

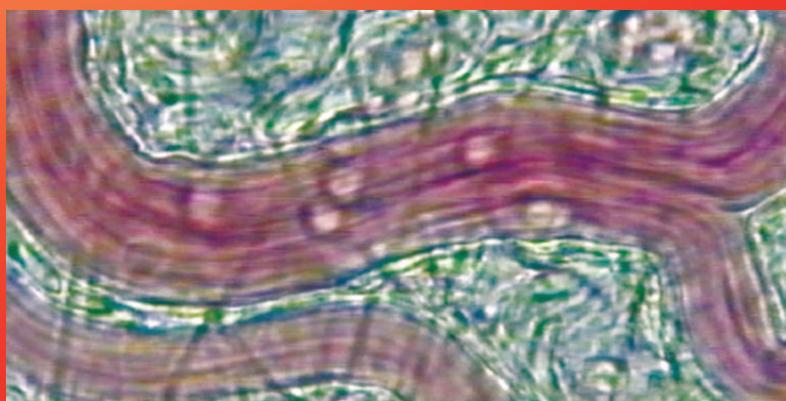


publicação trimestral

Janeiro/Fevereiro/Março

vol. 27 n.º 1 2012

BSPHM



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: Oguz K. Baskurt (Turquia), Jean-Frederic Brun (França), Greet Schmid-Schoenbein (EUA), Nadia Antonova (Bulgária), Yukihide Isogai (Japão). **Coordenador Editorial:** João Martins e Silva.

Vol. 27 n.º 1 Janeiro, Fevereiro, Março 2012

Sumário / Summary

NOTA DE ABERTURA/EDITORIAL

- Hemorreologia e Inflamação 3
 - Hemorheology and Inflammation
- Carlota Saldanha*

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

- Fibrinogen and microvascular permeability 5
 - Fibrinogénio e permeabilidade microvascular
- Nino Muradashvili and David Lominadze*

SÉRIE TEMÁTICA SOBRE HEMORREOLOGIA E MICROCIRCULAÇÃO

- Introdução, temas 1 e 2 12
- J. Martins e Silva*

ACTUALIZAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS/ARCHIVE

- Nitric oxide signaling in the microcirculation 14
- Modeling Ca²⁺ signaling in the microcirculation: intercellular communication and vasoreactivity 15

NOTICIÁRIO

- Eleição na SPHM para os Órgãos Sociais 16
- Novo membro da direcção da SPHM 17
- Reunião Conjunta SPHM-SPACV 18
- Outras Reuniões 20

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 respectivos 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. ^a Doutora Maria Carlota Saldanha Lopes	<i>Presidente</i> Prof. Doutor José Manuel Braz Nogueira	<i>Presidente</i> Prof. Doutor João Eurico Fonseca
<i>Vice-Presidentes</i> Prof. Doutor Henrique Luz Rodrigues Dr. José António Pereira Albino	<i>1.º Secretário</i> Prof. Doutor Luís Mendes Pedro	<i>1.º Vogal</i> Dr. ^a 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. ^a Ana Santos Silva Herdade	<i>1.º Secretário Suplente</i> Dr. Miguel Frederico Leal Galvão	Comissão de Delegados / Committee of Delegates <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
<i>Secretários-Adjuntos</i> Prof. ^a Doutora Alice Santos Silva Dr. Jorge Lima Dr. Luís Sargento	<i>2.º Secretário Suplente</i> Dr. Paulo Ferreira da Silva	

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

Conselho Científico / / Scientific Council	Sócios Honorários / / Honorary Members	Sócios Correspondentes / / Correspondent Member
A. Diniz da Gama Axel Pries Fernando Lacerda Nobre Helena Saldanha Oliveira J. Esperança Pina J. Luís Providência J. Martins e Silva J. Fernandes e Fernandes J. Rafael Ferreira João Morais José Ferro Manuel Carrageta Mário Andreia Ricardo Seabra Gomes	A. M. Ehrly (Alemanha) Carlos Ribeiro (Portugal) H. J. Meiselman (EUA) Helmut Drexler (Alemanha) J. F. Stoltz (França) J. E. Tooke (G. Bretanha) J. M. G. Toscano Rico (Portugal) L. Teixeira Diniz (Portugal) Políbio Serra e Silva (Portugal) Sandro Forconi (Itália) Y. Isogai (Japão)	Adrian J. Barnes (G. Bretanha) Alon Harris (USA) D. Seiffge (Alemanha) G. Caimi (Itália) G. D. O. Lowe (G. Bretanha) J. F. Brun (França) Ricardo Manrique (Brasil) Shi Yong-de (China) T. Shiga (Japão) Thao Chan (França)

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.^a Doutora Carlota Saldanha, Faculdade de Medicina de Lisboa; Unidade de Biopatologia Vascular, Instituto de Medicina Molecular)

Esta publicação é subsidiada em 2012 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 0872-4938) é publicado trimestralmente 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. Apartado 44 – 2676-901 Odivelas. **Telef.:** 21 478 78 50; **Fax:** 21 478 78 59. **E-mail:** pub@cienciaevida.pt

HEMORREOLOGIA E INFLAMAÇÃO

A SPHM e a Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular vão realizar no dia 31 de Março a 1.^a Reunião conjunta subordinada ao tema “*Hemorreologia, Hemostase e Inflamação na Patologia Vascular – da Investigação à Prática Clínica*”.

O sistema da circulação sanguínea é elo de ligação natural dos processos hemorreológicos, hemostáticos e inflamatórios quer no estado saudável quer na doença.

Os parâmetros envolvidos nesses mecanismos podem comportar-se como factores de risco endógenos de patologia vascular.

O território vascular que é o sustentáculo da vida, é também uma porta que se abre para a ausência dela. A parede vascular é sede de processos trombóticos por exemplo resultante de ruptura da placa de aterosclerose aquando, por exemplo de variações na tensão ou na velocidade de cisalhamento. Em casos de inflamação crónica com aterosclerose subclínica já há evidência de alterações hemorreológicas, como recentemente publicado¹.

Na inflamação aguda, enquanto a parede vascular não perde a sua integridade, contém a infecção tecidual e medeia a resposta inflamatória local e a sua resolução. Em minutos, ocorre vasoconstrição seguida de vasodilatação, com aumento de fluxo sanguíneo e perfusão; assiste-se a aumento da actividade leucocitária,

com adesão e extravasão para o local da infecção. Há estreitamento do lúmen e edema por aumento da permeabilidade vascular, em que o fibrinogénio, ao transformar-se em fibrina, evita a difusão dos microrganismos.

