

CONCEITOS SOBRE HEMORREOLOGIA E MICROCIRCULAÇÃO HUMANAS

J. Martins e Silva¹

TEMA 8 – FLUXO SANGUÍNEO

FLUXO ATRAVÉS DE TUBOS CILÍNDRICOS

O fluxo sanguíneo representa a deslocação intravascular de uma suspensão concentrada maioritariamente constituída por eritrócitos deformáveis em solução aquosa de sais e proteínas. Essa deslocação, contínua, pulsátil, percorre todo o corpo a velocidades variáveis, através de vasta rede circulatória de artérias, veias e capilares, com extensão, conformação e calibres distintos. De modo a entender melhor as particularidades hemorreológicas do fluxo sanguíneo na circulação humana, são analisadas algumas questões básicas sobre o fluxo de soluções viscosas através de tubos cilíndricos e rígidos com raio, extensão e sob temperaturas diferentes.

Há dois principais tipos de fluxo, o *laminar* e o *turbulento*. O primeiro é representado por partículas líquidas que se deslocam em camadas paralelas, entre si e às paredes do tubo em que fluem, de modo constante, suave e independentemente da duração do fluxo (Fig. 1A).

De acordo com os princípios enunciados anteriormente (vide Tema 7), a relação de cisalhamento ($\dot{\gamma}$) é equivalente ao quociente diferença da velocidade ($\Delta V = V_o - V$) de deslocação de duas camadas paralelas) pelo intervalo de separação entre aquelas camadas (Δy):

$$\dot{\gamma} = \Delta V / \Delta y$$

Pelo contrário, o fluxo turbulento (Fig. 1B) caracteriza-se por ser caótico, quer na velocidade quer pela deslocação irregular das partículas componentes.

Nos líquidos *newtonianos*, o fluxo laminar é proporcional à queda de

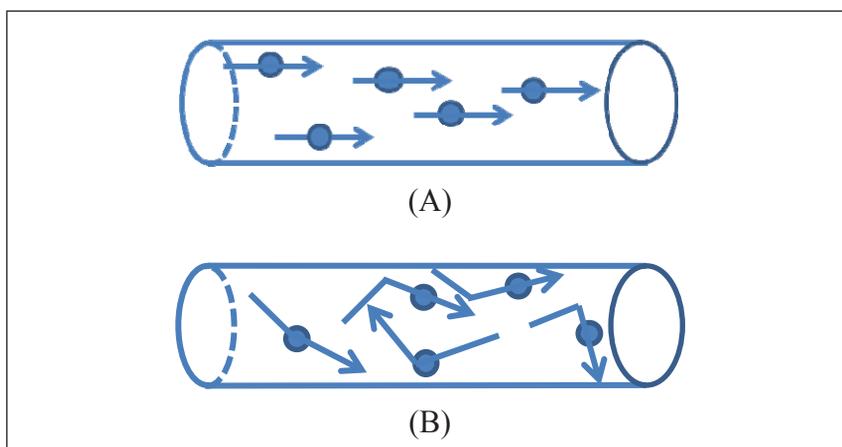


Figura 1. Representação esquemática do fluxo laminar (A) e do turbulento (B) de partículas líquidas (●) em tubo cilíndrico. As setas apenas a cada partícula indicam a respectiva direcção.

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

pressão intratubular e depende da tensão de cisalhamento, enquanto no fluxo turbulento, a redução é proporcional ao quadrado da velocidade média. Fazendo aumentar a velocidade do fluxo, a partir de determinado ponto (denominado *número Reynold*, Re , unidade sem dimensão), a corrente deixa de ocorrer em planos paralelos estáveis (fluxo laminar), começando por evidenciar irregularidades e, depois, difusão multidireccional crescente (fluxo turbulento).

O valor de Re num tubo recto e cilíndrico é aproximadamente igual a 2000. Abaixo deste nível o fluxo é laminar, passando a turbulento quando superior. Porém, o valor de Re pode ser muito inferior (p.ex. entre 10 e 100) quando o fluxo ocorre em tubos com geometria variável e ou constricções. A partir do ponto de transição, a irregularidade direccional das partículas, efeitos de inércia e a dissipação de energia cinética justificam o aumento da resistência ao fluxo (Fig.2).

