
ASPECTOS HEMORREOLÓGICOS DA CIRCULAÇÃO HUMANA

*João A. Martins e Silva**

Introdução

O estudo da deformação e fluxo de sangue (que constitui o âmbito da Hemorreologia) vem assumindo importância crescente em Medicina, após muitos anos de relativo ostracismo. Actualmente, os conceitos hemorreológicos não podem ser dissociados da interpretação fisiopatológica de numerosas situações clínicas, sejam estas de raiz hemorreológica ou envolvam o campo de acção tradicional de diversas outras especialidades médicas. Em qualquer dos casos verifica-se uma interdependência do comportamento físico do sangue com a deformabilidade do sistema cardiovascular.

O fluxo sanguíneo é uma variável essencial para a manutenção funcional dos órgãos e, genericamente, para a vida humana. A redução do fluxo sanguíneo poderá constituir o mecanismo comum subjacente à disfunção ou morte em diversas manifestações tromboembólicas, por exemplo na doença arterial oclusiva, trombose venosa, isquémia retiniana ou colapso circulatório, entre outras.

Todavia, o fluxo sanguíneo será limitado não só por aquelas obstruções vasculares mas também pela redução da fluidez do sangue. As consequências da menor fluidez sanguínea podem ser menos evidentes que os sinais anatomo-

* Professor Catedrático e Regente da disciplina de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

mo-patológicos de uma estenose arterosclerótica ou de um trombo e, no entanto, influenciarem tanto ou mais as condições circulatórias, ou trocas de gases e metabolitos, ao nível dos diversos sistemas corporais. Pelos progressos verificados nas duas últimas décadas poderá dizer-se que o fluxo sanguíneo em determinada patologia vascular depende de factores hemorreológicos. A melhoria das propriedades reológicas do sangue também parece justificar a recuperação clínica em diversas situações patológicas.

O comportamento reológico do sangue é influenciado pelas propriedades e interações de todos os seus componentes (elementos celulares e plasma), bem como por condições externas, implícitas na dinâmica circulatória. Embora as alterações emergentes em um ou mais dos factores hemorreológicos acabem por se reflectir em todos os sectores circulatórios, a microcirculação será potencialmente a mais afectada.

Em parte, essa particularidade seria explicada pela «incompatibilidade» geométrica entre os elementos celulares mais abundantes no sangue (os eritrocitos) e o diâmetro da rede capilar perfundida: enquanto os eritrocitos normais humanos exibem diâmetros de 7,5 a 8,5 μ em repouso, o dos capilares varia entre 3 a 5 μ . Na sequência deste desequilíbrio poder-se-ia admitir que a fluidez normal do sangue e, também, a perfusão de todos os sectores corporais depende de eritrocitos flexíveis, capazes de se deformar ao nível dos segmentos mais estreitos da microcirculação e zonas de bifurcação vascular.

Nesta ordem de ideias, que substanciam um novo conceito hemodinâmico, o eritrocito ocupa um lugar primordial na modulação da fluidez sanguínea, indispensável à impulsão das dispersões celulares através das redes vasculares corporais.

No presente trabalho serão analisados os diversos factores hemorreológicos e dado especial relevo às condições do fluxo sanguíneo na microcirculação.

Viscosidade sanguínea

Conceitos gerais

Entre todas as propriedades do fluxo sanguíneo, a mais importante é a *viscosidade*, ou seja, o inverso da *fluidez* do sangue. Todos os líquidos, em

maior ou menor grau, oferecem resistência às forças que tendem a alterar-lhes a forma ou, mais especialmente, a induzir-lhes o fluxo.

Em corrente laminar, admite-se que cada líquido seja representado por diversas «camadas» adjacentes que se deslocam paralelamente entre si a velocidades diferentes (1,3). Do movimento relativo das camadas líquidas e subsequente fricção interna (*cisalhamento*) resulta a resistência ao fluxo, que define a viscosidade do líquido. O gradiente de velocidade gerado pela aplicação de uma força entre as diferentes camadas reflecte a *relação de cisalhamento*, enquanto as forças requeridas para induzir aquele gradiente de velocidade (que anula a resistência entre as camadas adjacentes em movimento e induz o fluxo) corresponde à *tensão de cisalhamento* (Quadro I).

QUADRO I

Conceitos básicos de viscometria

Tensão de cisalhamento (N/m², Pa ou mPa)

Força requerida para vencer a resistência entre duas camadas adjacentes do sangue em movimento e que induz o fluxo sanguíneo.

Tensão de cisalhamento limiar

A menor tensão de cisalhamento que inicia o fluxo do sangue em estase.

Relação de cisalhamento (s⁻¹)

Gradiente de velocidade de um líquido, induzido pela tensão de cisalhamento.

Viscosidade

Mede a fricção interna da corrente líquida, expressando o quociente da tensão de cisalhamento pela relação de cisalhamento.

Na Fig. 1 são ilustradas as definições anteriores: A e B representam duas camadas de um líquido que, impulsionadas pelas forças F, se deslocam paralelamente entre si a velocidades relativas diferentes (v_a e v_b). Admitindo que A se desloca mais rapidamente que B na unidade de tempo, o gradiente de velocidade será derivado da diferença entre v_a e v_b (Δv), a dividir pela distância a que se encontram ambas as camadas (Δx). O quociente da velocidade (distância por unidade de tempo) pela distância, representa a unidade de expressão convencional da relação de cisalhamento em recíproco de tempo,

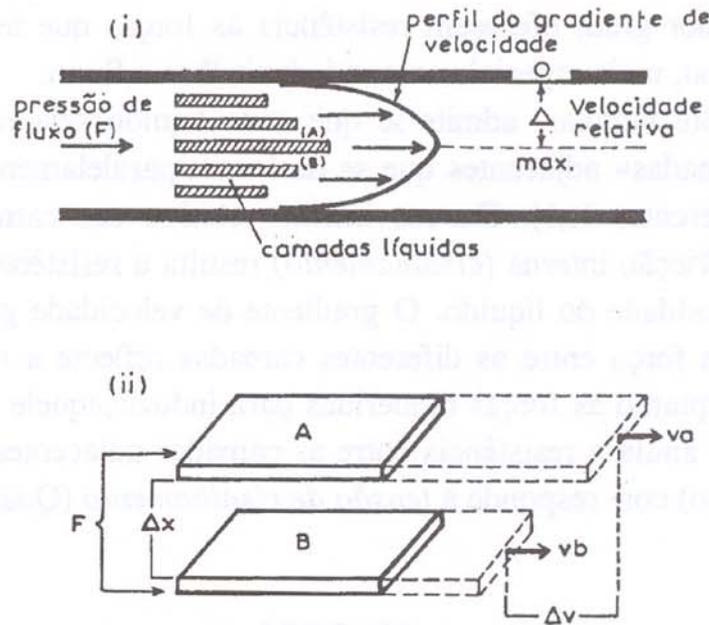


Fig. 1 – Definição fundamental da viscosidade, segundo Isaac Newton. (i) representa o perfil do gradiente de velocidade pela aplicação da pressão de fluxo (F) nas camadas líquidas contidas num tubo cilíndrico; a velocidade da deslocação aumenta gradualmente das paredes (mínimo) para o eixo do tubo (máximo); (ii) representa o efeito de uma força tangencial (F) em duas daquelas camadas líquidas, A e B, de que resulta a velocidade de fluxo e a fricção entre ambas as camadas em movimento. A camada superior (A) desloca-se com uma velocidade (v_a) superior à da camada B, que a empurra; esta camada, ao ser retida pela camada A, desloca-se com menor velocidade (v_b). A diferença de velocidade é indicada por Δv , sendo Δx equivalente à distância entre as duas camadas líquidas sob observação; o quociente de Δv por Δx , que corresponde ao gradiente de velocidade entre ambas as camadas, define a relação de cisalhamento. A força (F) exercida por unidade de superfície (A ou B) e que produz aquele gradiente de velocidade reflecte a tensão de cisalhamento. A resistência ao fluxo, provocada pela fricção entre as duas camadas adjacentes que se deslocam a velocidades diferentes, expressa a viscosidade do líquido, também definido pelo quociente entre a tensão e a relação de cisalhamento (adaptado de Burton, referência 1 e Chien, referência 4).

ou seja, no inverso de segundo (s^{-1}). A tensão de cisalhamento, que corresponde à força aplicada tangencialmente por unidades de área (F/A ou F/B) é inferida em unidades Newton por metro quadrado (N/m^2) ou, mais frequentemente, em unidades Pascal (Pa) ou miliPascal (mPa).

A viscosidade poderá agora ser redefinida como a razão entre a tensão de cisalhamento e a relação de cisalhamento, expressando-se em Pas-

cal.segundo (Pa.s) ou miliPascal.segundo (mPa.s), em que um mPa.s é igual a um centipoise (cP).

$$\text{Viscosidade(mPa.s)} = \frac{\text{tensão de cisalhamento (mPa)}}{\text{relação de cisalhamento (s}^{-1}\text{)}}$$

A tensões de cisalhamento constantes quanto maior for a viscosidade do líquido menor será a velocidade do fluxo (relação de cisalhamento). Por sua vez, para relações de cisalhamento constantes, torna-se indispensável aumentar a tensão de cisalhamento para que o líquido flua em situações de hiperviscosidade. Em determinados líquidos (por exemplo, a água, muitos óleos e o plasma) sob temperatura constante a tensão é directamente proporcional à relação de cisalhamento. Nestas condições, que caracterizam o comportamento «newtoniano», a viscosidade é constante qualquer que seja a relação de cisalhamento (Fig. 2).

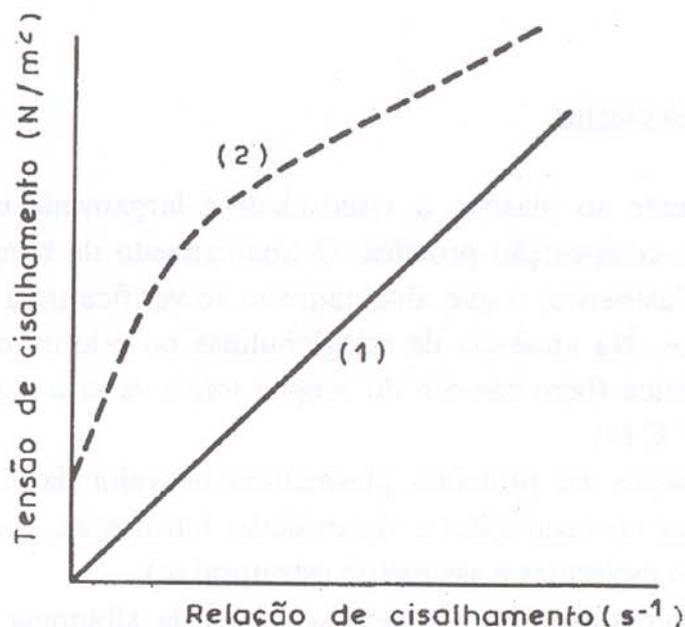


Fig. 2 – Viscosidade de um líquido com comportamento newtoniano (1) e de outro não-newtoniano (2), a temperatura constante. Em (1) a viscosidade permanece constante, independentemente da força aplicada ao líquido e da relação de cisalhamento daí resultante. Pelo contrário, em (2), a tensão de cisalhamento não é proporcional à relação de cisalhamento; em consequência, a viscosidade aumenta espontaneamente a valores baixos da relação de cisalhamento, mas tende para um comportamento newtoniano quando medida a valores elevados (adaptado de Chien, referência 4).

Nos líquidos «não-newtonianos», em que se inclui o sangue total, não há proporcionalidade entre a tensão e a relação de cisalhamento: a redução da tensão induz uma diminuição ainda mais acentuada da relação de cisalhamento (Fig. 2). Em consequência, a viscosidade do sangue total assume valores desproporcionadamente elevados para valores baixos da relação de cisalhamento (inferiores a 50 s^{-1}) verificados, por exemplo, no sangue venoso (4). Em termos práticos, este comportamento «não-newtoniano» implica que para movimentar lentamente o sangue é necessária uma força superior à que o impulsiona mais depressa. A níveis elevados da relação de cisalhamento, habituais nas artérias ($100\text{-}200 \text{ s}^{-1}$), o sangue normal exhibe viscosidade constante, assemelhando-se aos líquidos «newtonianos».

Entretanto, para que o sangue em repouso possa fluir é indispensável um mínimo de tensão de cisalhamento, designado por *tensão de cisalhamento limiar* (Fig. 2). Este mínimo tem de ser excedido para que o sangue possa movimentar-se, cessando o fluxo logo que a tensão de cisalhamento se torna inferior à tensão limiar (1-5).

Viscosidade do plasma

Relativamente ao plasma, a viscosidade é largamente influenciada pela temperatura e composição proteica. O abaixamento de temperatura eleva a viscosidade plasmática, o que aliás também se verifica para o sangue total e outros líquidos. Na ausência de crioglobulinas ou criofibrinogénio, a viscosidade plasmática (bem como a do sangue total) varia a par com a da água entre 20 a 37° C (4).

A participação das proteínas plasmáticas no valor da viscosidade deriva das respectivas concentrações e viscosidades intrínsecas, por sua vez dependentes do peso molecular e assimetria estrutural (6).

Assim, contrastando com o escasso efeito da albumina (peso molecular = $69\ 000$; relação comprimento/diâmetro = $4/1$), o fibrinogénio ($340\ 000$; $18/1$) revela-se muito influente nos valores da viscosidade plasmática. Igualmente, a α_2 -macroglobulina e imunoglobulinas exercem efeitos significativos na viscosidade. Generalizando, poderá dizer-se que ao aumento linear da concentração das proteínas plasmáticas corresponde uma elevação logarítmica da viscosidade plasmática (e sanguínea).

Viscosidade do sangue total

O comportamento «não-newtoniano» do sangue total será atribuível às interações dos elementos celulares com o plasma, variáveis com a relação de cisalhamento. Os eritrócitos normais tendem a deformar-se em resposta à tensão de cisalhamento incidente na circulação, agregando-se em rolhões quando o fluxo diminui (7). A deformação e desagregação eritrocitárias, dependentes da tensão de cisalhamento, podem alterar as características hidrodinâmicas da corrente sanguínea e, conseqüentemente, justificar a dependência da viscosidade sanguínea da tensão ou relação de cisalhamento (7,8).

O aumento exponencial da viscosidade sanguínea a valores baixos da relação de cisalhamento (Fig. 3) resulta, em parte, da formação dos agregados eritrocitários (7). Esta agregação é devida à anulação das forças de repulsão inter-eritrocitárias pelas proteínas plasmáticas de elevado peso molecular, que favorecem o desenvolvimento dos rolhões eritrocitários. Neste caso, há que salientar o fibrinogénio que, a relações de cisalhamento inferiores a $1s^{-1}$, induz um aumento pronunciado da viscosidade sanguínea. O eritrócito reassume a forma discoide quando diminuem as forças de cisalhamento. Assim, a redução da deformabilidade eritrocitária e o aumento da agregação global combinam-se para aumentar bruscamente a viscosidade sanguínea, particularmente a valores da relação de cisalhamento inferiores a $10s^{-1}$. Nestas condições é admissível que a resistência ao fluxo (do sangue normal) seja consideravelmente superior ao verificado para valores elevados do fluxo, em que diminui a viscosidade sanguínea (Fig. 3).