Na resposta inflamatória sistémica há leucocitose, menor deformabilidade e activação dos glóbulos brancos. O aumento da concentração circulante do fibrinogénio propicia aumento da viscosidade plasmática e sanguínea e conseqüente aumento da resistência ao fluxo. Estas condições favorecem a formação de rolhões eritrocitários conducentes à marginação dos leucócitos. A possibilidade das proteases, como a elastase, libertadas pelos leucócito, digerirem o glicocálice dos eritrocitos origina aumento da agregação globular e diminuição da deformabilidade eritrocitária. Do ponto de vista clínico, a ocorrência de interacções entre estes processos são passíveis por intermédio dos parâmetros característicos, isto é, das moléculas mediadoras, sinalizadoras e das células efectoras e receptoras.

Os estudos “ex vivo” têm permitido identificar parâmetros (inflamatórios, hemorreológicos e hemostáticos), fenótipos e funções fisiológicas celulares e associações entre alguns, como biomarcadores de diagnóstico e de prognóstico. Naturalmente, os biomarcadores dão segurança na classificação dos doentes, na inter-

venção precoce, na prevenção de eventos fatais e, na prática, contribuem para a redução da mortalidade e da morbilidade. Os estudos transversais são, em quantidade, muito superiores aos estudos longitudinais, infelizmente! Não vou abrir nenhuma ranhura no monte de razões que revestem este grave desequilíbrio notório na investigação científica.

E ao falar em projectos quero assinalar que, este ano, a abertura de concursos a bolsas FCT contempla candidaturas diferentes, consoante o tempo de duração e o nível científico. Parece, numa primeira leitura ser

benéfico para a elaboração de projectos com objectivos faseados, abrangendo investigadores de perfis diversificados.

Mas, voltando à 1.^a reunião conjunta inscreva-se e participe

Carlota Saldanha
Presidente da SPHM

1. Santos, MJ, Pedro, LM, Canhão, H, Fernandes e Fernandes, J, Canas da Silva, J, Fonseca, JE, Saldanha C. (2011) Hemorheological parameters are related to subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Atherosclerosis* **219** (2), 821-6.

FIBRINOGEN AND MICROVASCULAR PERMEABILITY

Nino Muradashvili, David Lominadze¹

ABSTRACT

Fibrinogen (Fg) is a high molecular weight plasma adhesion glycoprotein. It is a biomarker of inflammation and a high risk factor for cardiovascular disorders. Many inflammatory diseases are accompanied by increased blood content of Fg. Fg is involved in various physiological processes such as blood coagulation, platelet thrombogenesis, erythrocyte aggregation, and cell-cell interactions. High level of Fg in blood exacerbates circulatory complications during inflammatory diseases such as hypertension, diabetes, stroke, traumatic brain injury, and other cardiovascular or cerebrovascular diseases. Enhanced blood content of Fg alters vascular reactivity and compromises endothelial cell layer integrity resulting of leakage of plasma substances from blood stream to interstitium. The purpose of this review is to discuss experimental data that demonstrate effects of Fg causing a vascular protein leakage and to offer possible mechanisms for these effects, which could

exacerbate microcirculatory complications during cardiovascular diseases accompanied by increased blood content of Fg.

Key words: fibrinogen, inflammation, permeability, transcellular transport, paracellular transport.

INTRODUCTION

Inflammation is a complex of different biological responses of vascular tissue to harmful stimuli. Acute inflammation is characterized by marked vascular changes such as increased permeability, vasodilation, and worsening in hemorheology, induced by the actions of various inflammatory mediators²⁵. Wide variety of human diseases are associated with inflammation that include stroke³⁸, myocardial infarction²¹, hypertension^{47,63}, diabetes^{16,41}, atherosclerosis⁴⁴, and traumatic brain injury⁹. Inflammation is a key contributor to many vascular diseases and plays a major role in autoimmune diseases², allergic reactions²⁰, and cancer⁶.

¹ Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville, School of Medicine, Louisville, Kentucky, USA

Corresponding Author:

David Lominadze, Ph.D., University of Louisville, Dept. of Physiology & Biophysics School of Medicine, Bldg. A, Room 1115; 500 South Preston Street, Louisville, KY 40202

Phone (502) 852-4902, Fax (502) 852-6239; E-mail: david.lominadze@louisville.edu

Inflammatory processes may induce endothelial dysfunction and vascular remodeling^{46,47}. The normal endothelium forms a stable anti-inflammatory interface between circulating blood components and cells within all tissues of the body. The barrier built by endothelium and its associated structures, e.g. glycocalyx and basement membrane are sufficient to maintain the plasma volume and venous return, and prevent tissue edema¹². However, an alteration of endothelial cell (EC) properties and thus a dysfunction of endothelial lining, which in most of the cases are induced by inflammation, increases permeability of blood vessels resulting in a leakage of blood plasma components out of the blood stream to the interstitium. Accumulation of plasma proteins in interstitium can cause edema. Increase in microvascular permeability leading to edema formation occurs during early stages of acute inflammation³⁴.

Fibrinogen (Fg), high molecular weight (~ 340 kD) plasma adhesion protein considered a high risk factor for many cardiovascular and cerebrovascular diseases¹⁸. In addition, higher than normal (2-3 mg/ml) content of Fg in blood is considered as a marker of inflammation^{13,45} and it can be a cause of inflammatory responses²⁷. In our previous studies, it was shown that high (~ 4 mg/ml) Fg regulates production of endothelin-1 (ET-1)⁴⁸, increases arteriolar constriction²⁹, enhances EC layer permeability³⁹, and can itself leak through the EC layer⁶⁰. These findings shed a new light on a role of Fg during inflammation-induced dysfunction of a microvascular bed.

ECs have two main functions. They maintain tissue homeostasis

and contribute the functions of the vessel wall through establishing communications between blood and adjacent tissue. The vascular endothelium is a barrier and a permeable filter at the same time⁴. Blood plasma components, such as proteins, may pass through the endothelial barrier via two major transcellular and paracellular transport pathways^{11,33,51}.