Para a interpretação do fluxo das partículas na circulação sanguínea, é conveniente começar pela análise do

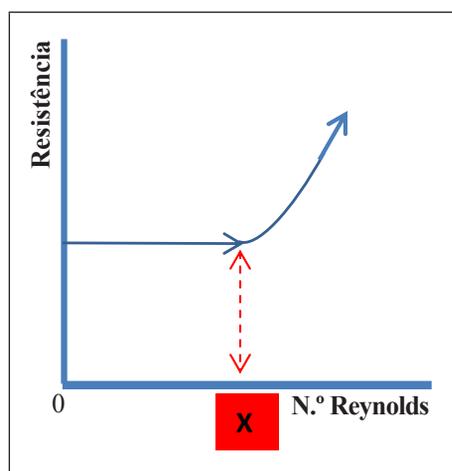


Figura 2. Relação entre resistência ao fluxo e o número Reynolds. Quando o fluxo laminar (A) se transforma em turbulento (B), em X (número Reynolds), a resistência aumenta.

fluxo laminar de um líquido viscoso através de um tubo cilíndrico rígido, com determinadas dimensões.

Conceptualmente, o fluxo laminar é constituído por camadas adjacentes paralelas (entre si e à parede do tubo), ou por um conjunto de cilindros telescópicos (representativos do percurso percorrido pelas partículas em suspensão) que deslizam entre si a velocidades crescentes, desde a parede (valor mínimo, equivalente a repouso) até ao eixo longitudinal do tubo (máximo).

A tensão de cisalhamento, igual a zero no eixo longitudinal, aumenta linearmente com o valor de R até máximo, junto da parede tubular. Sendo mínima a velocidade linear do fluxo junto da parede tubular, e máxima no centro, verifica-se o inverso quanto ao valor do gradiente de velocidade (ou relação de cisalhamento, γ') entre as camadas paralelas (ou cilindros concêntricos), que atingem o valor menor (na dependência da tensão de cisalhamento e das propriedades do líquido) no centro, e o máximo junto da parede tubular (relação de cisalhamento de parede). Deste modo, o perfil de velocidade do fluxo evidencia um perfil em curva parabólica, que atinge o seu máximo no eixo do tubo (Fig.). O atrito entre as camadas (ou cilindros) adjacentes do fluido é anulado pela tensão de cisalhamento (τ).

Nos líquidos newtonianos, a viscosidade pode ser uma função dos valores da tensão ou da relação de cisalhamento, ou ser calculada directamente pela *equação de Hagen-Poiseuille*, a partir das dimensões do tubo (R , raio; L , extensão), valor do fluxo (Q) e diferença de pressão (ou gradiente de pressão) do líquido in-

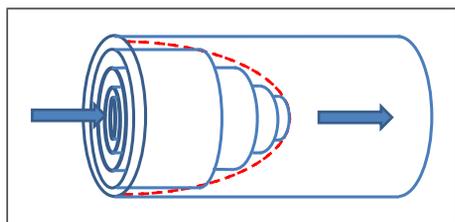


Figura 3. Representação do fluxo laminar (a seta indica a direção) e respectivo gradiente de velocidade (curva a tracejado vermelho), definido pela velocidade relativa de cada cilindro telescópico concêntrico. A velocidade relativa varia do valor zero, junto à parede tubular, até ao máximo, no eixo longitudinal.

tratubular entre dois pontos separados pela distância L (ΔP).

Em alternativa, o valor do fluxo que passa através do tubo pode ser calculado através da mesma equação.

Embora os líquidos não-newtonianos não obedeçam aos critérios dos newtonianos, é usual utilizar a equação de Hagen-Poiseuille para o cálculo da respectiva viscosidade. O valor obtido para determinado líquido viscoso, representativo da média intratubular, designa-se *viscosidade aparente* (η_a).