A valores baixos da relação de cisalhamento, cada eritrócito apresenta-se sob a forma de um disco biconcavo orientado ao acaso na corrente sanguínea. Logo que a relação de cisalhamento aumenta, os eritrócitos deformam-se e orientam-se na direcção da corrente.

A estabilização da viscosidade sanguínea a valores elevados da relação de cisalhamento é parcialmente justificada pela deformabilidade eritrocitária (7). De facto, a valores da relação de cisalhamento que caracterizam o fluxo arterial, assiste-se à dispersão dos rolhões eritrocitários e à deformação dos glóbulos em elipsoides, com o eixo maior no alinhamento da corrente (9).

A estes níveis, a viscosidade atinge o valor mínimo constante, cerca de trinta vezes inferior ao do sangue quase estagnado (8). Como se verá adiante, a deformação e orientação dos eritrócitos são acompanhadas por movimen-

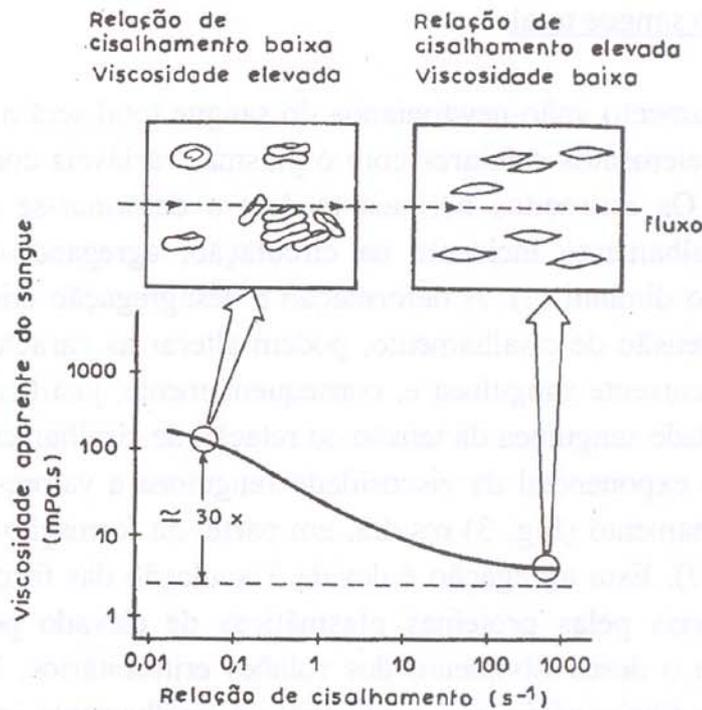


Fig. 3 – Viscosidade aparente do sangue humano normal, em função da relação de cisalhamento incidente. Ambas as variações são comparadas numa escala logarítmica, utilizando-se para a viscosimetria sangue com 45% de hematócrito a 37°C de temperatura. Os eritrócitos normais deformam-se durante o escoamento sanguíneo, em resposta à tensão de cisalhamento incidente. A valores elevados da tensão de cisalhamento, característicos do fluxo arterial (superior a $100s^{-1}$), os eritrócitos deformam-se em elipsoides, com o eixo maior alinhado na direcção do fluxo; nestas condições não há agregação eritrocitária e a viscosidade atinge valores relativamente baixos e constantes (lado direito da figura). A medida que a relação de cisalhamento diminui para valores próprios do sangue quase estagnado, regista-se um aumento de quase trinta vezes da viscosidade sanguínea, sobreponível a acentuada agregação eritrocitária (lado esquerdo da figura) (adaptado de Chien, referência 8).

tos de rotação da membrana sobre o conteúdo globular, que também participa na deslocação.

A intermitência da circulação sanguínea intracapilar dificulta a determinação da relação de cisalhamento, que oscila entre valores extremamente elevados (por exemplo, $1000s^{-1}$) até quase ao zero (quando o fluxo estagna ou se reverte); neste último caso, é indispensável uma força adicional que, excedendo a relação de cisalhamento limiar, possibilite o recomeço da circulação.

Factores determinantes da viscosidade sanguínea

A viscosidade sanguínea, tacitamente assumida como uma das principais componentes do fluxo sanguíneo *in vivo*, não é uma propriedade representativa ou mensurável através dos conceitos tradicionais de mecânica contínua. Pelo contrário a *viscosidade aparente do sangue* encontra-se sujeita a variações extremas, aparentemente justificadas pela quantidade e variabilidade da resposta do sangue ao impacto das forças inconstantes que o impulsionam, dentro de limites vasculares também muito diversos (10).

Não havendo alterações da temperatura ou composição, a viscosidade aparente do sangue pode oscilar entre valores mínimos, pouco diferentes do plasma, até valores quase infinitos. Grande parte deste comportamento peculiar do sangue tem sido atribuído às propriedades reológicas dos eritrocitos, que minimizam a dissipação de energia viscosa da suspensão eritrocitária em circulação, sob as mais diversas condições (naturais ou artificiais) de fluxo.

Todavia, a participação eritrocitária não basta para justificar a variabilidade da viscosidade sanguínea. No seu conjunto, a viscosidade sanguínea é afectada por duas ordens de factores (1,4), uns inerentes à composição do sangue e outros externos (Quadro II).

Factores intrínsecos

Hematócrito

Sendo os eritrocitos os elementos celulares predominantes no sangue, justifica-se que o hematócrito ocupe um lugar de relevo entre os determinantes da viscosidade sanguínea (4).

O aumento progressivo da relação eritrocitos/plasma afecta as características laminares da corrente sanguínea, reduzindo-lhe também a fluidez. Esta interrelação traduz-se num aumento logarítmico da viscosidade sanguínea para um aumento linear do hematócrito, independentemente da relação de cisalhamento.

Aquela proporcionalidade verifica-se apenas dentro dos limites fisiológicos do hematócrito, desaparecendo a valores muito elevados ou baixos deste parâmetro (12,13). Explica-se assim que a viscosidade sanguínea aumente

QUADRO II

Principais factores determinantes da viscosidade sanguínea

Factores intrínsecos (composição sanguínea)

- Concentração eritrocitária (hematócrito)
- Viscosidade do plasma
- Agregação eritrocitária
- Deformabilidade eritrocitária

Factores extrínsecos

- Tensão de cisalhamento
- Temperatura
- Diâmetro tubular ou vascular

desproporcionalmente quando o hematócrito ultrapassa os 50%, verificando-se o oposto a hematócritos inferiores a 35% (Fig. 4). Em situações de policitemia grave, com hematócritos de 70-80% a viscosidade sanguínea pode atingir valores múltiplos do normal. Este comportamento justifica que a determinação da viscosidade sanguínea seja habitualmente analisada a hematócritos de 45% (e em termos da viscosidade relativa, por exemplo, em relação à água), a menos que se pretenda estudar os efeitos da policitemia ou anemia na viscosidade. De outro modo, o hematócrito tende a minimizar os efeitos dos restantes componentes da viscosidade sanguínea.

Qualquer que seja o hematócrito, verifica-se um aumento da viscosidade sanguínea a valores baixos da relação de cisalhamento e, inversamente, a diminuição da viscosidade a valores elevados daquela relação (12). Assim, para uma relação de cisalhamento elevada, própria da corrente arterial, o sangue com hematócrito de 55% é duas a três vezes mais viscoso que a hematócrito de 30%. Nestas condições de alta relação de cisalhamento, o aumento da colisão intra-globular justifica a deformação dos eritrocitos em elipsóides, com subsequente redução da viscosidade da suspensão sanguínea.

À medida que a relação de cisalhamento diminui, aproximando-se dos valores do sangue venoso, acentua-se o efeito do hematócrito no aumento da viscosidade sanguínea; este efeito pode ser atribuído à agregação eritrocitária, resultante do aumento da interacção globular a níveis baixos de relação de cisalhamento. Em consequência, quando o hematócrito varia de 35 para 55%, a viscosidade triplica ou quadruplica, respectivamente, a $1s^{-1}$ ou $0,1s^{-1}$

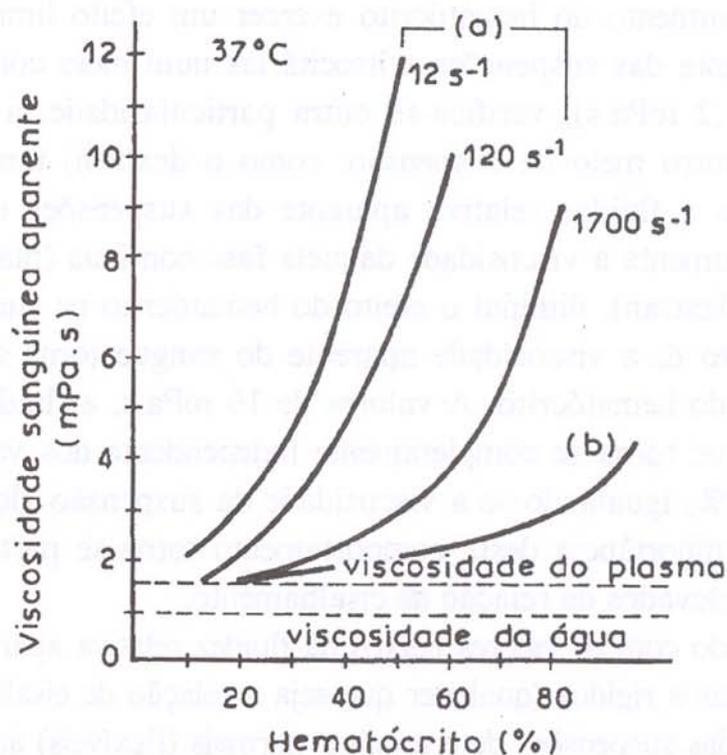


Fig. 4 – Efeitos do hematócrito na viscosidade sanguínea. Em (a) são comparadas três curvas que relacionam o hematócrito com a viscosidade sanguínea aparente, a valores diferentes da relação de cisalhamento. Em (b) é apresentada a variação da viscosidade sanguínea com o hematócrito no leito vascular de um membro posterior de cão. São ainda evidenciados, para comparação, os valores da viscosidade da água e do plasma (adaptado de Wells e Merrill, referência 12 e Whittaker e Winton, referência 14).

da relação de cisalhamento, a par de uma elevação acentuada da tensão de cisalhamento limiar (15).

O hematócrito é o principal contribuinte da viscosidade sanguínea ao nível dos grandes vasos. Contudo, mesmo testada a hematócritos superiores a 95% e elevada pressão de fluxo, a fluidez aparente do sangue (que reflecte o inverso da viscosidade) nunca atinge o zero. Por exemplo, uma suspensão eritrocitária com 98% de hematócrito e sob fluxo rápido pode apresentar (à mesma temperatura) uma fluidez comparável à dos óleos utilizados no tempero das saladas da nossa alimentação (16). Aparentemente, este facto resulta da influência que os eritrocitos (normalmente flexíveis) exercem na viscosidade sanguínea; suspensões de eritrocitos rígidos, em que a fracção globular exceda os 60%, revelam-se bastante menos fluidos (16,17).

Além do aumento do hematócrito exercer um efeito limitado na fluidez relativa aparente das suspensões eritrocitárias num meio com a viscosidade do plasma (1,2 mPa.s), verifica-se outra particularidade: a viscosidade do plasma (ou outro meio de suspensão, como o dextran) também influencia marcadamente a fluidez relativa aparente das suspensões eritrocitárias. À medida que aumenta a viscosidade daquela fase contínua (plasma ou solução isotónica de dextran), diminui o efeito do hematócrito na fluidez relativa da suspensão, isto é, a viscosidade aparente do sangue torna-se gradualmente independente do hematócrito. A valores de 16 mPa.s, a fluidez relativa aparente do sangue torna-se completamente independente dos valores do hematócrito até 50%, igualando-se a viscosidade da suspensão globular à da fase contínua. A importância deste comportamento torna-se particularmente notado a níveis elevados da relação de cisalhamento.

Contrastando com os valores baixos da fluidez relativa aparente nas suspensões de eritrocitos rígidos (qualquer que seja a relação de cisalhamento incidente), a fluidez das suspensões de eritrocitos normais (flexíveis) aumenta proporcionalmente com a relação de cisalhamento, aproximando-se do valor ideal (relação 1,0) a cerca de 230 sec^{-1} .

Viscosidade plasmática

Esta variável é primariamente determinada pela concentração proteica no plasma, sobretudo pelo fibrinogénio e algumas globulinas (4,6).

Em indivíduos normais e na generalidade dos doentes, a viscosidade plasmática será independente da tensão do fluxo (comportamento «newtoniano»). Todavia esta característica perde-se em doentes com leucémias ou macroglobulinémias, por acção de factores reológicos «não-newtonianos»; nestas condições é de prever que a viscosidade plasmática diminua ou aumente por elevação ou redução, respectivamente, da relação de cisalhamento.

Agregação eritrocitária

A agregação, assim como a deformação eritrocitária, depende da tensão de cisalhamento incidente nos glóbulos.

Níveis baixos da relação de cisalhamento favorecem a agregação eritrocitária (particularmente quando se associam à elevação do hematócrito), o que contribui para a elevação da viscosidade sanguínea e acentua a tensão de cisalhamento limiar. A formação de agregados eritrocitários é facilitada por determinadas características da membrana eritrocitária (tais como os grupos sanguíneos ABO) (18) e depende da concentração e tipo de proteínas plasmáticas. Destas, as mais importantes são, como foi referido, as macromoléculas assimétricas (fibrinogénio, α_2 -macroglobulina e IgM) (19) que, ao serem adsorvidas à superfície exterior dos glóbulos, estabelecem pontes de união inter-eritrocitária e subsequente agregação (4).

A valores elevados da relação de cisalhamento, o aumento de concentração daquelas proteínas aumenta a viscosidade plasmática e, conseqüentemente, a do sangue total. Devido aos efeitos das proteínas plasmática na formação de agregados eritrocitários, o aumento da viscosidade sanguínea (e, sobretudo, a tensão de cisalhamento limiar) torna-se particularmente evidente a valores baixos da relação de cisalhamento (15,20).

A agregação eritrocitária é ainda induzida por toxinas, paraproteínas e observada em situações febris. Entretanto, a desagregação globular sobrevem a fluxos muito mais elevados na doença que no estado normal (18).