Movement of plasma components via paracellular pathway occurs between ECs and involves alterations in junction proteins (JPs) and their interbinding forces³³. The transcellular transport of proteins, transcytosis is implemented by their movement across the EC that involves caveolae, fenestrae, and transendothelial channels⁵¹. The combination and the functional balance of these two, transcellular and paracellular, pathways govern the net transport of blood plasma substances in microcirculation.

Increase in plasma content of Fg increases blood viscosity²⁸ and therefore increases shear stress^{10,14,30}. This activates ECs^{14,50} and upregulates expression of various plasma adhesion molecules and integrins²⁶. Among them are Fg receptors $\alpha_5\beta_1$ and $\alpha_v\beta_3$ integrins^{31,42} and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)^{42,56}. We have shown that at increased blood level Fg enhances expression and activation of ICAM-1 in mouse cortical vessels³⁶. Although expression of ICAM-1 was viscosity and thus shear stress-dependent, its enhanced functionality was Fg-specific³⁶. It has been shown that enhanced binding of Fg to ICAM-1^{22,29} activates extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK-1/2)^{43,48}, which increases production of ET-1⁴⁸, that in turn is involved in vascular tone modulation²⁹.

In addition, Fg binding to vascular endothelium activates matrix metalloproteinase-9³⁶ and alters paracellular and transcellular transport pathways by decreasing an expression of JPs^{36,40} and increasing expression of Caveolin-1 (Cav-1) and plasma-lemma vesicle associated protein -1 (PV-1)³⁶. The latter two point to a possibility that at higher level Fg can be involved in formation of caveolae.

FG AND PARACELLULAR PATHWAY

Endothelial cells are connected to each other by JPs. There are three types of JPs: tight junction proteins (TJs), gap junction proteins (GJs) and adherence junction proteins (AJs)³³. The allocation of endothelial junctions varies by function of organ-specific requirements³³. It well accepted that brain microvessels are less permeable to plasma components than microvessels in, for example, skeletal muscle. Endothelial cell layer in brain vessels is a first line of blood brain barrier (BBB). It is considered that endothelial junctions in the brain vessels have tighter arranged JPs¹⁹.

The properties of endothelium vary based of vessel type. Arteries have a well-organized system of TJs, while in venules, junctions are poorly organized. JPs in the endothelium are responsible for vascular homeostasis and permeability that requires precise regulation of opening and closing of cell-cell contacts¹⁵. JPs also transfer intracellular signals⁵. Only one-fifth of the cell junctions in the endothelium are TJs¹. They are responsible for maintaining the integrity of the endothelial barrier⁶¹.

Occludin, claudins, and tight junction associated proteins such as zona occludin-1 (ZO-1) and zona occludin-2 (ZO-2) are the main TJPs³³ and are expressed in ECs. Occludin is located at the apical side of a cell³³. It is bound to the main cytoskeleton protein actin via proteins of the ZO family³³.

It was shown that high content of Fg causes an increase in EC layer permeability through formation of filamentous actin (F-actin)⁶⁰. Formation of F-actin may cause increase in rigidity and retraction of the cells, leading to widening of gaps between the ECs by pulling the edges of the cell toward the cell center^{17,27,58}. Increased content of Fg causes downregulation of expression and translocation to cytosol of TJPs, such as occludin, ZO-1, and ZO-2³⁹.

Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) or endothelial specific adhesion molecule Cadherin-5 is located at the basolateral side of ECs^{33,62} ECs. It is present in all types of vessels⁵. It mediates Ca²⁺-dependent interactions through extracellular domain³. Presence of VE-cadherin at cell contacts essentially indicates the extent of permeability of blood vessels^{37,62}.

We showed that increase in blood content Fg alters EC layer junctional integrity and its attachment to subendothelial matrix, causes downregulation of VE-cadherin and its disordered distribution along the cells' membranes³⁷. It also increased EC layer permeability by opening the gaps between the cells⁶⁰. Since the expression of VE-cadherin was just less but it was still present in ECs, it is possible that VE-cadherin was partially translocated to cytosol from the membrane³⁷.

GJPs are responsible for the cell-to-cell communications. These proteins are presented by connexins (Cx)⁵. Connexins are organized in connexons, which can play role of channels for the intercellular passage for a small molecular weight molecules⁵. There is a lack of information on effect of Fg on GJPs.

FG AND TRANSCELLULAR PATHWAY

Caveolae, fenestrae, transendothelial channels, vesiculo-vacuolar organelles and endothelial pockets are the main components of transcellular transportation^{53,55}.

Vesiculo-vacuolar organelles are morphologically defined as chains of vesicles connected to each other that form an intricate transendothelial channels penetrating spanning the cytoplasm of the ECs from one side of ECs to the other⁵⁵.

Transendothelial channels are ~ 60-70-nm diameter channels that run across the EC⁵³. They seem to be formed by the fusion of one caveolae or by chains of two to four caveolae^{53,55}.

Endothelial pockets are very rare structures that resemble a pocket or a large vacuole that contain fenestrae⁵⁵. Information on endothelial pockets is very scarce. They have been identified in very low number only in fenestrated endothelium⁵⁹.

The fenestrae are characteristic structural elements of all fenestrated endothelia. They are round openings or windows cutting through the ECs, have a remarkably constant diameter of ~ 62-68 nm, and occur only in the attenuated parts of the cell^{53,55}. They permit water and small

molecules across the endothelial barrier⁵².

Caveolae are distinct flask-shaped invaginated structures present at the surface of many cell types including ECs (53). It's outer diameter is around 70-nm and at the neck opening is about 20 nm⁵⁷. Therefore, they can take up larger molecular weight proteins such as albumin³³. Caveolar walls are enriched in cholesterol, glycosphingolipids, and sphingomyelin⁷. One of the main components of caveolae wall is a protein Caveolin-1 (Cav-1)⁶⁴.

Cav-1 is a 22-kD integral membrane protein and is expressed in endothelial, epithelial, and other cells. It is the major protein of endothelial caveolae and is necessary for caveolae assembly⁶⁴. It is considered as the biochemical marker and structural protein of caveolae in most types of cells⁷. Movement of Cav-1 and possibly caveolae is governed by activation of Na-K-ATPase⁷, Cav-1 regulates the content of cholesterol in caveolae. It binds to cholesterol and is involved in shuttling of cholesterol from the endoplasmic reticulum to the plasma membrane³².