VISCOELASTICIDADE E VISCOSIDADE DO SANGUE

A reologia do sangue (vide Tema 1) e, por consequência, o seu fluxo *in vitro* (em tubos cilíndricos) ou intravascular (*in vivo*), são determinados por factores intrínsecos e extrínsecos. Dos intrínsecos destacam-se quatro factores: *hematócrito*, *viscosidade plasmática*, *agregação eritrocitária* e *deformabilidade eritrocitária*. Entre os extrínsecos cabe citar três: *tensão de cisalhamento*, *diâmetro (tubular ou vascular)* e *temperatura*. Este conjunto será analisado em particular mais adiante (Tema 9).

Os factores intrínsecos justificam (vide Tema 7), que o fluxo (relação de cisalhamento) do sangue não seja proporcional à força externa (tensão de cisalhamento) que lhe é aplicada. Em consequência, quando submetido a uma força deformante, o sangue evidencia características mistas, próprias de uma substância viscosa mas, ao mesmo tempo, também elástica¹, com distensão dependente do tempo de actuação. Por conseguinte, o sangue tende a comportar-se como um meio líquido viscoelástico constituído por partículas elásticas (elementos celulares, maioritariamente eritrócitos) dispersas num meio viscoso, o plasma. Deste modo, o comportamento *não-newtoniano* do sangue, interpretado em termo de *viscoelasticidade*, pode variar no sentido dos materiais sólidos ou dos líquidos, em função da respectiva composição e da tensão de cisalhamento aplicada.

Tendo em conta que o valor da viscosidade sanguínea (η) corresponde ao quociente da tensão (τ) pela relação de cisalhamento ($\dot{\gamma}$),

$$\eta = \tau / \dot{\gamma}$$

conclui-se que, sob valores estáveis da tensão de cisalhamento, o aumento da viscosidade implica numa menor velocidade do fluxo (menor relação de cisalhamento). Se a relação de cisalhamento for constante e houver hiperviscosidade, a tensão de cisalhamento terá de aumentar para que o sangue flua na rede vascular. Por outras palavras, a viscosidade sanguínea

¹ Enquanto um líquido viscoso tende a resistir à deformação imposta pela tensão durante o tempo em que é exercida, mas sem recuperar a forma inicial, um corpo elástico é por natureza um sólido cuja distensão é proporcional à tensão, mas que recupera a forma inicial quando aquela força cessa.

tende a diminuir (maior fluidez) com o aumento da tensão (ou relação) de cisalhamento e respectiva duração, sucedendo o oposto quando diminui o valor destas últimas variáveis.

A determinação da viscosidade sanguínea requer a utilização de instrumentos (viscosímetros) que analisam o sangue sob valores específicos da relação ou da tensão de cisalhamento. Embora a variabilidade nos modelos de viscosímetros disponíveis dificulte a comparação de resultados e a definição de valores idênticos, é possível estabelecer algumas conclusões. Por exemplo, no sangue de indivíduos saudáveis, a viscosidade sanguínea sob valores elevados da relação de cisalhamento ($> 50 \text{ s}^{-1}$) ou da tensão de cisalhamento ($> 0.25 \text{ Pa}$) depende principalmente do hematócrito. A diminuição dos valores de cisalhamento ($\dot{\gamma} < 1 \text{ s}^{-1}$; $\tau < 0,02 \text{ Pa}$) induzem a agregação eritrocitária, e o subsequente aumento da viscosidade sanguínea.

FLUXO DE SANGUE NA REDE CIRCULATÓRIA

O fluxo sanguíneo é determinado pelas suas propriedades reológicas e pela estrutura e características hemodinâmicas do sistema cardiovascular que perfunde (vide Temas 3 e 5). Em humanos normais, o sangue flui continuamente a mais de 100 mm/s nas grandes artérias e a cerca de 0.5 mm/s nos microvasos, numa rede circulatória heterogénea constituída por vasos com calibre entre cerca de 30 e 0,005 mm.