Deformação eritrocitária

A deformabilidade eritrocitária justifica os baixos valores da viscosidade sanguínea, a níveis elevados da relação de cisalhamento. A capacidade de deformação permite ainda que os eritrocitos atravessem repetidamente capilares com diâmetros duas a três vezes inferiores, durante os 100 a 120 dias de vida média globular. Em parte aquela propriedade, bem como a forma discoide que assumem em repouso, resulta dos eritrocitos serem constituídos por uma solução de hemoglobina que preenche incompletamente o volume globular, por sua vez limitado por uma membrana flexível (4,21). Três factores afectam significativamente a deformabilidade eritrocitária: flexibilidade da membrana, fluidez do conteúdo globular e relação área superficial/volume globular (em que se engloba também a forma eritrocitária). Em parte, estes factores dependem de propriedades e composição eritrocitárias e são influenciados, aparentemente, pelo metabolismo globular ou efectores metabólicos externos. Acessoriamente, a deformabi-

lidade dos eritrocitos é também influenciada por factores externos, inerentes à tensão de cisalhamento que actua à sua superfície (Quadro III).

QUADRO III

Principais factores determinantes da deformabilidade eritrocitária

Factores intrínsecos

- Viscosidade intraglobular
- Geometria eritrocitária
(forma e relação área superficial/volume)
- Propriedades viscoelásticas da membrana globular

Factores extrínsecos

- Tensão de cisalhamento à superfície
(relação de cisalhamento \times viscosidade líquida exterior)

Factores extrínsecos

Forças de cisalhamento

A tensão de cisalhamento é um dos factores extrínsecos com acção determinante na viscosidade sanguínea.

Como já foi descrito, o aumento da tensão de cisalhamento, ao induzir a deformação dos eritrocitos em elipsoides alinhados paralelamente ao eixo longitudinal do fluxo, conduz à redução da viscosidade sanguínea (Fig. 3). Em contraste, a valores baixos da tensão de cisalhamento, os eritrocitos revelam-se como discos biconcavos orientados ao acaso na suspensão, o que favorece a formação de agregados globulares (4).

Glóbulos vermelhos nucleados em suspensões equivalentes não exibem aquele tipo de orientação, antes oscilam e rodam continuamente com a direcção do fluxo. Daqui resulta que a fluidez relativa aparente dessas suspensões nucleadas seja independente da viscosidade da fase contínua e da relação de cisalhamento (e, portanto, da tensão de cisalhamento) (10). Se os eritrocitos não-nucleados perderem a flexibilidade, a viscosidade sanguínea torna-se independente da relação de cisalhamento. Pela Fig. 5 verifica-se que a viscosidade relativa aparente da suspensão de eritrocitos normais, a valores baixos da relação de cisalhamento, quase não difere da suspensão de glóbu-

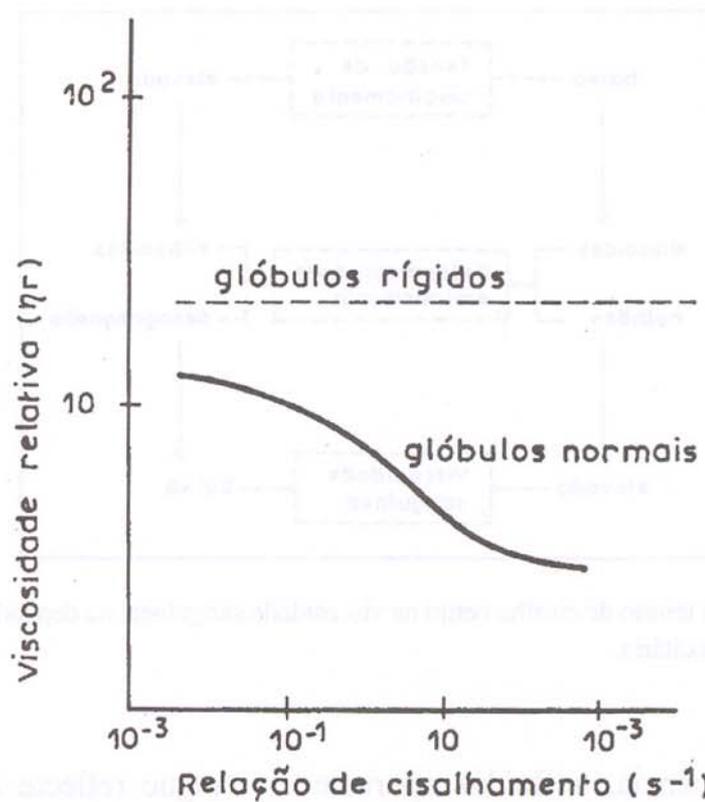


Fig. 5 – Comparação da viscosidade relativa aparente (viscosidade da suspensão a dividir pela viscosidade do meio de suspensão) de suspensões de eritrócitos normais e rígidos, em função de alterações na relação de cisalhamento. A viscosidade relativa reflecte o efeito celular (concentração, deformação e agregação) no comportamento reológico da suspensão 290 (adaptado de Chien, referência 11).

los rígidos; entretanto, o aumento da relação de cisalhamento induz a diminuição (progressiva) da viscosidade sanguínea na suspensão de glóbulos normais, sem que a dos eritrócitos rígidos varie significativamente.

A tensão de cisalhamento torna-se insuficiente para romper a adesividade inter-eritrocitária criada pelas proteínas plasmáticas quando a relação de cisalhamento desce para valores mínimos. Em consequência, formam-se agregados de eritrócitos e a viscosidade sanguínea aumenta; obviamente, a desagregação dos eritrócitos, causada pelo aumento da tensão de cisalhamento, conduz à redução da viscosidade desde que os eritrócitos sejam deformáveis (Fig. 6).

A valores extremamente baixos da tensão de cisalhamento, que inviabilizam a desagregação eritrocitária, o fluxo sanguíneo depende fundamentalmente da deslocação da camada plasmática que envolve os rolhões globula-

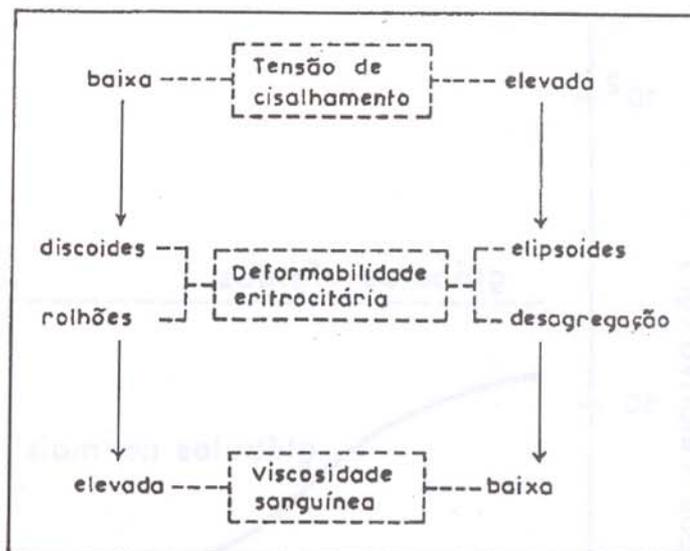


Fig. 6 – Efeitos da tensão de cisalhamento na viscosidade sanguínea, na dependência da flexibilidade eritrocitária.

res; em consequência, a fluidez aparente do sangue reflecte a espessura e fluidez da camada plasmática, a qual, para se movimentar, requer uma força de cisalhamento equivalente à que dispersa os agregados eritrocitários na corrente sanguínea (22). Abaixo daqueles valores ($0,1 \text{ N/m}^2$), o sangue estagna particularmente no interior dos vasos mais estreitos e compridos. Em tais situações (por exemplo, resultantes de hipotensão geral ou local ou aumento da pressão venosa), a fluidez sanguínea torna-se nula, na sequência da agregação eritrocitária a níveis normais ou elevados de hematócrito (23,24).

A extrema variabilidade da fluidez aparente do sangue (entre valores máximos e zero) pode resultar, nos microvasos, de uma redução de 10% da tensão de cisalhamento normal.

Sob baixas pressões de fluxo, é evidente a influência exercida pelo hematócrito na redução da fluidez sanguínea incidente, revelando-se mesmo mais importante que a tendência para a agregação eritrocitária. A valores relativamente elevados de hematócrito, próprios do sangue normal, é favorecida a formação de rolhões globulares, com a consequente diminuição da fluidez sanguínea, por vezes até ao zero. A combinação do hematócrito elevado com uma maior tendência para a agregação globular (como sucede em diversas situações patológicas) conduz a valores extremamente elevados da tensão de cisalhamento, limiar (24). A hematócrito baixo, a diminuição das forças de

cisalhamento afecta relativamente menos a viscosidade do sangue, que poderá ser mesmo inalterada quando essas forças tendem para zero, desde que haja uma camada plasmática suficientemente larga para a deslocação dos rolhões globulares (25).

À deformação e orientação dos eritrocitos em circulação associa-se uma rotação contínua da membrana em redor do conteúdo globular, que acaba por participar naqueles movimentos. Em consequência, os eritrocitos comportam-se como «gotas líquidas» em suspensão noutro líquido, em que as forças exteriores incidentes à superfície do glóbulo são transmitidas ao seu interior, agitando-o (16,26). Os pormenores da rotação da membrana sobre o conteúdo globular foram claramente demonstrados através dos movimentos de partículas de latex ou corpos de Heinz aderentes, respectivamente, à face externa e interna da membrana eritrocitária. Igualmente, a agitação induzida no citoplasma pode ser seguida pelos movimentos dos corpos de Heinz livres no interior dos eritrocitos. Poderá dizer-se que à deformação elipsoidal, alongamento e orientação dos eritrocitos, a valores crescentes da tensão de cisalhamento, coexistem movimentos da membrana e conteúdo globulares, resultantes da transmissão dessas forças exteriores ao interior dos eritrocitos (Fig. 7).

Na realidade, esses movimentos de rotação da membrana podem ser comprovados (embora dificilmente) no sangue normal sujeito a forças normalmente existentes em vasos com diâmetros superiores a 11μ (10). Acessoriamente, dois outros factores sugerem a ocorrência de rotação da membrana eritrocitária, em condições fisiológicas: *a*) os glóbulos alongam-se e assumem uma orientação estável relativamente à corrente laminar; *b*) a viscosidade do sangue total diminui, devido à dependência inversa que se estabelece entre a fluidez relativa aparente do sangue com hematócrito normal e a viscosidade do plasma.

Nenhum destes fenómenos é observado em suspensões de eritrocitos rígidos ou nucleados (10,27); no caso de eritrocitos nucleados, a fluidez relativa aparente é independente da viscosidade do plasma e os glóbulos comportam-se como partículas sólidas em suspensão; nas suspensões de eritrocitos rígidos, o aumento da fluidez relativa aparente do sangue é inferior ao previsto, o que poderá atribuir-se à substituição das características elásticas globulares por um padrão viscoso, próprio de uma deformação irreversível.

A rotação da membrana nos macro-vasos poderá justificar a manutenção

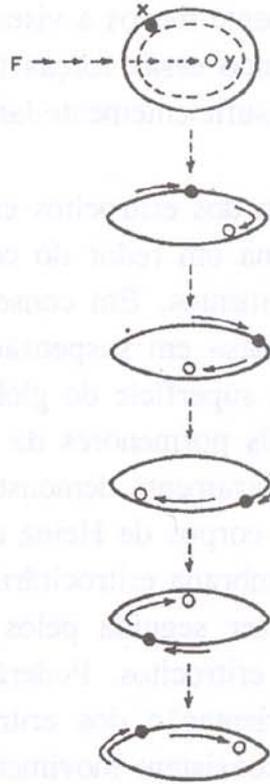


Fig. 7 – Representação da resposta eritrocitária às forças de cisalhamento (F) incidentes. Ao aumento progressivo da relação de elipsóides, alongados e orientados pelo eixo do fluxo. Paralelamente, assiste-se à rotação da membrana (x representa uma parte da membrana) e pela transmissão de forças extrínsecas ao conteúdo globular, aos movimentos dos constituintes citoplásmicos (representados pela partícula y) (adaptado de H. Schmid-Schonbein, referências 16 e 26, e Gaetgens, referência 28).

da fluidez da suspensão sanguínea a valores de hematócrito superiores a 60%, por exemplo observados em condições artificiais, adaptação à altitude e formas patológicas de policitémia; os eritrocitos, apesar de contactarem estreitamente entre si, não deixam de se deslocar por acção dos movimentos de rotação inerentes às respectivas membranas.

Observações recentes *in vitro* demonstram também que a membrana roda continuamente sobre o conteúdo eritrocitário durante a passagem dos eritrocitos através de capilares com 4μ de diâmetro (28). Neste caso, contudo, a rotação da membrana resulta da deformação assimétrica dos eritrocitos ao longo de canais cilíndricos com distribuição radial simétrica de forças.

Em consequência, é admissível que a rotação da membrana ocorra permanentemente durante a movimentação fisiológica do sangue na macro- e

microcirculação, possibilitando a adaptação dos eritrócitos às forças do fluxo. O aumento da fluidez relativa aparente daí resultante representará a resposta passiva do sangue às forças exteriores.

Na presença de rolhões globulares diminui a fluidez eritrocitária, por anulação da rotação da membrana; a situação tende a ser invertida logo que aumenta a velocidade de perfusão; os agregados eritrocitários regeneram-se quando diminuem as forças de cisalhamento. Esta reversibilidade com a tensão de cisalhamento não evita que a formação de agregados eritrocitários constitua um factor com relevância hemorreológica (29).

Diâmetro tubular

Ao estudar-se o fluxo sanguíneo em tubos cilíndricos de dimensões variáveis observa-se um decréscimo progressivo da viscosidade entre vasos com diâmetros de cerca de 300 μ para capilares com 8 μ de diâmetro médio (Fig. 8).

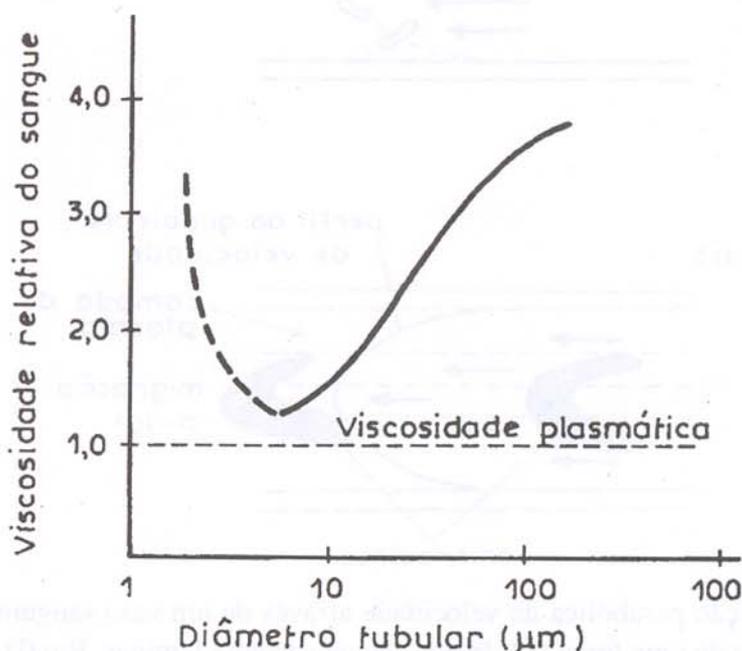


Fig. 8 – Efeito Fahraeus-Lindqvist. A viscosidade relativa aparente do sangue (viscosidade do sangue total a dividir pela viscosidade do plasma) diminui com o diâmetro do tubo ou vaso até quase ao nível da viscosidade plasmática (curva a cheio). A parte da curva a tracejado representa o fenómeno de inversão, em que a viscosidade aparente (ou a resistência ao fluxo) aumenta substancialmente quando o diâmetro do tubo (ou capilar) atinge valores equivalentes e os diâmetros eritrocitários (adaptado de Gaehtgens, referência 28).

