	<0,02	<0,03
VP (cP)	1,47 ± 0,14 (7)	1,45 ± 0,12 (7)	1,39 ± 0,10 (6)	<0,05	1,18 ± 0,03	<0,001	<0,001
FBG	589,00 ± 227,22 (7)	624,86 ± 204,42 (7)	449,60 ± 202,85 (6)	ns	495,30 ± 127,00	ns	ns
Microviscosidade membrana	0,32 ± 0,05 (7)	0,33 ± 0,03 (7)	0,33 ± 0,02 (6)	ns	0,32 ± 0,04	ns	ns
Índice fluidez sanguínea	-42,14 ± 40,00 (7)	-26,62 ± 10,17 (7)	-19,78 ± 5,47 (6)	ns	-0,11 ± 0,94	<0,001	<0,001

Hb-hemoglobina; **Ht**-hematócrito; **AE**-agregação eritrocitária;
FE-filtrabilidade eritrocitária; **AChE**-acetilcolinesterase eritrocitária;
BChE-butirilcolinesterase plasmática; **VP**-viscosidade plasmática; **FBG**-fibrinogénio

filtração eritrocitária (42,57±40,75), embora com desvios padrão muito elevados. A agregação eritrocitária também estava elevada (22,20±7,11).

Foram verificadas correlações positivas entre a concentração de acetilcolinesterase eritrocitária e a massa ventricular esquerda (p<0,01). Não foram encontradas outras correlações entre os vários parâmetros

hemorreológicos e ecocardiográficos.

Com o controlo tensional houve, ao longo do período de observação, melhoria de alguns dos parâmetros hemorreológicos como a viscosidade plasmática, hematócrito, fibrinogénio e filtração eritrocitária tendo, contudo, aumentado a agregação eritrocitária (quadro II).

Discussão

Embora estejam demonstradas alterações em vários parâmetros reológicos na hipertensão arterial (HTA) - elevação do hematócrito, da viscosidade plasmática e sanguíneas, do fibrinogénio, etc - e existam associações entre as complicações cardiovasculares e a gravidade das alterações hemorreológicas, continuam a persistir muitas dúvidas relativamente a serem estas a causa ou a consequência da elevação tensional ou das complicações desenvolvidas.

São contraditórios os resultados dos estudos que têm avaliado as relações entre fibrinogénio e valores tensionais ou alterações estruturais cardíacas, embora alguns sugiram o seu papel na patogenese da HTA essencial e da hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Assim, Letcher e colab. (1) encontraram correlações entre os valores tensionais e a viscosidade sanguínea dependentes da elevação do hematócrito e do fibrinogénio. A elevação deste contribuía para o aumento da viscosidade plasmática e para o aumento da agregação eritrocitária desempenhando, pois, um papel de primordial importância no aumento da viscosidade sanguínea existente na hipertensão essencial. Por outro lado, Zannad e colab. (18) evidenciaram correlações positivas não só entre a viscosidade sanguínea e a massa ventricular esquerda (tal como já tinha sido descrito por Devereux e colab. (17) mas, também, entre esta e o fibrinogénio.

Estão também descritas várias alterações funcionais nas membranas celulares relacionadas com o transporte iónico, assim como alterações estruturais condicionadas, por exemplo, por alterações da sua composição proteica e lipídica (3, 5, 15, 22). Estas alterações contribuem para a

modificação da microviscosidade das membranas influenciando a deformabilidade eritrocitária, o que contribuirá para o aumento da viscosidade sanguínea e, assim, da resistência periférica total. O papel etiológico destas alterações da membrana na HTA essencial tem sido investigado (23, 24) sugerindo alguns estudos que sejam geneticamente determinadas já que não existem em hipertensões secundárias (25).

Contudo, em trabalho recentemente publicado, MacLaren e colab. (26) estudaram ratos espontaneamente hipertensos "stroke-prone" (SHRSP) e ratos Wistar-Kyoto (WKY) e por técnicas de hibridação e co-segregação chegaram à conclusão que se pode eliminar a microviscosidade da membrana como estando directamente relacionada com diferenças genéticas da pressão arterial dos SHRSP e WKY.

Foram recentemente publicados 3 grandes estudos populacionais (27-29) em que se confirmaram algumas das alterações hemorreológicas já anteriormente descritas em estudos mais pequenos. Assim, Kolnig e colab. numa população de 2330 adultos de ambos os sexos (27), encontraram uma associação significativa e independente entre viscosidade plasmática e pressão arterial sistólica e diastólica em qualquer dos sexos e quer se considerassem valores tensionais normais ou elevados, sugerindo estes autores a importância do fibrinogénio no aumento da viscosidade.