PV-1 is an integral membrane-associated protein of caveolae. It is found in fenestral and stomatal diaphragms in fenestrated endothelia and transendothelial channels^{8,23,24,53,54} and is considered as a functional biomarker for altered vascular permeability following central nervous system trauma³⁵. In central nervous system and thus in brain, PV-1 formation is limited⁴⁹. However it is unclear whether it is associated with caveolae or fenestrae, or both.

Recently we showed that at an increased levels of Fg formation of ca-

veolae or fenestrae was evinced by the enhanced expression of PV-1^{36,53} and Cav-1 (unpublished data) in mouse brain ECs. These results were accompanied with Fg-induced increase in cerebrovascular permeability³⁶. All these indicate a strong involvement of Fg binding to EC in caveolae formation and thus in transcytosis.

CONCLUSION

Thus increased content of Fg causes an increase in blood viscosity and the resultant increase in shear stress, which activates ECs. Activation of ECs results in upregulation of ICAM-1 expression³⁶. At higher level, Fg binding to overexpressed ICAM-1 is increased leading to activation of ERK-1/2. ERK-1/2 signaling triggers production of ET-1, formation of F-actin, translocation of JPs, and formation of caveolae. These effects enhance gap opening between the ECs and increase caveolae motility leading to enhanced microvascular permeability. Thus increase in content of Fg enhances microvascular permeability affecting both paracellular and transcellular pathways. However, prevailing role of one or the other transport pathway still has to be defined.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported in part by NIH grant HL-80394 to D.L.

REFERENCES

1. Aberle H, Schwartz H, Kemler R (1996) Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function. *J Cell Biochem* 61:514-523
2. Abou-Raya A, Abou-Raya S (2006) Inflammation: A pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews* 5:331-337
3. Baldwin A, Thurston G (2001) Mechanics of endothelial cell architecture and vascular permeability. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 29:247-278
4. Bazzoni G (2006) Endothelial tight junctions: permeable barriers of the vessel wall. *Thrombosis & Haemostasis* 95:36-42
5. Bazzoni G, Dejana E (2004) Endothelial cell-to-cell junctions: Molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev* 84:869-901
6. Broderick L, Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI (2011) Biologic modulators in allergic and autoinflammatory diseases. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 11:355-360
7. Cai T, Wang H, Chen Y, Liu L, Gunning WT, Quintas LEM, Xie Z-J (2008) Regulation of caveolin-1 membrane trafficking by the Na/K-ATPase. *The Journal of Cell Biology* 182:1153-1169
8. Carson-Walter E, Hampton J, Shue E, Geynisman D, Pillai P, Sathanoori R, Madden S, Hamilton R, Walter K (2005) Plasmalemmal vesicle associated protein-1 is a novel marker implicated in brain tumor angiogenesis. *Clinical Cancer Research* 11:7643-7650
9. Cederberg D, Siesjö P (2010) What has inflammation to do with traumatic brain injury? *Child's Nervous System* 26:221-226
10. Chien S, Usami S, Taylor HM, Lundberg JL, Gregersen MI (1966) Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *Journal of Applied Physiology* 21:81-87
11. Clark TM, Hayes TK, Beyenbach KW (1998) Dose-dependent effects of CRF-like diuretic peptide on transcellular and paracellular transport pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 274:F834-F840
12. Curry F-RE, Noll T (2010) Spotlight on microvascular permeability. *Cardiovascular Research* 87:195-197
13. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MP, Fowkes FG, Lee AJ, Smith FB, Salomaa V, Harald K, Rasi R, Vahtera E, Jousilahti P, Pekkanen J, D'Agostino R, Kannel WB, Wilson PW, Toffer G, Arocha-Pinango CL, Rodriguez-Larralde A, Nagy E, Mijares M, Espinosa R, Rodriguez-Roa E, Ryder E, Diez-Ewald MP, Campos G, Fernandez V, Torres E, Coll E, Marchioli R, Valagussa F, Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Eriksson H, Cremer P, Nagel D, Curb JD, Rodriguez B, Yano K, Salonen JT, Nyysönen K, Tuomainen TP, Hedblad B, Lind P, Loewel H, Koenig W, Meade TW, Cooper JA, De Stavola B, Knottenbelt C, Miller GJ, Bauer KA, Rosenberg RD, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Iso H, Rasi V, Palosuo T, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Evans AE, Ferrieres J, Juhan-Vague I, Bingham A, Schulte H, Assmann G, Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR, Tunstall-