Esta variação decrescente da viscosidade aparente do sangue (*efeito Fahraeus-Lindqvist*) resulta essencialmente da migração axial dos eritrocitos que, deste modo, se afastam das paredes tubulares, onde a resistência ao fluxo é mais elevada (30,31). Em consequência desta verdadeira separação de fases (Fig. 9), os eritrocitos atravessam mais rapidamente os capilares que a camada envolvente de plasma (com poucas ou nenhuma células), ocasionando a redução do hematócrito dinâmico (*efeito Fahraeus*).

Teoricamente, o hematócrito dinâmico poderá diminuir para 50% do seu valor sistémico (13); *in vivo*, aquela redução do hematócrito é reforçada pelo fraccionamento do sangue que ocorre nas bifurcações microvasculares (32).

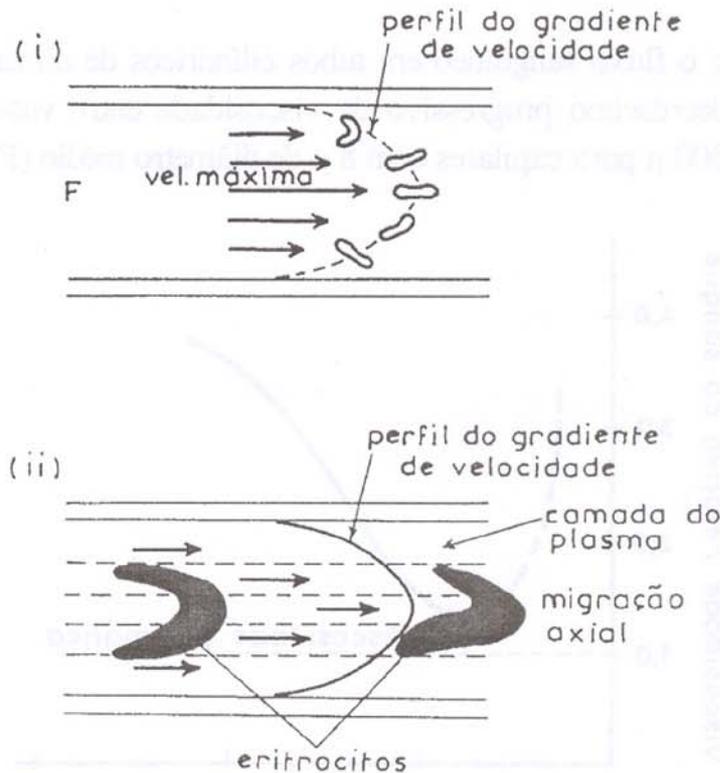


Fig. 9 – Distribuição parabólica da velocidade através de um vaso sanguíneo, resultante da aplicação de uma força (F) de pressão na corrente laminar. Em (i) nota-se que a velocidade de deslocação nas proximidades da parede do tubo é inferior à verificada no eixo, em que atinge valores máximos. Em consequência, os eritrocitos deslocam-se preferencialmente para as camadas axiais, orientando-se em elipsóides (ii). À medida que o diâmetro vascular diminui acentua-se a deformação dos eritrocitos que, migrando mais rapidamente ao longo do eixo do tubo, ocasionam a redução do hematócrito (*efeito Fahraeus*). Paralelamente, forma-se uma camada envolvente de plasma, junto às paredes do vaso, que se desloca mais lentamente que os eritrocitos.

Quer seja devido aos eritrócitos circularem mais rapidamente que o plasma ou por haver «fugas» de eritrócitos à entrada dos capilares (não os atravessando) (33), a redução de hematócrito tubular poderá justificar o efeito do Fahraeus-Lindqvist, isto é, o aumento gradual da fluidez sanguínea à medida que o sangue flui das artérias para os microvasos terminais da rede vascular (32).

Sendo os níveis mais baixos do hematócrito dinâmico registados em capilares com cerca de 7μ enquanto os da viscosidade sobrevivem em capilares de 4μ é de admitir que o efeito Fahraeus não represente a única causa do efeito Fahraeus-Lindqvist. De facto a redução da viscosidade sanguínea nos microvasos excede a queda previsível do hematócrito (33); esta dissociação parcial de ambos os efeitos torna-se particularmente notada em estudos com eritrócitos rígidos, que tendem a migrar muito menos para o eixo vascular do que os eritrócitos normais. Apenas os eritrócitos não-nucleados exibem efeito Fahraeus-Lindqvist, o que poderá explicar, na alternativa, que a viscosidade dos eritrócitos nucleados seja 6-10 vezes superior à do sangue humano (29).

A elevada fluidez do sangue normal nos microvasos reflectiria a contribuição de três propriedades inerentes aos eritrócitos não-nucleados: capacidade de deformação por acção das forças de cisalhamento, orientação estável do fluxo e rotação contínua da membrana (10,28,32) (Fig. 10). Por sua vez, a redução da fluidez sanguínea nos microvasos minimizaria os efeitos antagónicos provocados pelos eritrócitos na fluidez e fluxo do plasma (10).

Na base daqueles mecanismos, com reflexo na adaptação passiva dos eritrócitos às forças externas incidentes, inserem-se todos os factores reconhecidamente influentes na deformabilidade eritrocitária (4,11). Quando o diâmetro dos capilares se aproxima dos eritrócitos ou lhes é inferior, assiste-se a um fenómeno de inversão, caracterizado pelo aumento da viscosidade nas suspensões eritrocitárias (4,28) (Fig. 8).

A *inversão da viscosidade* tem lugar abaixo de um raio capilar crítico, bem definido, em que a par do súbito aumento da resistência ao fluxo sobrevem a elevação da viscosidade aparente do sangue.

O raio crítico para o fenómeno de inversão oscila entre 2 e 10μ (na ausência de agregados plaquetários) ou acima de 20μ (quando há agregação plaquetária) (35), dependendo ainda, de forma muito sensível, da deformabilidade/rigidez eritrocitária (4).

Basta que os eritrócitos sejam ligeiramente mais rígidos que o normal para amplificar o mecanismo de inversão nos microvasos, aumentando exa-

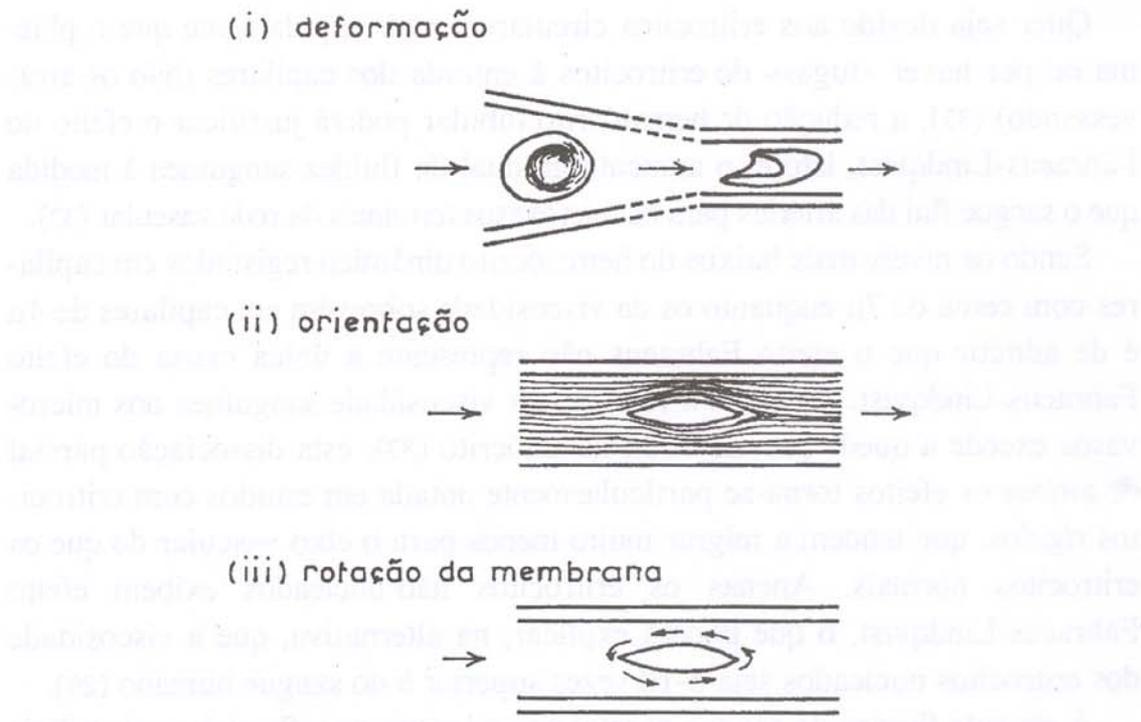


Fig. 10 – Tipos de resposta passiva dos eritrocitos às forças de cisalhamento intracapilares, que justificam a elevada fluidez sanguínea no local.

(adaptado de H. Schmid-Schonbein e cols., referência 10, e de Gaehtgens, referências 28 e 32).

geradamente a viscosidade sanguínea. Aparentemente, é ainda indispensável um determinado período de tempo para que os eritrocitos se deformem e atravessem os microvasos.

A presença de agregados plaquetários justifica a intermitência do fenómeno de inversão nos capilares e outros microvasos, o que se revela com importância relevante em doenças renais e cerebrovasculares (35). Igualmente os leucocitos, em concentrações exageradas (por exemplo, leucémias) ou mais rígidos que o normal, elevam o raio crítico do fenómeno de inversão, tal como sucede com os agregados eritrocitários, em situações como o enfarte de miocárdio e doenças neoplásicas (35).

Temperatura

Entre 20-37°C e na ausência de crioglobulinas ou de criofibrinogénio, a viscosidade do sangue e do plasma varia a par da viscosidade da água (4).

Entre 27-37°C, a viscosidade aumenta linearmente com a diminuição da temperatura (36); por cada grau de redução térmica, regista-se um aumento de 2 a 3% na viscosidade plasmática, Abaixo de 27°C, a elevação da viscosidade sanguínea deixa de ser proporcional à descida de temperatura (37).

Caracterização biofísica da viscosidade e fluxo sanguíneos

O sangue é um líquido constituído por células (glóbulos e plaquetas) em dispersão ou suspensão no plasma. Ressalvando a microcirculação, aqueles elementos celulares, pelas suas reduzidas dimensões, não interferem significativamente no fluxo circulatório.

Nestas condições, o sangue comportar-se-ia como um líquido tão homogéneo como a água, ainda que mais viscoso.

Todavia, o sangue não pode ser analisado apenas sob uma perspectiva geométrica, em que o fluxo se subordina a uma relação de dimensões entre os seus elementos celulares e as dos vasos perfundidos. Actualmente, presume-se que a viscosidade sanguínea constitui um factor também muito influente no fluxo circulatório, como reflexo das peculiaridades biofísicas e bioquímicas dos principais componentes do sangue.

Variáveis biofísicas da circulação

O volume sanguíneo total (cerca de 6 litros nos indivíduos com 75 Kg de peso) reparte-se pelos diferentes sectores da circulação (coração e redes vasculares) em proporções variáveis com a posição corporal e actividades desenvolvidas por alguns dos órgãos.

A maior parte da volémia está contida no sector de pressão baixa da circulação, compreendida entre os capilares sistémicos e a aurícula esquerda, sobretudo no sector venoso (38).

O sangue perfunde para a rede vascular corporal após receber o impacto de uma força impulsionadora.

Cada um dos sectores corporais é irrigado na dependência do débito resultante definido pelo produto de velocidade do sangue pela secção do vaso perfundido (Fig. 11): $\text{débito} = \text{velocidade} \times \text{secção}$.

Assim, em dado intervalo de tempo (Δt), a secção transversal de um vaso é percorrida numa certa extensão (I) por determinado volume de sangue (v). Admitindo que a velocidade de escoamento é idêntica para toda a superfície de secção (A , em que o sangue como que avança numa frente plana), verifica-se que o débito (volume) médio (\bar{Q}) nesse intervalo de tempo é igual a $\bar{Q} = \Delta \bar{v} / \Delta t$. Substituindo $\Delta \bar{v}$ por $I.A$, resulta $\bar{Q} = \Delta(I.A) / \Delta t$.

Sendo A uma constante obtém-se $\dot{Q} = A (\Delta I / \Delta t)$, em que $\Delta I / \Delta t$ representa a velocidade média de escoamento no eixo do vaso. No caso do débito instantâneo (em que Δt tende para zero) obtém-se:

$$\dot{Q} = \frac{dv}{dt}$$

Nas bifurcações vasculares, o débito do vaso original reparte-se pelos vasos derivados, sem que sobrevenham alterações do débito total ($\dot{Q} = \dot{Q}_1 + \dot{Q}_2$; sendo o somatório das superfícies de secção dos vasos derivados em regra superior à do vaso original, a velocidade de perfusão diminui, ainda que o seu produto com a superfície permaneça constante (Fig. 11). Explica-se assim o decréscimo da velocidade de escoamento do sangue entre as artérias e capilares (em que superfície de secção aumenta progressivamente), bem como o aumento de velocidade reportado entre os capilares e os troncos venosos (em que diminui a superfície de secção) (1,38). Por sua vez, qualquer líquido (por exemplo, o sangue) exerce perpendicularmente às paredes que o contem uma dada força por unidade de superfície, que representa a pressão (P); esta variável é um dos componentes da energia total (E) do líquido. Por unidade de volume, a energia total iguala-se a: $E = P +$ energia potencial + energia cinética.

A energia potencial representa a capacidade do líquido «realizar trabalho» entre dois níveis da coluna líquida, enquanto a energia cinética (também designada pressão dinâmica) indica a velocidade do líquido no vaso (no caso do sangue, explicita o deslocamento linear de um dos seus constituintes por unidade de tempo). No líquido imóvel, em que a energia cinética é nula, resulta que: $E = P +$ energia potencial.

Nesta condição não há escoamento, porque a energia total por unidade de volume se equivale em todos os pontos do líquido (de igual pressão).