Smith e colab., em 1264 adultos de ambos os sexos (28) em que se incluíram cerca de 40% com pressão diastólica superior a 90 mm Hg, confirmaram o papel da viscosidade sanguínea na determinação da pressão arterial - houve correlações entre viscosidade sanguínea total, hematócrito, viscosidade plasmática e a pressão arterial (em especial pressão

diastólica) em qualquer dos sexos. Contudo, não evidenciaram correlações entre o índice de rigidez eritrocitária e a pressão arterial. Verificaram, ainda, que a variação da viscosidade sanguínea, mesmo dentro dos limites normais, continuava a influenciar a pressão arterial. Por outro lado, após correcção para outras variáveis hemorreológicas, evidenciaram uma correlação negativa entre fibrinogénio e pressão arterial difícil de explicar (28).

Finalmente, num estudo realizado em Itália e envolvendo 2809 indivíduos de ambos os sexos e idades entre os 25 e 74 anos (29), verificou-se uma associação positiva e independente entre hematócrito e pressão arterial e entre aquele e prevalência de hipertensão.

Também em africanos hipertensos, sob medicação (30), foi verificado um aumento do fibrinogénio e da viscosidade plasmática relativamente a normotensos, acentuando-se estas alterações com a gravidade da HTA.

Nos nossos estudos foram evidenciadas várias alterações hemorreológicas tanto na hipertensão arterial grave em fase estabilizada como na hipertensão em fase acelerada. Sobressaíram as elevações do hematócrito, viscosidade plasmática, fibrinogénio e a diminuição da filtrabilidade eritrocitária. Todas estas alterações foram mais evidentes na fase acelerada e contribuíram para um estado de verdadeira hiperviscosidade, como aliás tem sido descrito por vários autores na hipertensão essencial (31, 32). Têm sido referidas, como já citamos, correlações entre os níveis tensionais e a viscosidade sanguínea e entre esta e as resistências periféricas (4, 5, 9, 19, 27). Na realidade, as anomalias hemorreológicas poderão interferir com os mecanismos reguladores da pressão arterial e contribuir para a elevação da resistência vascular. Recentemente tem sido posta em

evidência a disfunção endotelial existente na HTA, o que poderá condicionar a produção e libertação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio induzidas pela tensão de cisalhamento (33).

Embora tivéssemos evidenciado elevações do fibrinogénio, especialmente em HTA mais graves, estas nunca atingiram significado estatístico (quando comparados com os controlos). Também não encontramos, contrariamente ao descrito por outros autores, correlações entre o fibrinogénio e os valores tensionais ou a hipertrofia ventricular esquerda (o que poderá estar relacionado com o tamanho da amostra, terapêutica efectuada, alterações neuro-humorais, etc). Sobressaiu, contudo, a correlação entre a viscosidade plasmática e os níveis de fibrinogénio nos hipertensos em fase estabilizada com ou sem medicação. A melhoria verificada, com o controlo da hipertensão acelerada, em alguns parâmetros hemorreológicos, poderá estar relacionada com a diminuição dos valores tensionais e/ou a acção da terapêutica hipotensora (em que predominaram os antagonistas do cálcio, os bloqueadores beta e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina). Na realidade há vários trabalhos que referem os efeitos benéficos de alguns fármacos anti-hipertensivos sobre os parâmetros hemorreológicos.

Embora por vezes estes efeitos estejam relacionados com a chamada hemodiluição endógena, como no caso de vasodilatadores (prazosina) (5, 34) e simpaticolíticos (metildopa) (5), provavelmente serão mais complexos os efeitos dos antagonistas do cálcio e dos inibidores ECA (5, 35, 36). Em trabalho recente Zannad e colab. (37) compararam a acção dum inibidor ECA (lisinopril) com um diurético (hidroclorotizida) sobre as alterações hemorreológicas existentes num

grupo de 80 hipertensos ligeiros a moderados, tendo verificado um efeito benéfico do lisinopril. Contrariamente, o diurético tendia a elevar a viscosidade sanguínea e a tensão de cisalhamento de desagregação dos eritrócitos e a diminuir o tempo de agregação eritrocitária.

A melhoria por nós evidenciada em alguns parâmetros hemorreológicos poderia, pois, ter estado relacionada com a acção específica de alguns dos fármacos utilizados.

As correlações que encontramos entre a elevação da acetilcolinesterase eritrocitária e a massa ventricular esquerda nos hipertensos em fase acelerada confirmam achados anteriores de Martins e Silva e colab. (38) que tinham verificado maior elevação daquela enzima em grupos de hipertensos em que as repercussões sistémicas eram mais graves.

Em conclusão, nos nossos estudos foram evidenciadas várias alterações hemorreológicas tanto na hipertensão arterial grave em fase estabilizada como na hipertensão em fase acelerada.