- Pedoe H, Woodward M, Ben Shlomo Y, Davey SG, Palmieri V, Yeh JL, Rudnicka A, Ridker P, Rodeghiero F, Tosetto A, Shepherd J, Ford I, Robertson M, Brunner E, Shipley M, Feskens EJ, Kromhout D, Fibrinogen SC (2005) Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 294(14):1799-809
14. Davies PF, Zilberberg J, Helmke BP (2003) Spatial microstimuli in endothelial mechanosignaling. *Circulation Research* 92:359-370
 15. Dietzen DJ, Hastings WR, Lublin DM (1995) Caveolin Is Palmitoylated on Multiple Cysteine Residues. *Journal of Biological Chemistry* 270:6838-6842
 16. Donath MY, Shoelson SE (2011) Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 11:98-107
 17. Ehringer WD, Yamany S, Steier K, Farag A, Roisen FJ, Dozier A, Miller FN (1999) Quantitative image analysis of F-actin in endothelial cells. *Microcirculation* 6 291-303
 18. Ernst E, Resch KL (1993) Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118:956-963
 19. Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP (2003) Caveolin, Caveolae, and Endothelial Cell Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23:1161-1168
 20. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM (2008) The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445-454
 21. Gonzales C, Pedrazzini T (2009) Progenitor cell therapy for heart disease. *Experimental Cell Research* 315:3077-3085
 22. Harley SL, Sturge J, Powell JT (2000) Regulation by Fibrinogen and Its Products of Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Human Saphenous Vein Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20:652-658
 23. Hnasko R, Lisanti MP (2003) The Biology of Caveolae: Lessons from Caveolin Knockout Mice and Implications for Human Disease. *Molecular Interventions* 3:445-464
 24. Hnasko R, McFarland M, Ben-Jonathan N (2002) Distribution and characterization of plasmalemma vesicle protein-1 in rat endocrine glands. *J Endocrinol* 175:649-661
 25. Komarova Y, Malik AB (2010) Regulation of Endothelial Permeability via Paracellular and Transcellular Transport Pathways. *Annual Review of Physiology* 72:463-493
 26. Languino LR, Plescia J, Duperray A, Brian AA, Plow EF, Geltosky JE, Alteri DC (1993) Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1- dependent pathway. *Cell* 73:1423-1434
 27. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM (2010) Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiologica* 198:1-13
 28. Lominadze D, Joshua IG, Schuschke DA (1998) Increased erythrocyte aggregation in spontaneously hypertensive rats. *AmJHypertens* 11:784-789
 29. Lominadze D, Tsakadze N, Sen U, Falcone JC, D'Souza SE (2005) Fibrinogen- and fragment D-induced vascular constriction. *American Journal of Physiology* 288:H1257-H1264
 30. Lowe GDO, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FGR (1997) Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *British Journal of Haematology* 96:168-173
 31. Lusinskas FW, Lawler J (1994) Integrins as dynamic regulators of vascular function. *The FASEB Journal* 8:929-938
 32. Matveev S, Li X, Everson W, Smart EJ (2001) The role of caveolae and caveolin in vesicle- dependent and vesicle-independent trafficking. *Advanced Drug Delivery Reviews* 49:237-250
 33. Mehta D, Malik AB (2006) Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological Reviews* 86:279-367
 34. Michel CC, Curry FE (1999) Microvascular Permeability. *Physiological Reviews* 79:703-761
 35. Mozer A, Whittemore S, Benton R (2010) Spinal microvascular expression of PV-1 is associated with inflammation, perivascular astrocyte loss, and diminished EC glucose transport potential in acute SCI. *Current Neurovascular Research* 7:238-250
 36. Muradashvili N, Qipshidze N, Munjal C, Givvmani S, Benton RL, Roberts AM, Tyagi SC, Lominadze D (2012) Fibrinogen-induced increased pial venular permeability in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32:150-163
 37. Muradashvili N, Tyagi N, Tyagi R, Munjal C, Lominadze D (2011) Fibrinogen alters mouse brain endothelial cell layer integrity affecting vascular endothelial cadherin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 413:509-514
 38. Nieswandt B, Kleinschnitz C, Stoll G (2011) Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? *The Journal of Physiology* 589:4115-4123
 39. Patibandla PK, Tyagi N, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM, Lominadze D (2009) Fibrinogen induces alterations of endothelial cell tight junction proteins. *Journal of Cellular Physiology* 221:195-203
 40. Patibandla PK, Tyagi N, Tyagi SC, Dean WL, Roberts AM, Lominadze D (2009) An elevated fibrinogen increases matrix metalloproteinases activity in cardiac microvascular endothelial cells. *The FASEB Journal* 23:592
 41. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH (2007) The Heterogeneity of Diabetes. *Diabetes* 56:1189-1197
 42. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J, Smith JW (2000) Ligand binding to integrins. *The Journal of Biological Chemistry* 275:21785-21788
 43. Pluskota E, D'Souza SE (2000) Fibrinogen interactions with ICAM-1 (CD54) regulate endothelial cell survival. *European Journal of Biochemistry* 267:4693-4704
 44. Ross R (1999) Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine* 340:115-126
 45. Ross R (1999) Mechanisms of disease – Atherosclerosis – An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 340:115-126
 46. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, Alonzo A, Volpe M (2011) Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *International Journal Of Hypertension* 2011:281240
 47. Savoia C, Schiffrin EL (2006) Inflammation in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 15

48. Sen U, Tyagi N, Patibandla PK, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM, Lominadze D (2009) Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells. *AJP – Cell Physiology* 296:C840-C847
49. Shue E, Carson-Walter E, Liu Y, Winans B, Ali Z, Chen J, Walter K (2008) Plasmalemmal Vesicle Associated Protein-1 (PV-1) is a marker of blood-brain barrier disruption in rodent models. *BMC Neuroscience* 9:29
50. Shyy J-J, Chien S (2002) Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circulation Research* 91:769-775
51. Simionescu M, Popov D, Sima A (2009) Endothelial transecytosis in health and disease. *Cell and Tissue Research* 335:27-40
52. Sörensson J, Fierlbeck W, Heider T, Schwarz K, Park DS, Mundel P, Lisanti M, Ballermann BJ (2002) Glomerular Endothelial Fenestrae In Vivo Are Not Formed from Caveolae. *Journal of the American Society of Nephrology* 13:2639-2647
53. Stan R-V, Marion K, Palade GE (1999) PV-1 is a component of the fenestral and stomatal diaphragms in fenestrated endothelia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:13203-13207
54. Stan RV (2005) Structure of caveolae. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research* 1746:334-348
55. Stan RV (2007) Endothelial stomatal and fenestral diaphragms in normal vessels and angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 11:621-643
56. Suehiro K, Gailit J, Plow EF (1997) Fibrinogen is a ligand for integrin alpha beta 5 beta 1 on endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry* 272:5360-5366
57. Thorn H, Stenkula KG, Karlsson M, Örtengren U, Nystrom FH, Gustavsson J, Strålfors P (2003) Cell Surface Orifices of Caveolae and Localization of Caveolin to the Necks of Caveolae in Adipocytes. *Molecular Biology of the Cell* 14:3967-3976
58. Trepap X, Grabulosa M, Buscemi L, Rico F, Farre R, Navajas D (2005) Thrombin and histamine induce stiffening of alveolar epithelial cells. *Journal of Applied Physiology* 98:1567-1574
59. Tse D, Stan RV (2010) Morphological Heterogeneity of Endothelium. *Semin Thromb Hemost* 36:236,245
60. Tyagi N, Roberts AM, Dean WL, Tyagi SC, Lominadze D (2008) Fibrinogen induces endothelial cell permeability. *Molecular & Cellular Biochemistry* 307:13-22
61. Vandenbroucke E, Mehta D, Minshall R, Malik AB (2008) Regulation of Endothelial Junctional Permeability. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1123:134-145
62. Vestweber D (2008) VE-Cadherin: The Major Endothelial Adhesion Molecule Controlling Cellular Junctions and Blood Vessel Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:223-232
63. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Tofler GH, Jacques PF, Meigs JB, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Newton-Cheh C, Vasan RS (2007) Multiple Biomarkers and the Risk of Incident Hypertension. *Hypertension* 49:432-438
64. Yu J, Bergaya S, Murata T, Alp IF, Bauer MP, Lin MI, Drab M, Kurzchalia TV, Stan RV, Sessa WC (2006) Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *Journal of Clinical Investigation* 116:1284