Os vasos sanguíneos não são tubos rígidos e inertes à passagem do sangue. Pelo contrário, são órgãos sensíveis a

mediadores químicos em circulação (p.ex, hormonas, neurotransmissores, citocinas) à acção constante das forças de cisalhamento do fluxo de sangue no endotélio vascular (mecanotransdução). Aparentemente, as propriedades da parede vascular, em que se inclui a adaptação da geometria e capacidade hemodinâmica geral ou localizada, resultam de um sistema complexo de controlo de retro-inibição ou retro-activação em que intervêm sinais moleculares induzidos pelo fluxo sanguíneo. Um dos mecanismos mais característicos (a que acrescem muitos outros, que actuam em simultâneo) é o do controlo da tensão de cisalhamento de parede pelo diâmetro vascular dependente daquela tensão.

A ramificação progressiva da rede vascular desde a aorta até à rede capilar, depois revertida no sentido inverso até ao coração direito, explica a existência de uma profunda variação entre a superfície continente (vasos) e o volume do conteúdo (sangue). Esta relação quase quadruplica no sentido da periferia, representada pela microcirculação, deste modo favorecendo particularmente as trocas de gases e nutrientes entre o sangue e os tecidos periféricos. Todavia, a morfologia e distribuição das vias circulatórias podem ser alteradas em diversas circunstâncias, p. ex., por adaptação rápida ou prolongada a desequilíbrios entre as exigências metabólicas e a quantidade de nutrientes e oxigénio fornecidas aos tecidos ou órgãos (em geral ou restritos), ou em situações patológicas que se acompanham de neovascularização, com destaque para a formação de vasos condutores colaterais.

A subsequente variabilidade do comprimento e calibre da árvore circulatória acarretam numa grande he-

terogeneidade das características hemodinâmicas e hemorreológicas. Na vertente arterial da circulação, a pressão intravascular é substancialmente reduzida a partir dos segmentos arteriulares, pelo que na vertente venosa a pressão de deslocação sanguínea permanece habitualmente baixa. Na vertente arterial, a tensão de cisalhamento de parede aumenta progressivamente, entre cerca de 1 Pa (na aorta e grandes vasos) e 10 Pa (na microcirculação, com destaque nas arteríolas), diminuindo abruptamente a partir das vénulas pós-capilares. Estes valores indicam que a viscosidade aparente do sangue depende pouco dos índices de cisalhamento. Em contrapartida, o eventual aumento da viscosidade sanguínea venular em situações de débito cardíaco subnormal, poderá elevar a resistência vascular ao nível do território pré e pós-capilar.

Para uma melhor elucidação das condições circulatórias do sangue e ilações funcionais e patológicas a nível dos diferentes órgãos, importa rever, em primeiro lugar, as principais características do sistema vascular. Neste propósito, ainda que sem limites morfológicos precisos mas atendendo à respectiva funcionalidade, poderão ser individualizados quatro segmentos/compartimentos principais:

- Vasos condutores (compartimento de alta pressão);
- Vasos de resistência (compartimento de controlo);
- Capilares e vénulas (compartimento de trocas);
- Vasos de capacitância (compartimento de baixa pressão).

O compartimento de alta pressão inclui a aorta e principais artérias co-

laterais, em que o sangue está sujeito a elevada tensão de cisalhamento, em particular durante a sístole. Como a designação indica, é um sector em que a pressão elevada (intravascular e transmural) é determinada, sobretudo, pela contractilidade (ejecção sistólica) cardíaca e pela resistência periférica total. O fluxo pulsátil imposto pelo ritmo cardíaco justifica a variabilidade intermitente da pressão e da velocidade circulatória na fracção (5-10%) de volemia total presente no compartimento. As alterações estruturais e composição da parede vascular, subseqüentes ao envelhecimento e a anomalias patológicas, repercutem-se negativamente no fluxo e pressão intravascular.