Embora fossem encontradas elevações do fibrinogénio, estas nunca atingiram significado estatístico. Também não houve correlações entre o fibrinogénio e os

valores tensionais ou a hipertrofia ventricular esquerda.

Sobressaiu, contudo, a correlação entre a viscosidade plasmática e os níveis de fibrinogénio nos hipertensos em fase estabilizada, a correlação entre as concentrações da acetilcolinesterase eritrocitária e a massa ventricular esquerda nos hipertensos em fase acelerada, e a melhoria verificada, com o controlo da hipertensão acelerada, em vários parâmetros hemorreológicos.

A importância das alterações hemorreológicas na hipertensão arterial está perfeitamente demonstrada. O papel primordial do fibrinogénio naquelas alterações e a sua importância como factor ou marcador de risco cardiovascular tornam-no, assim, um dos parâmetros reológicos mais importantes na hipertensão. As alterações descritas, independentemente de serem causa ou consequência, de serem variáveis independentes ou co-variáveis, contribuem, sem dúvida, para a heterogeneidade da HTA e para o melhor ou pior prognóstico das suas complicações. Daí a preocupação que se deverá ter de, ao tratar a HTA, não influenciar negativamente os vários parâmetros reológicos e, se possível, corrigir as anomalias existentes.

Bibliografia

- 1 - Letcher R. L., Chien S., Pickering T. G., Sealy J. E., Laragh J. H. - "Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration". - *Am. J. Cardiol.*, 1981; 70: 1195-1202.
- 2 - Freitas J., Braz Nogueira J., Nogueira da Costa J., Martins e Silva J. - "Whole blood filterability and blood oxygen transport in human hypertension". - *Clin. Haemorheology*, 1983; 3: 367-373.
- 3 - Nunes J., Braz Nogueira J., Nunes A., Nogueira da Costa J., Martins e Silva J. - "Red cell deformability and other rheologic abnormalities in essential hypertension". - *Rev. Port. Hemorrol.*, 1987; 1: 9-18.
- 4 - Sandhagen B., Frithz G., Waern U., Ronquist G. - "Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension". - *J. Intern. Med.*, 1990; 228: 623-626.
- 5 - Zannad F., Stoltz J. F. - "Blood rheology in arterial hypertension". - *J. Hypertens.*, 1992; 10 (suppl 5): S69-S78.
- 6 - Kannel W. B., Wolf P. A., Castelli W. P., Agostinho R. B. - "Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study". - *JAMA*, 1987; 258: 1183-1186.
- 7 - Lee A. J., Lowe G. D. O., Woodward M., Tunstall-Pedor H. - "Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study". - *Br. Heart J.*, 1993; 69: 338-342.
- 8 - Letcher R. L., Chien S., Pickering T. G., Philip D., Laragh J. H. - "Elevated blood viscosity in patients with borderline essential hypertension". - *Hypertension*, 1981; 5: 757-762.
- 9 - De Simone G., Devereaux R. B., Chien S., Alderman M. M. H., Atlas S. A., Laragh J. H. - "Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults". - *Circulation*, 1990; 81: 107-117.
- 10 - Rasmussen H., Lake W., Allen J. E. - "The effect of catecholamines and prostaglandin upon human and rat erythrocytes". - *Biochim. Biophys. Acta*, 1975; 411: 63-73.
- 11 - Vague P., Juhan V. I. - "Red cell deformability, platelet, aggregation and insulin action". - *Diabetes*, 1983; 32 (suppl 2): 88-91.
- 12 - Postov Y. U., Orlov S. N., Schevchenko A., Adler A. M. - "Altered sodium permeability, calcium binding and Na-K-ATPase activity in the red blood cell membrane in essential hypertension". - *Pflugers Arch.*, 1977; 371: 263-269.
- 13 - Proença M. C., Braz Nogueira J., Nogueira da Costa J., Martins e Silva J. - "Fluorescence studies, acetylcholinesterase and Na⁺, K⁺-dependent ATPase activities on erythrocyte membranes from normal and hypertensive subjects". - *Clin. Haemorheology*, 1983; 3: 312 (abst 190).
- 14 - Saldanha C., Braz Nogueira J., Marques S., Moreira G., Nogueira da Costa J., Martins e Silva J. - "Some abnormalities of red cell membranes in essential hypertension". - *Rev. Port. Hemorrol.*, 1987; 1: 3-8.
- 15 - Martins e Silva J. - "The red cell in human arterial hypertension". - *Acta Med. Port.*, 1987; (suppl): S58-S65.
- 16 - Leschke M., Vogt M., Motz W., Strauer B. E. - "Blood rheology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension". - *Am. J. Cardiol.*, 1990; 65: 56G-59G.
- 17 - Devereaux R. B., Drayer J. I. M., Chien S. et al. - "Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension". - *Am. J. Cardiol.*, 1984; 54: 592-596.
- 18 - Zannad F., Voisin P., Brunotte F., Bruntz J. F., Stoltz J. F., Gilgenkrantz J. M. - "Haemorheologic abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy". - *J. Hypertens.*, 1988; 6: 293-297.
- 19 - Linde T., Sandhagen B., Hagg A., Morlin C., Wikstrom B., Danielson B. G. - "Blood viscosity and peripheral vascular resistance in patients with untreated essential hypertension". - *J. Hypertens.*, 1993; 11: 731-736.
- 20 - Razavian S. M., Del-Pino M., Simon A., Levenson J. - "Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension". - *Hypertension*, 1992; 20: 247-252.
- 21 - Braz Nogueira J., Freitas A., Moreira C., Saldanha C., Martins e Silva J., Souza Ramalho P., Nogueira da Costa J. - "Hipertensão em fase acelerada - estudo cardiológico, oftalmológico e hemorreológico". - *Rev. Port. Cardiol.*, 1988; 7: 305-318.
- 22 - Chabanel A., Schachter D., Chien S. - "Increased rigidity of red blood cell membrane in young spontaneously hypertensive rats". - *Hypertension*, 1987; 10: 603-607.
- 23 - Dominiczak A. F., Bohr D. F. - "The primacy of membrane microviscosity in genetic hypertension". - *Am. J. Hypertens.*, 1991; 4: 963-969.
- 24 - Roskopf D., Düsing R., Siffert W. - "Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension". - *Hypertension*, 1993; 21: 607-617.
- 25 - Tsuda K., Shima H., Takeda J., Kimura K., Nishio I., Masuyama Y. - "The role of endogenous NA⁺, K⁺ - adenosine triphosphatase inhibitory factor in the regulation of membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension". - *J. Hypertens.*, 1992; 10: 657-661.
- 26 - McLaren Y., Kreutz R., Lindpainter K et al. - "Membrane microviscosity does not correlate blood pressure: a cosegregation study". - *J. Hypertens.*, 1993; 11: 25-30.
- 27 - Koenig W., Sund M., Ernst E., Keil U., Rosenthal J., Hombach V. - "Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the Monica-project Augsburg". - *Am. J. Hypertens.*, 1991; 4: 529-536.
- 28 - Smith W. C. S., Lowe G. D. O., Lee A. J., Tunstall-Pedor H. - "Rheological determinants of blood pressure in a Scottish adult population". - *J. Hypertens.*, 1992; 10: 467-472.
- 29 - Cirillo M., Laurenzi M., Trevisan M., Stamler J., for the Gubbio Study Research Group. - "Hematocrit, Blood Pressure, and Hypertension. The Gubbio Population Study". - *Hypertens.*, 1992; 20: 319-326.
- 30 - Reid H. L., Ojogwu L. I. - "Hyperfibrinogenemia and hyperviscous plasma in hypertensive Africans". - *Angiology*, 1992; 43: 826-832.
- 31 - Hossmann V., Bonner G., Wambach G., Laaser