CONCEITOS SOBRE HEMORREOLOGIA E MICROCIRCULAÇÃO HUMANAS

J. Martins e Silva¹

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e importância que Hemorreologia tem evidenciado nas últimas décadas, em particular desde os anos 60 do século XX, associam-se à expansão similar e virtualmente paralela registada pelo Microcirculação. Na realidade, o âmbito da Hemorreologia e o da Microcirculação completam-se entre si, potenciando propriedades e conhecimentos que se reflectem numa melhor compreensão do fluxo sanguíneo e comportamento vascular, e das repercussões que diversos processos patológicos comuns induzem a nível do aparelho circulatório, e da vascularização e metabolismo teciduais.

As características e finalidades comuns citadas justificaram que o seu estudo começasse a ser partilhado pela Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação desde 1993, à semelhança do que viria a suceder em outras associações científicas europeias. Para mais informações sobre a SPHM sugere-se a consulta de <http://www.hemorreologia.com/> e <http://hemorreologia.blogspot.pt/>.

A presente série tem por finalidade principal a de divulgar, sumariamente, os conceitos, fundamentos e o léxico que substanciam aquelas duas vertentes científicas.

TEMA 1 – HEMORREOLOGIA: SIGNIFICADO DO TERMO

O termo *Hemorreologia* deriva de *reologia* (do verbo Grego *rhe*, que significa *fluir*) e do prefixo *hemo* (referido a sangue).

A *Reologia* é o ramo da ciência que analisa quando e como qualquer matéria (sólida ou líquida) pode ser deformável e, em sequência, fluir por acção de forças que lhe são aplicadas. O sangue, assim como toda a matéria, possui propriedades que lhe afectam a deformação e o fluxo (*propriedades reológicas*). Nesta base conceptual, poderá afirmar-se que a *Hemorreologia* abrange o estudo o efeito induzido no sangue por forças aplicadas à sua superfície. Na mesma ordem de ideias, o fluxo sanguíneo intravascular ocorre a par com a deformação de todos os constituintes do sangue por uma força impulsora gerada

¹ Professor catedrático aposentado e ex-director do Instituto de Bioquímica Fisiológica/Biopatologia Química da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Sócio fundador e 1.º presidente da SPHM.

pelo coração. A interação do sangue com a parede vascular através de uma interface (o endotélio vascular), extensiva a todas as partes do corpo humano, explicaria a funcionalidade do conjunto, própria de um órgão (sangue-vasos).

Numa perspectiva um pouco mais lata, a *Hemorreologia* inclui o estudo do fluxo e deformação do sangue e dos seus componentes celulares e plasmáticos, a par com os efeitos induzidos na estrutura da rede vascular em que circula, nos tecidos que lhe são adjacentes e, ainda, em materiais estranhos em circulação.

A coexistência de anomalias hemorreológicas em numerosas situações patológicas deu origem à *Hemorreologia Clínica*. Recorrendo a técnicas de rotina desenvolvidas a partir dos métodos reológicos originais, tornou-se possível determinar quantitativamente diversos parâmetros que reflectem o comportamento de algumas propriedades hemorreológicas fundamentais, reconhecidamente alteradas em situações fisiopatológicas e patológicas, tendo por objectivo principal o respectivo diagnóstico e tratamento.

TEMA 2 – SANGUE

Meio líquido constituído por plasma e três tipos de elementos celulares em suspensão – eritrócitos (glóbulos vermelhos ou hemácias), leucócitos

(glóbulos brancos) e trombócitos (plaquetas).

O sangue assegura funções fundamentais à vida e saúde humana: (1) transporte de oxigénio e matéria essencial (água, nutrientes e sais) do meio exterior para todos os tecidos corporais; (2) recicla ou transporta produtos (p.ex., hormonas, sinais metabólicos, térmicos ou de pressão) ou outras substâncias (p. ex., glicose, ácidos gordos, ferro,) a serem reaproveitadas, em parte ou na totalidade, por todo o organismo; (3) elimina para o exterior substâncias resultantes do metabolismo tecidual, potencialmente tóxicas ou prejudiciais quando em excesso (p. ex., ureia, dióxido de carbono, sódio, produtos de degradação de medicamentos); (4) através dos leucócitos e plaquetas, intervém na protecção e defesa do organismo contra agentes estranhos (p. ex., físicos, químicos, microbianos, parasitários) e lesões causadas por estes.

Para que as referidas funções decorram com eficácia e eficientemente é fundamental que os sistemas e componentes orgânicos envolvidos tenham e mantenham a constituição adequada e a capacidade de se adaptarem às actividades programadas. Adicionalmente, o sangue tem de ser impulsionado e transportado, em condições apropriadas de pressão de perfusão, fluxo e fluidez, pelo sistema cardio-circulatório.

NITRIC OXIDE SIGNALING IN THE MICROCIRCULATION

Buerk DG, Barbee KA, Jaron D.

ABSTRACT

Several apparent paradoxes are evident when one compares mathematical predictions from models of nitric oxide (NO) diffusion and convection in vasculature structures with experimental measurements of NO (or related metabolites) in animal and human studies. Values for NO predicted from mathematical models are generally much lower than in vivo NO values reported in the literature for experiments, specifically with NO microelectrodes positioned at perivascular locations next to different sizes of blood vessels in the mi-

crocirculation and NO electrodes inserted into a wide range of tissues supplied by the microcirculation of each specific organ system under investigation. There continues to be uncertainty about the roles of NO scavenging by hemoglobin versus a storage function that may conserve NO, and other signaling targets for NO need to be considered. This review describes model predictions and relevant experimental data with respect to several signaling pathways in the microcirculation that involve NO. [**Crit Rev Biomed Eng.** 2011; **39(5):397-433**].

PMID:22196161

**MODELING CA²⁺ SIGNALING IN THE MICROCIRCULATION:
INTERCELLULAR COMMUNICATION AND VASOREACTIVITY**

Kapela A, Nagaraja S, Parikh J, Tsoukias NM.