O compartimento de controlo é representado pelas arteríolas. A par de características hemodinâmicas semelhantes às do compartimento anterior (designadamente, pulsatilidade do fluxo, valores elevados da tensão e relação de cisalhamento as arteríolas), aqueles vasos, através da resposta do músculo liso arteriolar a estímulos endógenos e exógenos, regulam a resistência ao fluxo local e regional, com repercussões na distribuição de sangue nos tecidos a jusante, perfusão pós-arteriolar e redução da pressão arteriovenosa total (vide Temas 4 e 5). As variações de pressão e distribuição do fluxo sanguíneo podem ser afectadas, a este nível, pelo número de bifurcações, as quais podem ser, também, a causa de repartição heterogénea de corpúsculos celulares e plasma pelos vasos divergentes.

O fornecimento de nutrientes metabólicas e oxigénio e a remoção de produtos teciduais decorrem através da parede de capilares e vénulas pós-capilares, por difusão

simples ou mecanismos específicos de transporte (vide Temas 4, 5 e 6). A eficácia do sistema é particularmente favorecida pela área de contacto estabelecida entre o conteúdo sanguíneo, microvascular e tecidos envolventes, a que acresce a influência de factores hemodinâmicos e hemorreológicos locais. O sangue que perfunde a rede capilar evidencia valores mais elevados de tensão e relação de cisalhamento, embora com episódios frequentes de intermitência circulatória de causa diversa. Em contrapartida, o fluxo nas vénulas pós-capilares tem os níveis de cisalhamento mais baixos de todo o sistema vascular. Esta diferença justifica que a reabsorção ocorra preferencialmente a este nível, enquanto a filtração prevalece ao longo do percurso capilar, ainda que o equilíbrio final entre filtração e reabsorção dependa do sistema linfático. Adicionalmente, a filtração do conteúdo hídrico do sangue para os tecidos induz uma fase transitória de hemoconcentração, que reverte aos valores iniciais somente no percurso das vénulas pós-capilares, excepto em situações de estase de causa patológica.

O compartimento de capacitância, que contém cerca de 80% da volemia total, engloba as grandes veias, incluindo as pulmonares e o coração direito. Como o nome indica, é um sector com pressão intravascular muito reduzida, dependendo essencialmente da distensibilidade induzida pelo sangue que recebe e não do débito cardíaco ou da resistência vascular periférica. O segmento das vénulas pós-capilares apresenta particularidades relevantes. Primeiro, a quantidade de san-

gue recebe é condicionada pela resistência pré-capilar; quando esta diminui, a pressão e o fluxo de sangue a jusante aumentam. Segundo, a parede venular, além de muito fina, está quase desprovida de músculo liso, o que lhe minimiza as possibilidades contrácteis, ao contrário do que sucede nos segmentos venosos que lhe dão continuidade, favorece a quase estagnação local do sangue, com valores mínimos da tensão de cisalhamento de parede ($\leq 1\text{Pa}$). Terceiro, no seguimento do anterior, aumenta a interacção de alguns constituintes do sangue com a parede vascular, e vice-versa, em particular nas situações favoráveis à hemoconcentração local, o que tende a contribuir para o aumento da viscosidade aparente do sangue, coagulação e subsequente trombogénese.

À anterior caracterização do sistema vascular cabe acrescentar outras particularidades da circulação real, em que se destacam.

- Efeito de entrada do fluxo sanguíneo nos grandes vasos;
- Pulsatilidade;
- Efeito da geometria vascular no fluxo sanguíneo.

Na parte inicial de vasos com número Reynolds elevado, a velocidade do fluxo é quase uniforme, desde a parede ao eixo. Este *efeito de entrada* resulta de a viscosidade da camada de sangue mais em contacto com a parede permanecer quase estacionária durante um determinado período, no qual também provoca a contínua redução de velocidade das camadas adjacentes do fluxo. Progressivamente, a viscosidade delimi-