U., Kaufmann W. - "Blood viscosity: a pathogenic factor in the development of essential hypertension". - Clin. Exp. Hypertens, 1986; A8: 673-680.

32 - König W., Sund M., Ernst E., Matrai A., Keil U., Rosenthal J. - "Is increased plasma viscosity a risk factor for high blood pressure?" - Angiology, 1989; 40: 153-163.

33 - Vanhoutte P. M. - "Endothelium and control of vascular function. State of the Art Lecture". - Hypertens, 1989; 13: 658-667.

34 - Letcher R. I., Chien S., Laragh J. H. - "Changes in blood viscosity accompanying the response to prazosin in patients with essential hypertension". - J. Cardiovasc. Pharmacol., 1979; 1 (suppl 1): 8-20.

35 - David-Dufilho M., Astorie C., Pernollet M. G. et al. - "Control of the erythrocyte free Ca²⁺ concentration in essential hypertension". - Hypertens, 1992; 19: 167-174.

36 - Koenig W., Sund M., Ernst E et al. - "Effects of felodipine ER and hydrochlorothiazide on blood rheology in essential hypertension - a randomized double-blind, cross over study". - J. Intern. Med., 1991; 229: 533-538.

37 - Zannad F., Bray-Desbosc L., Ghawi R., Donner M., Thibout E., Stoltz J. F. - "Effect of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study". - J. Hypertens, 1993; 11: 559-564.

38 - Martins e Silva J., Proença M. C., Braz Nogueira J., Gorjão Clara J., Nogueira da Costa J., Manso C. - "Erythrocyte acetylcholinesterase in essential hypertension". - J. Neurol. Transmission, 1980; 49: 127-132.