O escoamento da coluna líquida processa-se entre um ponto com energia elevada (E_1) para outro com energia fraca (E_2):

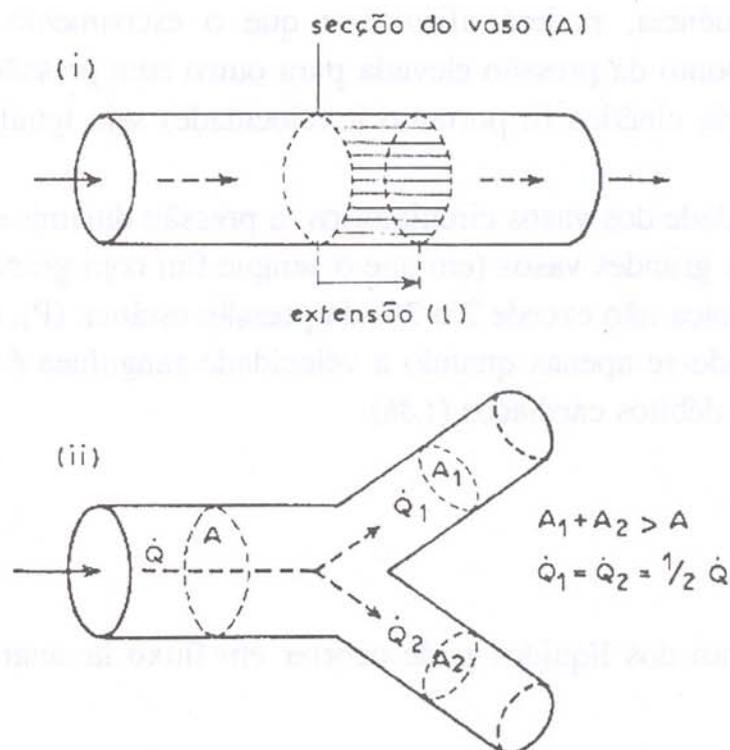


Fig. 11 – Representação esquemática das variáveis influentes no débito sanguíneo, num vaso isolado (i) e nas bifurcações vasculares (ii). Em (i), um vaso com uma determinada secção (A) é perfundido num intervalo de tempo por um dado volume de sangue, que ocupa a extensão (l) do vaso. No esquema admite-se que não há diferenças na velocidade de escoamento em toda a superfície de secção. Em (ii), ambas as ramificações com secção idêntica ($A_1=A_2$) são percorridas em determinado período de tempo por metade do débito do vaso original (Q). Como a superfície de secção dos vasos de ramificação é, no conjunto, superior à do vaso donde derivam, a velocidade de escoamento decresce com o aumento da superfície de secção, sem que o débito total seja alterado (adaptado de Burton, referência 1).

a) $E_1 = P_1 + \text{energia potencial} + \text{energia cinética}_1$;

b) $E_2 = P_2 + \text{energia potencial} + \text{energia cinética}_2$.

As perdas energéticas (ΔE) resultantes desse deslocamento constituem a dissipação de energia sob a forma de calor, resultante da fricção do líquido viscoso ($E_1 = E_2 + \Delta E$).

Dando-se o caso da energia potencial ser igual nas equações (a) e (b) e mantendo-se $E_1 > E_2$, resulta que: $P_1 + \text{energia cinética} = P_2 + \text{energia cinética}_2 + \Delta E$. Havendo igualdade entre as energias cinéticas, verifica-se que a diferença de energia se reduz a uma diferença de pressão: $\Delta E = P_1 - P_2$.

Em consequência, poderá afirmar-se que o escoamento desse líquido ocorre de um ponto da pressão elevada para outro com pressão inferior, desde que a energia cinética (e portanto a velocidade) seja igual em ambos os locais.

Na generalidade dos vasos circulatorios, a pressão dinâmica é negligenciável; mesmo nos grandes vasos (em que o sangue flui com grande velocidade), a pressão dinâmica não excede 2 a 3% da pressão estática (P_1 , ou pressão potencial), elevando-se apenas quando a velocidade sanguínea é exagerada por acção de fortes débitos cardíacos (1,38).

Tipos de fluxo

O escoamento dos líquidos pode ocorrer em fluxo laminar ou turbulento (Fig. 12).

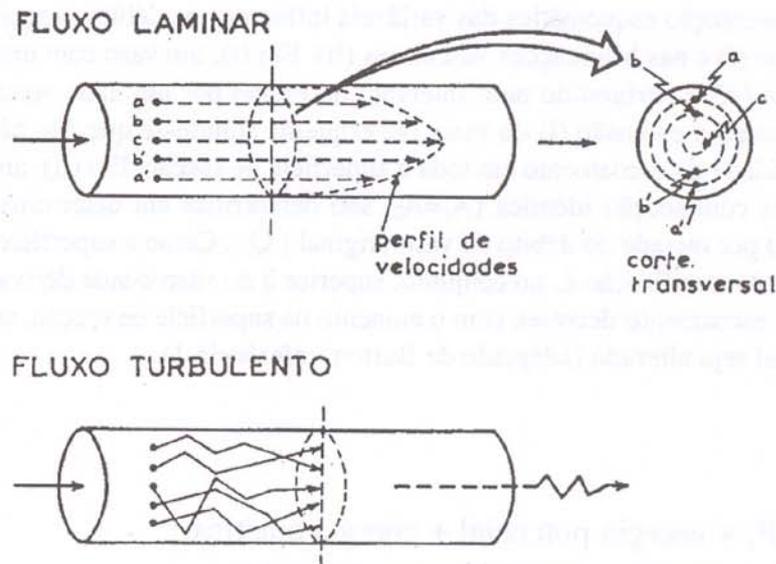


Fig. 12 – Representação esquemática do fluxo laminar e fluxo turbulento. No fluxo laminar cada um dos seus constituintes desloca-se paralelamente ao eixo maior do vaso, sem se afastar ou aproximar das paredes; a velocidade, nula à periferia, aumenta segundo um perfil parabólico para o eixo do tubo. Em corte transversal verifica-se que a corrente líquida como que se compõe de camadas concêntricas, que deslizam entre si sem se misturar. No fluxo turbulento, cada uma das suas partículas é animada de direcção própria cujo vector de velocidade é idêntico em todos os pontos, de que resulta uma configuração plana para o perfil de velocidade (adaptado de Burton, referência 1).

No caso do escoamento laminar, o vector de velocidade de cada um dos pontos do líquido representa uma componente longitudinal e paralelo ao grande eixo do vaso. Nesta base, o líquido afigura-se composto de camadas concêntricas que deslizam entre si sem se misturar, cada uma constituída por partículas com idêntica velocidade.

A velocidade de escoamento dessas camadas varia entre um valor mínimo (ou nulo) nas proximidades da parede até ao máxima, verificado no eixo do vaso.

Este perfil parabólico da velocidade de escoamento evidencia-se perfeito apenas em tubos rígidos e lineares, localizados a uma certa distancia da entrada do fluxo. Nestas condições, são minimizados os contactos entre o líquido e as paredes do tubo e o escoamento ocorre silenciosamente. Na circulação quase não existem vasos em que o escoamento seja laminar; não existem vasos suficientemente longos e rectilíneos, sucedem-se bifurcações (impedindo a disposição parabólica dos gradientes de velocidade) e o débito é periódico ou intermitente (39). Por vezes, contudo, é possível observar-se um perfil de velocidades semelhante ao parabólico, como sucede no segmento torácico da aorta descendente.

No fluxo turbulento, as partículas constituintes do sangue fluem em movimentos irregulares (Fig. 12), sem qualquer semelhança com a disposição em camadas concêntricas de velocidade crescente, no sentido do eixo do tubo.

Ao contrário do fluxo laminar, o turbulento favorece as trocas entre o líquido e as paredes, permite que os constituintes do sangue se misturem homogeneamente e torna-se ruidoso; simultaneamente, acentua-se a perda de carga (energia) com a velocidade do fluxo, mais que no escoamento laminar; sendo a velocidade de cada partícula igual em todas as secções do tubo, o perfil de velocidades torna-se plano (1,38). Na circulação normal também não existe verdadeiramente um escoamento turbulento senão na porção inicial da aorta e artéria pulmonar, na sequência da ejeção sanguínea. Aliás, o escoamento sanguíneo nos grandes vasos não se processa em regime laminar ou turbulento bem definido (39).

Nos microvasos de diâmetros inferiores a $100\ \mu$, o escoamento depende de factores muito complexos. Em primeiro lugar, o sangue não é um líquido homogéneo; por via da redistribuição dos eritrocitos para uma disposição axial (efeito Fahraeus), forma-se uma camada periférica de plasma com algumas micra de espessura, de que resulta a diminuição da viscosidade san-

guínea aparente (28,30,31). Por outro lado, o escoamento do sangue através de capilares mais estreitos é condicionado pela flexibilidade dos eritrócitos (4,11); os glóbulos deformam-se para atravessar, um a um, esses capilares, o que reduz substancialmente a velocidade de escoamento. Nestas condições poderá ser favorecida a agregação eritrocitária e, conseqüentemente, o aumento da viscosidade aparente do sangue (33).

Acessoriamente, a circulação na rede capilar é afectada por factores locais ou neurais, que regulam a vasomotricidade do sistema (40); da abertura ou encerramento intermitente de redes capilares diferentes resultam permanentes alterações geométricas no sistema de perfusão e, conseqüentemente, no escoamento do sangue. Assim, a resistência vascular (R) assume-se nas diversas redes vasculares, como numa variável fundamental, que relaciona a diferença entre pressão média ($\Delta\bar{P}$) à entrada e saída da rede considerada com o débito médio (\dot{Q}) que a atravessa:

$$R = \frac{\Delta\bar{P}}{\dot{Q}}$$

Na circulação sistémica, $\Delta\bar{P}$ representa a diferença entre a pressão média da aorta e aurícula direita e \dot{Q} indica o débito sistémico (ou cardíaco) (8); daqui resulta que a resistência periférica total (ou vascular sistémica) seja virtualmente igual à relação entre a pressão arterial e o débito cardíaco. No caso da circulação pulmonar, $\Delta\bar{P}$ indica a diferença de pressão média entre a artéria pulmonar e a aurícula esquerda, sendo \dot{Q} o débito pulmonar médio e R a resistência vascular pulmonar (38).

Na prática, considerando $\Delta\bar{P}$ e \dot{Q} constantes, poderá admitir-se que a variação eventualmente verificada na resistência seja devida a fenómenos vasomotores incidentes na musculatura lisa das arteríolas (39).

Lei de Poiseuille e sua aplicação à circulação sanguínea

A diferença de pressão (ΔP) entre dois pontos distanciados entre si (distância l) num tubo rígido, cilíndrico e linear de raio r é proporcional ao débito \dot{Q} :

$$\Delta P = R \times \dot{Q}$$

Considerando R igual à resistência, representada pela fórmula

$$R = \frac{8}{\pi} \times \eta \times \frac{l}{r^4}$$

obtém-se a consagrada equação de Hagen-Poiseuille:

$$\dot{Q} = \frac{\pi \times \Delta P \times r^4}{8 \times l \times \eta}$$

Por esta equação, estabelecida em regime laminar, o débito ou fluxo (\dot{Q} , volume deslocado por unidade de tempo) de qualquer líquido que circula lentamente num cilindro rígido teórico, é proporcional ao gradiente da pressão estabelecida (ΔP ou $P_1 - P_2$) ao longo do tubo, ao seu comprimento (l), à quarta potência do seu raio interno (r^4) e ao inverso da viscosidade do líquido (η), a multiplicar pelo factor $\frac{8}{\pi}$ (1,38).

No caso do sangue total que circula nos grandes vasos, a viscosidade é 3 a 4 vezes superior à da água a igual temperatura. O inverso da viscosidade pode ser substituído pelo valor de fluidez (ϕ) (10,25). Da fórmula resultante

$$\dot{Q} = \Delta P \times \phi \times \frac{\pi \times r^4}{8 \times l}$$

conclui-se que a grandeza do fluxo através de um vaso é proporcional ao gradiente de pressão, fluidez do líquido e factores geométricos dependentes do tubo

$$\left(\frac{\pi \times r^4}{8 \times l} \right)$$

A importância destes factores geométricos, designadamente o raio do tubo, justificaria a relevo atribuído ao diâmetro vascular nos estudos circulatorios. De facto, pela equação $\Delta P = R \times \dot{Q}$, em que se substitui pela fórmula atrás mencionada, verifica-se que a diminuição do raio para metade equivale a multiplicar R por 16. Daqui resulta a redução do débito para 1/16 do seu valor, sem que haja alteração de ΔP . Numa perspectiva hemorreológica, a importância dos factores geométricos é partilhada, ou mesmo suplantada, pela fluidez sanguínea. Na origem dessa reorientação conceptual existem diversas razões, algumas das quais já foram referenciadas (10,25):

- a) O sangue não é um líquido simples, pois que evidencia comportamento «não-newtoniano»;
- b) os diâmetros eritrocitários são iguais ou superiores aos dos capilares;
- c) o fluxo sanguíneo é pulsátil;
- d) a fluidez sanguínea diminui (ou, inversamente, a viscosidade aumenta) quando ΔP diminui;
- e) os vasos sanguíneos não são lineares nem rígidos e existe um limite máximo para a vasodilatação.

Tome-se como exemplo a vasodilatação. Em condições normais existe uma reserva vasomotora que, a ser alterada (por factores hormonais, metabólicos ou neurais), tende a compensar episódios de insuficiência vascular (40); nestas situações, as necessidades momentâneas de determinado órgão ou de todo o organismo são satisfatoriamente solucionadas por um aporte suplementar de sangue. Todavia, os vasos anormais perdem, em menor ou maior grau, aquela compensação vasomotora potencial; neste caso, que em geral se associa a uma restrição do gradiente de pressão microvascular (por exemplo, por estenose), a perfusão torna-se dependente da viscosidade sanguínea (4,41).

Aplicando a lei de Poiseuille à circulação, verifica-se que a elevação da viscosidade sanguínea reduz a velocidade média do fluxo, a menos que intervenham, como mecanismos compensadores, um aumento de diâmetro vascular (vasodilatação) ou do gradiente, de pressão (maior débito cardíaco). Inversamente, a redução da viscosidade sanguínea aumenta a velocidade média do fluxo arterial, o que beneficia a circulação (42).

O sistema arterial pode ser analisado em duas vertentes, uma constituída pelas artérias principais (que transportam o sangue para a periferia) e outra pelas arteríolas e capilares (que, em conjunto, formam a resistência periférica). As artérias principais possibilitam o transporte de sangue com perdas mínimas de energia, excepto na presença de arterioesclerose. Por sua vez, a resistência periférica controla o fluxo sanguíneo para a periferia, tradicionalmente dependente de um gradiente de pressão sob regulação fisiológica complexa (42,43).