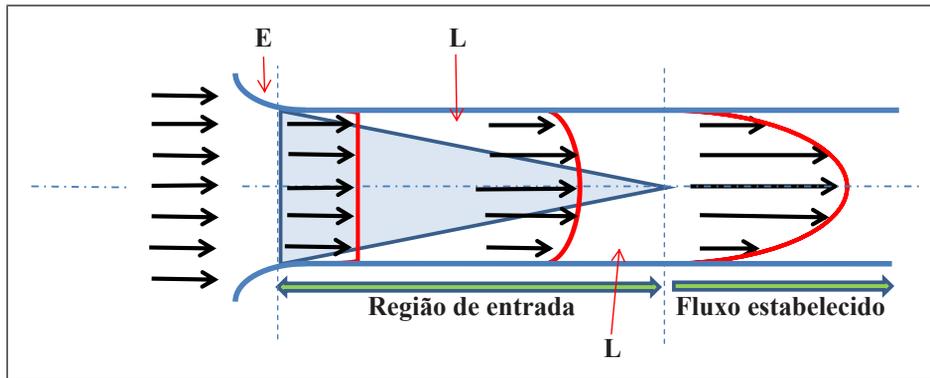


Figura 4. Representação do *efeito de entrada* (E) e formação da *camada limite* (L) no início do fluxo uniforme de um líquido viscoso, de um reservatório para um tubo circular. Devido à viscosidade, a relação de parede é muito elevada, com velocidade quase nula do líquido em contacto com a parede tubular, enquanto a parte central tem viscosidade menor (a azul). A *camada limite* alarga-se progressivamente, aumentando a viscosidade, à medida que aumenta a velocidade do fluxo, da parede ao eixo tubular. Por fim, na região em que o fluxo está completamente desenvolvido e viscoso atingiu-se o equilíbrio entre o gradiente de pressão e tensão de cisalhamento, com perfil de velocidade parabólico.

ta uma *camada limite* que abrange o conteúdo sanguíneo até ao eixo do tubo. Neste ponto, a par com diminuição da relação de cisalhamento (desde a parede até ao eixo), é estabelecido o gradiente de velocidade em fluxo regular (Fig.4).

O fluxo sanguíneo é pulsátil na vertente arterial, sendo já residual ao nível dos capilares. Há, porém, variações de pulsação num mesmo vaso sanguíneo.

A existência de estenoses, ramificações e curvas ao logo do trajecto vascular tende a originar variações súbitas de direcção e de velocidade do fluxo. Daqui podem resultar fluxos secundários, redemoinhos ou zonas de recirculação entre o fluxo e a parede. Este tipo de perturbações contribui potencialmente para a localização de placas ateroscleróticas e trombogénese.

BIBLIOGRAFIA

- Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 2009;73:1983-92.
- Chien S. Blood rheology and its relation to flow resistance and transcapillary exchange, with special reference to shock. *Adv Microcirc* 1969; 2: 89-103.
- Duling BR. Oxygen metabolism and microcirculatory control. In "Microcirculation", G Kaley, BM Altura (eds). Baltimore: University Park Press, 1978, Vol II, pp. 371-400.
- Gaehgtens P, Pries AR, Ley K. Structural and rheological characteristics of blood flow in the circulation. In: "Clinical Hemorheology", S Chien, J Dormandy, E Ernest, A Matrai (eds). Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1987, pp.97-124.
- Lipowsky HH, Kovalcheck S, Zweifach BW. The distribution of blood rheological parameters in the microcirculation of cat mesentery. *Circul Res* 1978;43: 738-49
- Matrai A, Whittington RB, Skalak R. Biophysics. In: "Clinical Hemorheology", S. Chien, J Dormandy, E Ernst, A Matrai (Eds). Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1987, pp. 9-71.
- Meyers MA, and Chawla KK. "Mechanical Behavior of Materials". Cambridge: Cambridge University Press, 2009, pp.120-137.
- Pries AR, Secomb TW. Modeling structural adaptation of microcirculation. *Microcirculation*. 2008;15:753-64.
- Turitto VT, Goldsmith HL. Rheology, transport, and thrombosis in the circulation. In "Vascular Medicine", 2ª edição, J Loscalzo, MA Creager, V Dzau (eds). Boston: Little, Brown and Company, 1996, pp.141-84.