ABSTRACT

A network of intracellular signaling pathways and complex intercellular interactions regulate calcium mobilization in vascular cells, arteriolar tone, and blood flow. Different endothelium-derived vasoreactive factors have been identified and the importance of myoendothelial communication in vasoreactivity is now well appreciated. The ability of many vascular networks to conduct signals upstream also is established. This phenomenon is critical for both short-term changes in blood perfusion as well as long-term adaptations of a vascular network. In addition, in a phenomenon termed vasomotion, arterioles often

exhibit spontaneous oscillations in diameter. This is thought to improve tissue oxygenation and enhance blood flow. Experimentation has begun to reveal important aspects of the regulatory machinery and the significance of these phenomena for the regulation of local perfusion and oxygenation. Mathematical modeling can assist in elucidating the complex signaling mechanisms that participate in these phenomena. This review highlights some of the important experimental studies and relevant mathematical models that provide the current understanding of these mechanisms in vasoreactivity. [**Crit Rev Biomed Eng.** 2011;39(5):435-60].

PMID:22196162

ELEIÇÕES NA SPHM PARA OS ÓRGÃOS SOCIAIS

No dia 12 de Dezembro de 2011, decorreram em Assembleia Geral, as eleições para os Órgãos Sociais da SPHM para o biénio 2012-2014.

Após a contagem dos votos, comprovou-se que a única lista concorrente foi aprovada por unanimidade, tendo sido apurados os seguintes resultados: 19 votos a favor, zero votos brancos e zero votos nulos.

A lista eleita é constituída pelos seguintes membros:

Direcção

Presidente – Prof.^a Doutora Maria Carlota Saldanha Lopes

Vice-Presidentes – Prof. Doutor Henrique Luz Rodrigues
e Dr. José António Pereira Albino

Secretário – Geral – Prof. Doutor Flávio Reis

Tesoureiro – Dr.^a Ana Santos Silva Herdade

Secretários-Adjuntos – Prof.^a Doutora Alice Santos Silva,
Dr. Jorge Lima e Dr. Luís Sargento

Assembleia Geral

Presidente – Prof. Doutor J. M. Braz Nogueira

1.º Secretário – Prof. Doutor Luís Mendes Pedro

2.º Secretário – Prof. Doutor Henrique Sobral do Rosário

1.º Secretário Suplente – Dr. Miguel Frederico Leal Galvão

2.º Secretário Suplente – Dr. Paulo Ferreira da Silva

Conselho Fiscal

Presidente – Prof. Doutor João Eurico Fonseca

1.º Vogal – Dr.^a Maria Helena Baptista Manso Ribeiro

2.º Vogal – Dr. Carlos Manuel dos Santos Moreira

Comissão de Delegados

Delegado da Região Norte – Dr. Manuel Campos

Delegado da Região Centro – Dr. João Morais

Delegado da Região Sul e Regiões Autónomas – Dr. Mário Marques

NOVO MEMBRO DA DIRECÇÃO DA SPHM

Da lista aprovada há somente um novo membro, a Professora Alice Santos Silva, que agora integra a Direcção no cargo de Secretária-adjunta e de quem se faz a devida apresentação:



Alice Santos Silva, é Professora Associada com Agregação, do Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica, da Faculdade de Farmácia e Investigadora do Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto. É Regente da UC de Hematologia do MICF e de Hematologia I e II do MAC da FFUP.

A sua investigação mais recente inclui o estudo de anemias e de outras patologias associadas a alterações eritrocitárias e eritropoiéticas. É autora/co-autora de mais de 100 publicações em revistas/livros científicos internacionais, a maioria relacionada com o estudo de células sanguíneas e moléculas como marcadores de risco em humanos.