Na realidade, o fluxo sanguíneo é afectado mais por um gradiente de energia do que pelo gradiente de pressão; o fluxo sanguíneo médio dirige-se para a periferia, mas a sua direcção pode ser revertida nas artérias principais durante parte do ciclo cardíaco (39,42). A viscosidade sanguínea e a geometria vascular são factores determinantes da resistência ao fluxo, de tal forma

que a resistência periférica equivale ao produto da viscosidade pela restrição vascular (4,41): resistência periférica = viscosidade sanguínea × restrição total. A restrição vascular varia com o número, comprimento e, mais acentuadamente, com o diâmetro do vaso; pela lei de Poiseuille a restrição vascular e a resistência ao fluxo são inversamente proporcionais à quarta potência do diâmetro:

$$\text{restrição vascular} = \frac{1}{\text{diâmetro}^4}$$

Por conseguinte, ao estreitamento progressivo do diâmetro vascular corresponde um aumento da resistência ao fluxo, sobretudo acentuada na microcirculação (44). Sendo a resistência periférica resultante do produto daquelas duas variáveis, basta um pequeno acréscimo na viscosidade sanguínea para amplificar o efeito causado pelo aumento da restrição vascular (por exemplo, por vasoconstrição) (41,44).

Na arteriosclerose, as artérias principais perdem capacitância, estenosam-se ou são completamente bloqueadas (43). O sangue pode fluir através de pequenos vasos colaterais que, por si são «estenoses» mais extensas que ultrapassam a discontinuidade arterial. Estenoses ligeiras afectam pouco ou nada o fluxo sanguíneo médio, embora alterem a pressão e ondas de fluxo, além de reduzirem a energia do pulso.

Quando a energia potencial se anula, perde-se a energia cinética e, consequentemente, diminui a velocidade do fluxo (45). As perdas de energia reflectem a discontinuidade arterial e a turbulência do fluxo nos sectores distais à estenose; o sangue que eventualmente atinge as arteríolas dos doentes arterioscleróticos perdeu muito da sua energia pulsátil.

Enquanto o fluxo sanguíneo for relativamente laminar e exibir velocidade baixa, o volume de fluxo mantém-se directamente proporcional ao gradiente de pressão (39,43). A velocidades superiores, o fluxo torna-se turbulento, com gradiente de pressão proporcional ao quadrado do volume do fluxo. A transição entre laminar é turbulento e definida pelo *número Reynolds* (Re) que relaciona as forças envolvidas (inertes e viscosas) (42,43):

$$\text{Re} = \frac{\bar{V}d}{\nu}, \text{ em que } \begin{cases} \bar{V} = \text{fluxo médio} \\ d = \text{diâmetro do tubo} \\ \nu = \text{viscosidade cinemática (viscosidade/gravidade específica)} \end{cases}$$

Com o aumento do número Reynolds, diminui o controlo sobre as alterações do fluxo que, a certo ponto (crítico), se transforma em turbulento. Entre outros factores que geram a turbulência do fluxo salientam-se as alterações súbitas do calibre vascular ou irregularidades de parede, ambas verificadas na arteriosclerose. Nestas situações, a diminuição da viscosidade acentua a tendência que possa existir para a turbulência (42).

A diminuição da viscosidade sanguínea em determinadas situações patológicas (por exemplo, arteriosclerose), ao aumentar a turbulência do fluxo, acelera as perdas de energia pulsátil. Estas perdas energéticas dependem das propriedades vascoelásticas dos vasos, alterações do fluxo e atrito da parede vascular, com reflexo final na diminuição do fluxo.

Em doentes com arteriosclerose nas artérias principais, a perda de energia pulsátil por diminuição da viscosidade sanguínea parece anular qualquer vantagem eventualmente derivada da redução da resistência periférica (42).

Pelo exposto, as propriedades do fluxo sanguíneo e as características deformáveis do sistema cardiovascular evidenciam-se como parâmetros reológicos fundamentais da circulação sistémica (8).

Significado e importância fisiológica da viscosidade sanguínea

Estado actual da hemorreologia

Nos indivíduos normais, parece improvável que as variações da fluidez sanguínea influenciem o controlo hemodinâmico; em contrapartida, essas alterações poderão justificar as situações de perfusão observadas em estados de fluxo cronicamente reduzido (39,46). As implicações da viscosidade sanguínea nas características próprias da hemodinâmica têm gerado grande polémica: a par dos que rejeitam por completo a utilidade da viscosidade aparente do sangue, outros atribuem-lhe consequências patogénicas. Em parte, essa controvérsia resulta das conclusões obtidas através dos valores da viscosidade aparente do sangue serem, com frequência, dissociadas dos fenómenos gerais da hemodinâmica e particularidades circulatórias de cada órgão (25).

Por sua vez, os conceitos da mecânica contínua fundamentam o estudo da viscosidade (sanguínea) não podem ser integralmente aplicados às característi-

cas hemodinâmicas da circulação, em que o sangue perfunde uma rede complexa de vasos de diâmetros muito diversos, sob pressões que variam, minuto a minuto, com o ciclo cardíaco. Isso não impede, por exemplo, que a viscosidade aparente do sangue seja, de facto, afectada pela pressão do fluxo e raio do vaso, entre outras variáveis reológicas também influentes (viscosidade do plasma, hematócrito, temperatura) (4,11).

A variabilidade da fluidez do sangue entre os microvasos (onde ocorrem os fenómenos hemodinâmicos mais importantes) e os grandes vasos (donde se obtêm amostras para viscometria pode ser parcialmente justificada pela resposta mecânica e passiva dos eritrocitos ao fluxo, e subsequente deformabilidade ou agregação globular.

Não restam dúvidas em que a flexibilidade e agregação eritrocitárias são as principais determinantes da dependência exibida pela viscosidade aparente do sangue relativamente às forças e cisalhamento, quer *in vitro* (determinação viscométrica) ou *in vivo* (em relação com o fluxo rápido, ou anormalmente lento, verificado na microcirculação) (4,5,23,29,33,47,48).

Sendo a viscosidade variável com as condições do fluxo, torna-se impossível definir um valor representativo daquele parâmetro para a generalidade da rede circulatória. Em consequência, poderá afirmar-se que o sangue é um «líquido anormal» em que viscosidade varia com as condições de fluxo.

A viscosidade aparente do sangue depende da viscosidade do plasma e do efeito da dispersão celular no fluxo plasmático. Quando diminuem as forças de cisalhamento, sobrevem a formação de rolhões eritrocitários e a sua disposição em retículo.

A tendência agregante pode ser acentuada por alterações locais ou gerais na composição proteica do plasma. A formação de rolhões eritrocitários potencia ou anula completamente a fluidez do sangue. Esta característica do sangue é também afectada pela integridade funcional dos eritrocitos (dependente de alterações metabólicas, intrínsecas ou dos tecidos envolventes) (49) e pressão de fluxo (4,7,11), que, em conjunto, condicionam a deformabilidade globular.

A transição entre o efeito viscoso dos agregados e a fluidez resultante de flexibilidade eritrocitária reflecte a intensidade das forças de cisalhamento. Deste modo, a elevação da viscosidade sanguínea, gerada pela agregação eritrocitária e reticulada de rolhões, é usualmente revertida pelo aumento das forças de cisalhamento, que induz a deformação passiva dos glóbulos vermelhos não-nucleados e normais (4,10,25).

A deformabilidade eritrocitária repercute-se ainda no fluxo plasmático (26,41), além de afectar a própria sobrevivência dos glóbulos em circulação (49).

A viscosidade plasmática é um dos principais factores influentes no fluxo, na generalidade dos micro-vasos (2,6). A este nível vascular, o hematócrito pouco ou nada interfere nas condições do fluxo, embora possa variar acentuadamente devido a efeitos vaso-motores ou obstrução por leucocitos (relativamente mais rígidos que os eritrocitos) (41,50,51). Todavia, quer nos grandes vasos ou em ensaios viscométricos, o hematócrito salienta-se como um dos mais importantes marcadores da viscosidade sanguínea (2,3,10,25).

Implicações hemodinâmicas gerais

Há muitos pormenores a classificar quanto ao significado das propriedades reológicas do sangue, numa perspectiva hemodinâmica. Por razões geométricas parecerá óbvio que os principais efeitos hemorreológicos sejam mais evidentes na microcirculação que nos grandes vasos (41).

Infelizmente, sabe-se ainda muito pouco sobre a organização e distribuição vascular ao nível dos diferentes órgãos corporais e respectivas características hemodinâmicas; a disposição anatómica das paredes vasculares da macro- e microcirculação é também pouco representativa para os estudos hemorreológicos. Assim, a generalidade do que se conhece sobre a circulação *in vivo* resulta de observações parcelares em que a distribuição, comprimento, diâmetro e condutância vascular, a par dos valores da tensão de cisalhamento obtidos nos macro- e microvasos, são combinados e analisados em função das variáveis biofísicas que definem o fluxo circulatório. Desses resultados parcelares observam-se conclusões aparentemente válidas para a circulação humana.

Em todos os sectores do sistema circulatório normal existem forças de cisalhamento que, em média, são suficientemente elevadas para garantir a máxima fluidez do sangue. A valores normais de pressão arterial, verifica-se um aumento gradual da tensão de cisalhamento entre as artérias (2,0 Pa) e arteríolas (8,0 Pa) até aos capilares nutritivos (10,0 Pa); a partir deste valor máximo, a tensão de cisalhamento desce abruptamente nas vénulas pós-capilares (0,2-0,5 Pa), para se elevar à medida que o sangue flui das pequenas veias até aos principais troncos venosos, de regresso ao coração. Em

qualquer dos casos, a tensão de cisalhamento depende da área da secção vascular (29). A par da variação da tensão de cisalhamento, também a relação de cisalhamento evidencia notável diversidade ao longo do sistema circulatório; valores elevados no sector arterial (por exemplo, 100-200 s^{-1}), superiores nos capilares (por exemplo, 1000 s^{-1}) e muito reduzidos (cerca de 20 s^{-1}) nas vénulas (4,5). Adicionalmente, a relação e tensão de cisalhamento variam também com a fase do ciclo cardíaco, atingindo os valores mínimos no fim da diástole (39).

Em consequência, qualquer redução substancial nas forças de cisalhamento repercute-se imediata, e mais acentuadamente, nas vénulas pós-capilares; será a este nível que o sangue tem maiores probabilidades de se tornar viscoso.

Existem outras variáveis a considerar, relacionadas com a distribuição vascular (número, área de secção, disposição geométrica) e forças incidentes (restrição hidráulica, fluxo médio, tensão de cisalhamento) que, além de serem próprios de cada tipo de vaso, diferem de órgão para órgão (52). Passa-se o mesmo com a resistência, cuja grande diversidade com o tipo vascular se baseia em diferenças na área de secção total (das arteríolas, vénulas e capilares) normalmente sob controlo local ou geral (39,40,53).

Resistências pós-capilares baixas facilitam a perfusão de dado órgão; daqui o sangue pode voltar ao coração mesmo que a relação de cisalhamento e a pressão do fluxo sejam reduzidas. Em contrapartida, a manutenção do fluxo lento tem a desvantagem de favorecer o aumento da viscosidade sanguínea. Na microcirculação a tensão de cisalhamento pode situar-se abaixo do normal por diversas razões: diminuição da pressão arterial, aumento da pressão venosa, vasoconstricção ou, inclusivamente, por a viscosidade do sangue recebido ser já elevada.

A relação de cisalhamento diminui acentuadamente por vasoconstricção generalizada (mais nas arteríolas que nas vénulas), quando coexistem capilares obstruídos ou quando a vasoconstricção arteriolar é acompanhada por dilatação venular (15).

No sector de alta pressão (pré-capilar), a tensão de cisalhamento exercida sobre a parede vascular é apenas uma fracção da tensão de cisalhamento potencial. Justifica-se daqui que uma obstrução localizada naquele sistema seja rapidamente anulada, pois que o aumento do gradiente arterio-venoso ao nível do segmento afectado conduz à elevação imediata da pressão e fluxo; exceptuam-se as obstruções estruturalmente capazes de suportar a elevação das forças de cisalhamento.

No sistema de baixa pressão (pós-capilar), qualquer obstrução tem consequências muito mais vastas; se a obstrução ocorrer num tronco venoso, diminui o gradiente da pressão e, na sequência, a tensão de cisalhamento sobre a parede; ocorrendo nas vénulas ou veias distais, a tensão de cisalhamento ainda pode aumentar ligeiramente. Todavia, se houver colaterais permeáveis, a corrente sanguínea é desviada da veia obstruída para aquele circuito, o que além de diminuir a velocidade do fluxo pode acompanhar-se de uma queda acentuada da tensão de cisalhamento da parede, insuficiente para manter o sangue fluido (10,15).

Há que acentuar novamente que as conclusões apontadas são, em grande parte, hipóteses do que poderá suceder na circulação. A maioria dos resultados sobre a viscosidade sanguínea deriva de determinações *in vitro*, a partir de amostras colhidas na macrocirculação quando, como se sabe, é a microcirculação o sector mais sensível aos efeitos hemorreológicos. Por outro lado, os estudos da viscosidade *in vivo* têm sido, na generalidade, desenvolvidos em órgãos isolados perfundidos, em que se compara a viscosidade do sangue com a dos líquidos «não-newtonianos»; em alternativa, os valores da viscosidade são também calculados com base na relação entre as velocidades de fluxo e/ou resistência vascular.

Há que pressupor que os diâmetros e quantidades de vasos perfundidos permanecem constantes durante as experiências, o que, na realidade, não sucede. Todavia, poderá aceitar-se como válida a hipótese de que a viscosidade sanguínea é usualmente reduzida em toda a rede vascular; mesmo a níveis baixos da relação de cisalhamento, regista-se um aumento relativamente discreto da viscosidade total (54,55).

Por variação experimental da viscosidade sanguínea em perfusões de órgãos isolados, o fluxo diminui a par do aumento da viscosidade. Todavia, mesmo na presença de obstruções vasculares (54), a viscosidade aparente do sangue obtido nesse sistema afigura-se inferior à determinada nos viscosímetros rotativos. É de notar que todos estes resultados consideram uma pressão da drenagem normal através de vasos dilatados ao máximo. A tensão de cisalhamento na microcirculação seria eventualmente superior à verificada sob condições fisiológicas normais, *in vivo*; em consequência, a velocidade do sangue diminuiria pois que, nessas condições de perfusão ideal, seria possibilitada a adaptação eritrocitária ao fluxo.

A restrição do fluxo seria também inferior ao previsto, devido à interven-

ção do efeito Fahraeus-Lindqvist; nos vasos da resistência, a migração dos eritrocitos para o eixo longitudinal dos vasos parece justificar a diminuição progressiva de hematócrito local, pelo que a viscosidade sanguínea se aproxima dos valores plasmáticos.

O efeito Fahraeus-Lindqvist foi demonstrado em vasos individualizados sob condições experimentais muito semelhantes *in vivo*. Os valores da viscosidade aparente do sangue em capilares do músculo cremaster de murganhos eram tão baixos como os verificados em capilares de vidro (57). No entanto, o efeito Fahraeus-Lindqvist nos capilares parece depender de forças de cisalhamento elevadas: a viscosidade aparente do sangue em perfusão de vasos isolados torna-se menor a valores elevados de fluxo, aumentando quando a velocidade de perfusão diminui (53,58).

Parece aceitável, através da análise hidrodinâmica da circulação e do efeito Fahraeus-Lindqvist nos microvasos, que a restrição imposta ao fluxo sanguíneo resida essencialmente na microcirculação, na qual a viscosidade aparente do sangue se torna, em geral, equivalente ou pouco superior à do plasma. Poderá ainda admitir-se que o sistema circulatório normal dispõe de dois mecanismos eficazes que obviam ao eventual aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, quando diminuem as forças de cisalhamento. Em primeiro lugar, a relação de cisalhamento é habitualmente suficiente para assegurar, em todos os sectores circulatórios, valores baixos da viscosidade sanguínea; a diminuição das forças de cisalhamento que sobrevêm aos períodos de diástole ou na circulação venosa é transitória e, portanto, insuficiente para reduzir significativamente, a viscosidade sanguínea total (4). Em segundo lugar, a viscosidade do sangue total, ao igualar a do plasma nos vasos da resistência, favorece a perfusão local; na microcirculação prevalecem, como factores limitativos da perfusão, a deformabilidade eritrocitária e a baixa viscosidade plasmática, sendo pouco relevante a viscosidade aparente do sangue total (28,32).

Contribuição dos diversos factores hemorreológicos

Os valores da viscosidade aparente do sangue, sendo obtidos a partir de amostras colhidas nos microvasos, têm, isoladamente pouco significado reológico. Grande parte da restrição hidrodinâmica circulatória incide nos microvasos com diâmetros inferiores a 300 μ , onde a energia mecânica do coração

tende a anular-se e os valores da viscosidade aparente do sangue são alterados pelo efeito Fahraeus-Lindqvist (32,41). Por conseguinte, a par da viscosidade aparente do sangue, torna-se indispensável, numa caracterização hemorreológica representativa, dispor dos valores da viscosidade plasmática, hematócrito, deformabilidade e agregação eritrocitárias (2,46). Nesta base, as alterações da viscosidade aparente do sangue serão interpretadas na dependência dos mecanismos que a afectam.

Quando corrigidos para o hematócrito, viscosidade plasmática e temperatura, os valores obtidos nos viscosímetros reflectem as características reológicas das suspensões eritrocitárias sob diversas condições do fluxo (10,11,25).

Desde que a viscosidade relativa aparente do sangue seja normal sob tensões de cisalhamento elevadas, poderá supor-se que, *in vivo*, a perfusão dos grossos vasos se processa regularmente, comportando-se o sangue como uma emulsão de partículas deformáveis; na microcirculação, essas partículas orientar-se-ão para o eixo dos microvasos, com redução do hematócrito real e diminuição da viscosidade aparente para valores próximos do plasmático (25). Explica-se daqui que o sangue circule sem dificuldades em fluxo rápido ou estagne nos microvasos por insuficiência circulatória.

Nos grandes vasos, a viscosidade sanguínea parece ser substancialmente afectada pelo hematócrito (2,46).

Todavia, essa dependência não impede que o sangue normal mantenha uma fluidez adequada à continuidade do fluxo, mesmo quando o hematócrito é muito elevado. Para que isto suceda são indispensáveis duas condições: eritrocitos deformáveis e um mínimo de pressão de fluxo (4); na ausência de ambas, particularmente forças de cisalhamento suficientes, a dispersão sanguínea perde a fluidez ideal para se transformar numa suspensão concentrada (com frequência reticulada), resultante das interacções corpusculares que substanciam a formação dos rolhões eritrocitários (33). Esta agregação não só aumenta a viscosidade sanguínea (quando diminui a pressão do fluxo) como anula também a fluidez eritrocitária (ao bloquear a rotação da membrana) (10,25).

Os efeitos do hematócrito são, de certo modo, imprevisíveis: podem ser insignificantes no sangue que perfunde rapidamente os microvasos ou, em contrapartida, elevarem o limiar da tensão de cisalhamento, particularmente em condições de fluxo lento,

Neste caso, a recuperação do fluxo sanguíneo após uma pausa acidental

(frequente *in vivo*, devido a intermitência pulsátil da perfusão) pode ser dificultada (59). Nos microvasos, o hematócrito varia constantemente com o período de observação e localização do vaso, sendo quase sempre inferior ao das artérias e veias centrais (32,41). Em parte, esta diferença é justificada pela migração axial dos eritrocitos, que circulam muito mais rapidamente que a camada envolvente de plasma (32,33,41,60).

Ao aumento do fluxo na hiperémia, pode associar-se também a elevação do hematócrito até níveis equivalentes aos dos vasos centrais (60,61). Em situações patológicas de baixo fluxo, associadas a hemoconcentração, poderá verificar-se idêntica elevação do hematócrito periférico para níveis mesmo superiores aos centrais (62). É de notar que a estase e a hemoconcentração são exageradas pela coexistência de dificuldades de escoamento (locais ou gerais), em que também se associa um aumento da viscosidade aparente do sangue.

O aumento da viscosidade por redução das forças de cisalhamento depende obviamente do hematócrito; a valores baixos de hematócrito, a diminuição das forças de cisalhamento influencia muito menos a viscosidade sanguínea que a hematócrito fisiológico (15). Resta ainda salientar duas interpretações distintas, uma que considera o hematócrito claramente influente, *in vivo*, no valor aparente da viscosidade sanguínea (62), ao contrário de outra hipótese (de aceitação mais generalizada), que atribui ao hematócrito um envolvimento mais discreto na dissipação da energia viscosa do sangue; aparentemente, a minimização dos efeitos do hematócrito nas características do fluxo sanguíneo *in vivo* dever-se-ia ao efeito Fahraeus (29). A capacidade de deformação eritrocitária parece justificar os valores baixos da viscosidade aparente do sangue quando as forças de cisalhamento são normais (4,63). Todavia, a fluidez eritrocitária diminui ou é anulada quando se formam rolhões eritrocitários ou se reduz a pressão do fluxo (33). Quando, por qualquer causa hemodinâmica (por exemplo, falência cardíaca, estenose arterial ou bloqueio venoso), diminuem as forças de cisalhamento, é de prever que a viscosidade aparente do sangue se eleve rapidamente para valores que vão depender de condições locais do fluxo e das propriedades e composição do sangue (15,25,29,64).

Na presença de fibrinogénio, α_2 -macroglobulina ou imunoglobulina M, qualquer redução do fluxo acompanha-se da formação de rolhões eritrocitários, sobretudo evidentes quando a concentração daquelas proteínas plasmá-

ticas atinge níveis patológicos (19). Nestas condições, o valor obtido para a viscosidade aparente do sangue reflecte a extensão das consequências hemodinâmicas criadas pela hiperagregação eritrocitária; essas consequências vão depender do gradiente real da pressão, reserva motora ou localização dos vasos, os quais podem ficar completamente obstruídos por rolhões densos. Em qualquer dos casos (e independentemente de factores que diminuem o escoamento sanguíneo), a perda da fluidez sanguínea por redução crónica do fluxo é a principal determinante da perfusão nos vasos afectados.

A agregação eritrocitária pode tornar-se particularmente importante em condições patológicas. Os agregados formados sob fluxo lento ou em pré-estase nos pequenos vasos sanguíneos, permanecem inalterados enquanto se mantiver a hipoperfusão; neste caso, os rolhões eritrocitários podem obstruir por períodos longos esses vasos (sobretudo a maioria dos microvasos), particularmente quando se associam alterações locais ou gerais do hematócrito ou existe uma tendência anormal para a agregação. Após a normalização do fluxo, os agregados dissociam-se rapidamente em glóbulos individualizados, que saem dos vasos afectados. Isto é, os agregados eritrocitários não resistem às forças de cisalhamento habituais na microcirculação; pelo contrário, os agregados plaquetários formados nas arteríolas são, em condições idênticas, expelidos como microembolos, tal como os leucocitos que possam obstruir alguns capilares (5,50,51).

Qualquer que seja a sua causa, o retardamento do fluxo altera o comportamento do sangue ao longo dos microvasos. Mesmo que não haja agregação eritrocitária, deixa de se verificar o efeito Fahraeus; na sequência, desaparece a camada lubrificante do plasma o que favorece o contacto dos eritrocitos com as paredes capilares (5,29,65). Por redução das forças de cisalhamento e aumento relativo do hematócrito local, desenvolve-se uma resistência real ao fluxo, imposta pelos eritrocitos em suspensão concentrada. Havendo agregação eritrocitária, o sangue comporta-se como uma suspensão «reticulada», que resiste ao fluxo e/ou exhibe propriedades elásticas.

A agregação eritrocitária e a hemoconcentração são frequentemente observadas nas redes vasculares, favorecendo situações de estagnação irreversível quando subsistem alterações no comportamento hemorreológico. A associação da agregação eritrocitária com fluxo retardado e aumento da viscosidade tende a acentuar o decréscimo da velocidade do fluxo, a menos que haja uma compensação, quer por aumento do débito cardíaco, da pressão arterial ou vasodilatação local (15,25).

A vasomotricidade, dependente de efectores metabólicos ou miogénicos, constitui um processo regulador da perfusão periférica (39,40). *In vivo*, a redução da pressão arterial não ocasiona, de imediato ou só por si, um abaixamento substancial da perfusão ou a elevação da viscosidade sanguínea. Em condições normais, a perfusão sanguínea periférica é restabelecida pela vasodilatação local, em resposta à hipóxia tecidual que se havia desenvolvido. No entanto, esta compensação pode ser limitada pelo aumento da viscosidade sanguínea.

Por outras palavras, em condições fisiológicas de fluxo rápido, a viscosidade é baixa e pouco sensível às forças de cisalhamento; por vasodilatação arteriolar (enquanto a reserva vasomotora não for ultrapassada), eleva-se a velocidade de perfusão, o que não só restaura o fluxo como ainda melhora a fluidez sanguínea. Não havendo vasodilatação compensadora (por exemplo, por exaustão da reserva vasomotora ou alterações patológicas da parede), o fluxo residual do sangue torna-se lento, o que, facilitando a agregação eritrocitária e, na sequência, induzindo o aumento da viscosidade sanguínea, estabelece um círculo vicioso de agravamento progressivo, que finaliza na estase circulatória (15,25). Justifica-se daqui que a regulação fisiológica da circulação periférica seja dominada pela vasomotricidade, e, em segundo plano, pela viscosidade sanguínea.

A vasomotricidade periférica é um atributo quase exclusivo das arteríolas pré-capilares (40). Isto não significa que as arteríolas terminais (abundantemente revestidas por uma camada de músculo liso) constituam a principal rede de resistência vascular; são no entanto os vasos onde essa restrição é melhor controlada. Com efeito, a perda máxima da pressão sanguínea (maior ΔP) ocorre ao nível das arteríolas. Sendo a resistência calculada com base no gradiente de pressão ($\Delta P/l$), o controlo exercido pelas arteríolas teria que ser analisado em função da resistência ao fluxo criada por cada arteríola, e número de capilares abertos à circulação (39).

A constricção arteriolar pode conduzir à interrupção transitória do fluxo a juzante, ao repercutir-se na distribuição e nível do gradiente de pressão e tensão de cisalhamento locais, que diminuem; simultaneamente, ocasiona o aumento da pressão nas artérias e a perda de pressão ao longo das arteríolas. Pelo contrário, a vasodilatação arteriolar como que transfere a perda de pressão para os vasos pós-capilares (41).

A constricção venular pode também, em certas circunstâncias, contribuir

para a restrição vascular periférica; esse comportamento seria atribuído às escassas camadas de músculo liso existentes nas vénulas (39,66). Todavia, não existem provas que relacionem a constrição venular com os mesmos factores que regulam a vasomotricidade arteriolar. Quanto muito, poder-se-á admitir que a resistência pós-capilar seja modulada por factores hemorreológicos (15,25).

Outros aspectos reológicos na microcirculação

As características geométricas e funcionais da micro-vasculatura, a par das propriedades reológicas do sangue, são duas das mais importantes variáveis que afectam o fluxo sanguíneo na microcirculação (4,15,25,29). Numa perspectiva reológica, o volume de sangue que perfunde cada capilar é determinado pela dissipação da energia viscosa inerente ao escoamento do plasma e pela perda adicional de pressão, induzida pela passagem dos eritrocitos. Isto significa que a condutividade de cada capilar depende virtualmente da viscosidade plasmática (afectada pelo tipo e concentração dos seus constituintes proteicos) e flexibilidade eritrocitária (32).

Todavia, quando se considera a distribuição do sangue num sistema tão complexo como é a microcirculação, torna-se indispensável analisar diversas particularidades que, em conjunto, caracterizam o comportamento reológico do sangue total.

O fluxo sanguíneo intracapilar beneficia, em condições normais, de uma resistência hidrodinâmica relativamente baixa, devido à minimização pelos eritrocitos dos efeitos limitativos criados pelo fluxo plasmático (32); o escoamento do plasma é facilitado pela adaptação passiva dos eritrocitos normais às condições do fluxo (4,41,67).

Atendendo às dimensões relativas entre o diâmetro dos microvasos mais estreitos e dos elementos celulares do sangue, não é possível considerar o fluxo sanguíneo através da microcirculação como o de um líquido homogéneo. As características hidrodinâmicas desse fluxo (resistência local, distribuição do fluxo global e seus constituintes) revela-se estreitamente dependente dos factores reológicos do sangue em geral (46,47), e da concentração dos seus elementos celulares (11,41).

Embora seja ainda pouco conhecida a contribuição e importância relativa

de factores vasculares e reológicos para as condições normais e patológicas do fluxo sanguíneo, não restam dúvidas de que a manutenção ou recuperação das suas propriedades assumem grande significado em situações de perfusão reduzida, que tendem a exaurir a reserva vasodilatadora. Neste aspecto poderão revelar-se críticas quaisquer alterações hemorreológicas (incidentes nos eritrocitos e/ou plasma) que se associam a anomalias locais (acidémia, hiperosmolaridade) e/ou resultam da diminuição da pressão de drenagem (32,55).

Em condições normais, a resistência ao fluxo aumenta gradualmente da vertente arterial (ou venosa) para os capilares (58). Obviamente, a resistência ao fluxo em qualquer vaso isolado depende da geometria vascular (restrição) e factores reológicos (viscosidade sanguínea). À medida que diminui o diâmetro vascular acentua-se a resistência ao fluxo, o que, de certa forma, é compensado pela diminuição local do hematócrito (66).