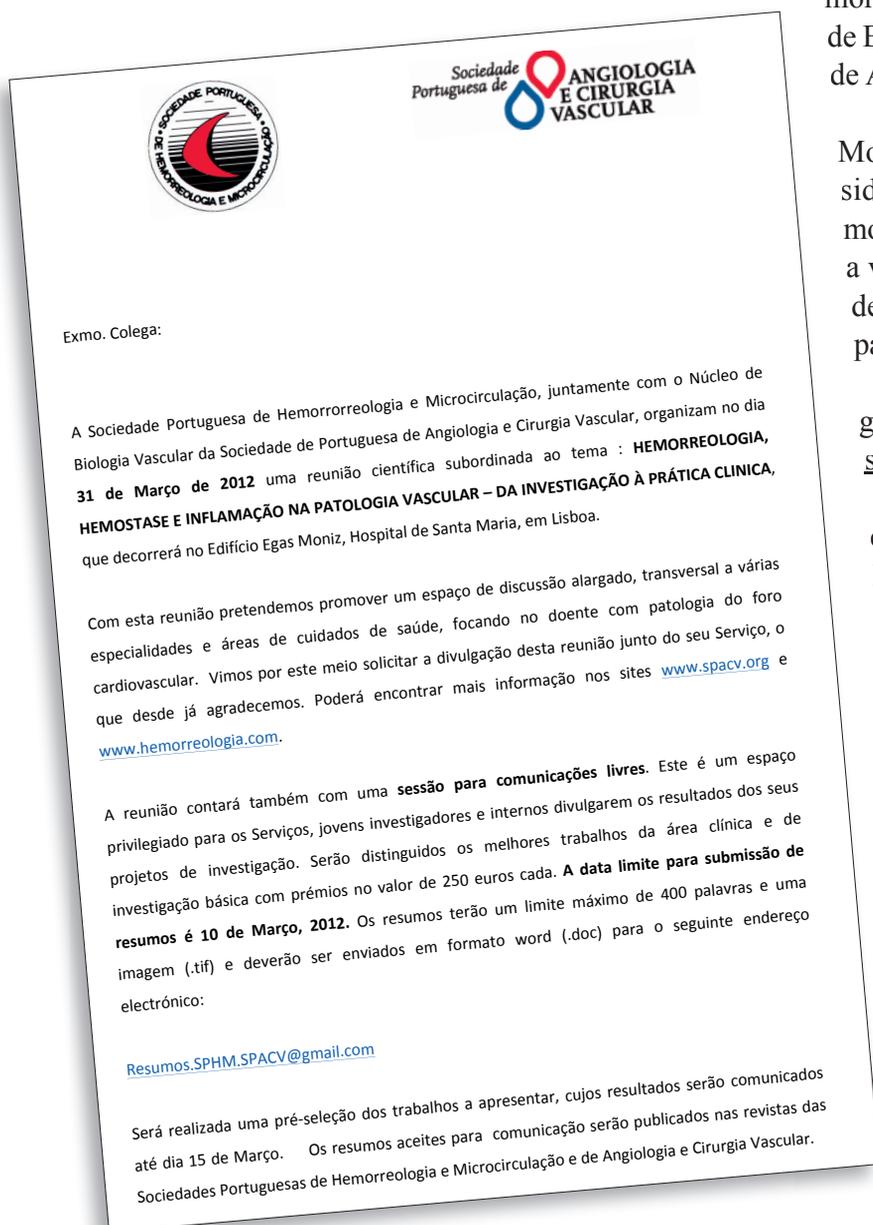
REUNIÃO CONJUNTA DA SPHM-SPACV

Realiza-se no próximo dia 31 de Março uma reunião científica, intitulada “*Hemorreologia, Hemostase e Inflamação na Patologia Vascolar – da Investigação à Prática Clínica*”, organizada pela Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação e pelo Núcleo de Biologia Vascolar da sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascolar.

A reunião, que decorrerá no Edifício Egas Moniz da Faculdade de Medicina da Universidade, de Lisboa, tem por objectivo promover uma discussão alargada e transversal a várias especialidades e áreas de Cuidados de Saúde, com incidência no doente com patologia cardiovascular.

Para mais informações sobre o programa, poderá também consultar www.spacv.org e www.hemorreologia.com.

São apresentados de seguida a carta convite da Comissão Organizadora e o Programa da Reunião Científica.



**HEMORREOLOGIA, HEMOSTASE E INFLAMAÇÃO NA PATOLOGIA VASCULAR
DA INVESTIGAÇÃO À PRÁTICA CLÍNICA**

Lisboa, 31 Março 2012

- 09:30 **Sessão de abertura** (Doutor Flávio Reis/
Dr. Frederico Gonçalves)
- 09:45 **Simpósio 1 – Antiagregantes plaquetários em patologia vascular – novos horizontes**
Moderador: Dr. Duarte Cacela/ Prof. Jorge
Ferreira
Resistências a antiagregantes plaquetários – um problema oculto
Dr. Duarte Cacela
Antiagregantes plaquetários e antitrombóticos: novos horizontes
Prof. Pedro Monteiro
A sulodexida no contexto da doença vascular periférica.
Dr. Pedro Lopes
Antiagregação plaquetária após intervenção endovascular periférica
Dr. Sérgio Eufrásio
- 11:15 **Coffee-break**
- 11:30 **Simpósio 2 – Anticoagulantes em patologia vascular – novos horizontes**
Moderadores: Dra. Ruth Galdes/ Prof.
Armando Mansilha
Dabigatran na prevenção do AVC em doentes com FA
Prof. Jorge Ferreira
Novos Anticoagulantes Oraís, Foco na Inibição Direta do Fator Xa
Dr. Pedro Marques da Silva
Trombofilias e prevenção na mulher grávida
Dr. Jorge Lima
Polimorfismos genéticos e o risco de trombose venosa profunda – implicações terapêuticas
Prof. Armando Mansilha
- 12:30 **Comunicações livres**
- 13:30 **Almoço**
- 14:30 **Simpósio 3 – A função dos inibidores da síntese do colesterol na função plaquetária e endotelial e suas implicações na patologia vascular**
Moderadores: Dr. José Pereira Albino/ Dr. Luís Mota Capitão
Terapêutica intensiva redutora do colesterol – eficácia vs. Segurança
Dr. Pedro Marques da Silva
Qual o papel dos inibidores da síntese do colesterol na endarterectomia e “stenting” carotídeos
Prof. Luís Mendes Pedro
Estatinas e risco peri-operatório em patologia vascular
Dr. Frederico Gonçalves
- 15:30 **Simpósio 4 – Inflamação, hemostase e hemorreologia: prevenção do risco cardiovascular**
Moderadores: Prof. Braz Nogueira/ Prof. Luís Mendes Pedro
Fatores de risco cardiovascular em doentes renais crónicos em hemodiálise. Perfil lipídico, anemia e resistência à rhEPO, acesso vascular e inflamação – “follow-up” do primeiro ano.
Prof.^a Alice Santos Silva
Prevenção primária e secundária da doença cardiovascular
Prof. Victor Ramalinho
Tratamento médico na doença arterial periférica: uma competência do cirurgião vascular
Dr. Augusto Ministro
Alterações microcirculatórias na úlcera venosa: existe um papel para a farmacoterapia?
Dr. Pereira Albino
- 16:45 **Sessão de encerramento**
Prof.^a Carlota Saldanha/ Dr. Rui Almeida

OUTRAS REUNIÕES

Realiza-se em Nice (França), nos dias 3 e 4 de Junho do corrente ano, o 5.º Congresso Mediterrânico de Patologia Venosa.



5^{ÈME} CONGRÈS MÉDITERRANÉEN DE PATHOLOGIE VEINEUSE
5TH MEDITERRANEAN MEETING OF VENOUS DISEASE

STRATÉGIES ET MOYENS DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE
STRATEGY AND MEANS FOR THE TREATMENT OF VENOUS INSUFFICIENCY

Vendredi 3 et Samedi 4 juin 2011
Friday June 3rd and Saturday 4th of June 2011
Boscolo Hôtel Plaza, Nice, France



Avec la participation de / Under the auspices of

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
PHLEBÉLOGIE

SCU
Société de Chirurgie Vasculaire
de Langue Française

CONVITE

A Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) aceita para publicação no seu BOLETIM artigos de curta extensão. O Boletim é editado quatro vezes por ano em formato de papel e electrónico (www.hemorreologia.com), sendo distribuído gratuitamente a individualidades e instituições científicas e culturais.

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 óptica (*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 directamente 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 Hemorrhology and Microcirculation (Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, SPHM) is pleased to welcome short papers for publication in its BOLETIM. This publication, in paper and online (www.hemorreologia.com), is distributed four times a year free of charge to the members of the Society.

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 optic version (*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: pubcienciaevinda@sapo.pt