A diminuição do hematócrito nos microvasos, ao reduzir a viscosidade aparente do sangue beneficia a perfusão local (41). A situação pode ser completamente alterada por redução drástica do fluxo sanguíneo, seja por hipotensão, vasconstricção ou anomalias reológicas; neste aspecto, a diminuição das forças de cisalhamento tende a elevar a viscosidade do sangue e a acentuar as dificuldades de perfusão (51), entre outras consequências já descritas.

Entretanto, a vantagem hidrodinâmica conferida pela redução do hematócrito nos microvasos perde valor à medida que o diâmetro vascular se aproxima das dimensões eritrocitárias. Neste ponto, os glóbulos interferem no perfil parabólico das velocidades do fluxo «achatando-o» (Fig. 13); a extensão dos efeitos produzidos pelo eritrocito no perfil de velocidades depende, em grande parte, das propriedades mecânicas dos corpúsculos e respectivo comportamento dinâmico no meio de perfusão.

Pelos estudos efectuados *in vitro*, estabeleceu-se que a presença de eritrocitos em capilares com 4-6 μ . de diâmetro aumenta apenas de 10-11% a resistência ao fluxo, relativamente ao meio de suspensão (28). Esta particularidade justifica que o componente reológico da resistência ao fluxo seja mínimo nos vasos em que prevalecem os factores geométricos (maior $1/r^4$). Aparentemente, a escassa interferência produzida pelos eritrocitos normais no fluxo capilar resulta dos três atributos fundamentais das hemácias, já referidos: deformabilidade na presença de forças de cisalhamento relativamente baixas, orientação estável ao fluxo e rotação da membrana (28,32).

O mecanismo subjacente à deformabilidade eritrocitária intracapilar ainda

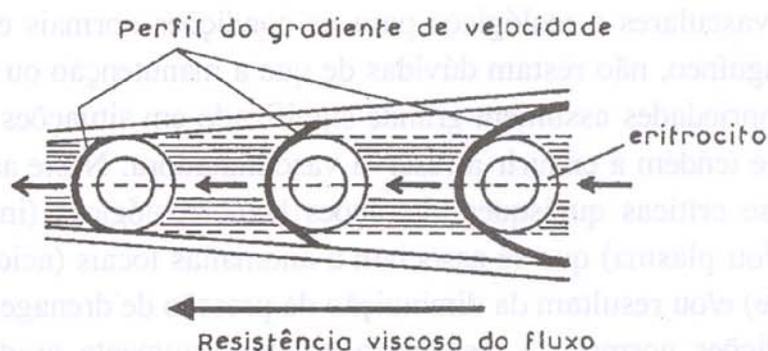


Fig. 13 – Representação esquemática do «achatamento» progressivo do perfil do gradiente de velocidade, subsequente às alterações hidrodinâmicas induzidas pelos eritrócitos. Estes, à medida que penetram em vasos com diâmetros que lhes são iguais ou inferiores, tendem a aumentar a resistência viscosa ao fluxo. Ao nível dos microvasos, a «auto-diluição» sanguínea perde relevância pelo que a presença dos glóbulos ocasiona alterações inevitáveis no perfil do gradiente de velocidade, embora dependentes das propriedades micro-reológicas eritrocitárias. Em condições normais, aquele efeito é minimizado, justificando que a pressão necessária para manter o fluxo sanguíneo, a hematócrito normal, através de capilares com 4-6 μm seja apenas 10 a 15% superior à que assegura o fluxo plasmático, isoladamente.

não está esclarecido. Todavia, foi possível demonstrar (69) que as hemácias humanas como que se «dobram» para penetrar nos capilares; a deformação intracapilar é acentuada pela deslocação da hemoglobina para o sector mais adiantado do glóbulo. Na sequência deste fenómeno, que reduz a área transversal de cada eritrócito, forma-se uma zona marginal entre a membrana eritrocitária e as paredes capilares, por onde flui o plasma, enquanto, simultaneamente, diminui o hematócrito dinâmico. Todavia, o hematócrito intracapilar pode aumentar sem que surjam limitações significativas de perfusão; isto deve-se à notável capacidade de «empacotamento» intracapilar dos eritrócitos deformáveis, inviável no caso de suspensões formadas por partículas rígidas (27).

Ao contrário do verificado nos vasos de maiores dimensões, em que os eritrócitos podem assumir diversas orientações durante o fluxo, nos capilares a circulação das hemácias normais decorre com extraordinária estabilidade da orientação, sem perturbar as linhas de fluxo do plasma envolvente (4). Isto é, assim que os eritrócitos se deformam, quer por aumento da tensão de cisalhamento ou diminuição acentuada do diâmetro tubular, torna-se mínimo o efeito do seu volume nas condições de fluxo (7). Em consequência desta estabilidade, são minimizadas as interações glóbulos-parede vascular que,

de outro modo, acentuariam as perdas de energia do fluxo. É o que sucede com os eritrócitos menos deformáveis ou morfologicamente anormais que, ao rodarem ao acaso nos microvasos, embatem com as paredes, diminuindo a pressão de perfusão (28).

Finalmente, foi demonstrado (27) que a manutenção da deformabilidade eritrocitária não impede (mesmo nos capilares mais estreitos) que a membrana globular rode continuamente sobre o conteúdo globular. A rotação da membrana afigura-se o resultado de força desiguais que incidem, de ambos os lados do eixo do tubo, na superfície globular, durante o trajecto capilar (26). Em contraste com o que sucederia numa partícula rígida de dimensões equivalentes, a rotação da membrana reduz a fricção entre os diferentes constituintes do sangue, como que transferindo o impacto das forças de cisalhamento para o interior do glóbulo.

Os mecanismos microrreológicos referidos actuam em associação, diminuindo as perturbações potencialmente criadas pelos eritrócitos na hidrodinâmica microvascular; ao alterarem-se, isoladamente ou em conjunto, aumentam a resistência viscosa ao fluxo, na microcirculação (32).

Um aspecto a considerar relaciona-se com a importância funcional do hematócrito microvascular no transporte de oxigénio e oxigenação tecidual. Através de variações do hematócrito sistémico por hemorragia controlada, verificou-se que o seu valor evoluía em paralelo com o hematócrito microvascular (70). A vasoconstrição obtida, sucedia um aumento da restrição vascular e consequente limitação do fluxo microvascular; esta redução do fluxo, decorrendo a par da diminuição do hematócrito nos microvasos, provocam uma queda acentuada no fluxo eritrocitário, comparável à verificada na circulação sistémica.

Tendo em conta aquelas variáveis, foi calculado o hematócrito óptimo para um consumo máximo de oxigénio. Para a generalidade dos tecidos esse hematócrito sistémico oscila entre 25-45%, sendo, por exemplo, de 25% da circulação coronária. Estes resultados sugerem que o transporte de oxigénio não é significativamente afectado quando, em condições no fluxo lento, coexiste um hematócrito baixo. Mesmo a valores de hematócrito sistémico próximos de 40%, as vantagens potencialmente obtidas pelo aumento da capacidade de oxigenação tecidual seriam, naquelas condições de fluxo, anuladas pelos inconvenientes da elevação relativa na viscosidade sanguínea (39,46).

Adicionalmente, a valores baixos de fluxo, a relação de cisalhamento ar-

teriolar pode ainda ser suficientemente elevada para manter a viscosidade do sangue a níveis baixos; em contrapartida, a relação de cisalhamento venular, já por si baixa em condições fisiológicas, acaba por descer a níveis que ocasionam o aumento da viscosidade sanguínea local, transferindo a resistência dos sectores pré-capilares para as vénulas.

Um aumento ocasional do hematócrito agravaria a situação, ao repercutir-se na viscosidade sanguínea; é o que parece suceder quando, pelo aumento da resistência pós-capilar, sobe a pressão capilar e, na sequência, sobrevêm a difusão líquida transcápilar. A diminuição do volume plasmático acaba por conduzir à elevação do hematócrito e da viscosidade sanguínea local, agravando a situação já existente (4,51). Por conseguinte, o aumento do hematócrito a valores baixos de fluxo acompanha-se de graves problemas hemorreológicos, particularmente ao nível da microcirculação. Justifica-se daqui a sugestão para que as transfusões de sangue total ou de «papas» globulares sejam, quando possível, substituídas por infusões líquidas de expansores do volume plasmático (3,15,41).

Diversas razões aconselham a diminuir o hematócrito em situações de baixo fluxo: em primeiro lugar, o hematócrito elevado aumenta a viscosidade e acentua as dificuldades do escoamento sanguíneo; em segundo lugar, eleva preferencialmente a resistência pós-capilar, o que, ao provocar perdas líquidas transcapilares agrava a viscosidade sanguínea; por fim, acentua as interações eritrocitos-leucocitos e/ou aumenta a adesividade dos leucocitos às paredes dos microvasos (32,51).

A presença (normal) de leucocitos na rede capilar induz alterações imprevisíveis no fluxo. Em estudos com sangue total, verifica-se que os leucocitos obstruem invariavelmente a circulação dos eritrocitos, alterando-lhes a migração axial e originando a sua acumulação a montante, sobretudo nos capilares e mesmo nas vénulas. Este fenómeno resulta de duas características leucocitárias: dimensões superiores e deformabilidade menos acentuada que os eritrocitos (50,51,71,72).

In vitro, verifica-se que o leucocitos tendem a aproximar-se das paredes tubulares, rodando num eixo perpendicular à direcção do fluxo; em capilares com diâmetros inferiores a 8 μ , os leucocitos assumem uma configuração cilíndrica que impede completamente a passagem dos eritrocitos; estes conseguem passar pelos leucocitos em capilares com diâmetros superiores a 8 μ ,

embora com velocidades de circulação menores do que as observadas em suspensões eritrocitárias puras (51,72).

A diminuição relativa da perfusão eritrocitária reflecte-se no hematócrito dinâmico capilar (mais elevado que o normal) e, por consequência, no efeito Fahraeus, que pode descer para 50% do previsível. Assim, a presença de leucocitos nos capilares tende a elevar a resistência hidrodinâmica do fluxo, mesmo que esses corpúsculos não bloqueiem completamente o lúmen tubular. Em condições de baixa pressão de drenagem é frequente observar-se a interrupção completa do fluxo capilar por um rolhão leucocitário (50,69).

Calcula-se que cada leucocito exerça uma resistência comparável à de muitos eritrocitos; por sua vez, nos pontos de bifurcação, a presença de um leucocito à entrada de um dos ramos não só aumenta a resistência à perfusão desse ramo como também provoca a redistribuição dos eritrocitos que o seguem para o ramo livre (Fig. 14), até que as resistências entre ambos os canais se igualem (64).

Os eritrocitos também podem afectar a circulação dos leucocitos nos pontos de convergência vascular (41,72); se à chegada de um leucocito a essa convergência não houver eritrocitos que a atinjam simultaneamente pelo outro ramo, o leucocito prossegue o seu curso sem contacto significativo com a parede vascular; pelo contrário, dando-se o caso de existirem eritrocitos no ponto de convergência, o leucocito é «empurrado» contra o endotélio vascular do tronco comum. Esta situação, que favorece as interacções dos leucocitos com a parede vascular, é particularmente notada no decurso de fluxos lentos, e acentuada pela coexistência de agregados eritrocitários (41); nestas condições, é admissível que o estreitamento dos microvasos pelos leucocitos que aderem à sua parede provoque um aumento da resistência, que se mantém enquanto as forças de cisalhamento forem insuficientes para desalojar os leucocitos do endotélio (64).

Na presença ou ausência de leucocitos, parece assente que a modulação da oxigenação tecidual depende da distribuição dos eritrocitos pela rede capilar. Assim, o fluxo eritrocitário através da rede capilar é claramente determinado pela fracção do sangue proveniente do canal a montante; por sua vez, esse fluxo intracapilar é afectado pelas propriedades reológicas dos eritrocitos, o que justifica a redução significativa da perfusão capilar na presença de eritrocitos menos flexíveis ou com tendência anormal para se agregarem (27).

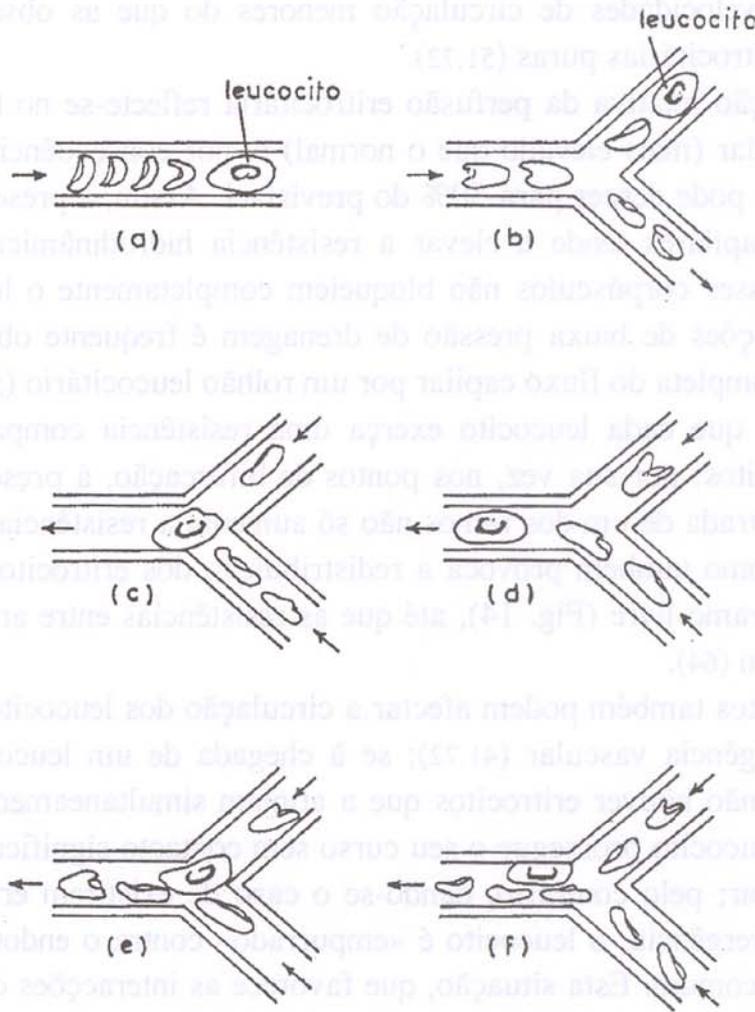


Fig. 14 – Representação esquemática das interações entre leucocitos e eritrocitos na rede vascular e zonas de convergência ou ramificações. Em (a) um leucocito obstrui virtualmente o trânsito dos eritrocitos que o seguem. Nas zonas de ramificação (b), a presença de um leucocito à entrada de um dos ramos de derivação justifica que os eritrocitos sigam pelo ramo desimpedido. Nas zonas de convergência, um leucocito que chegue por um dos ramos (c) prossegue o seu percurso pelo tronco comum sem estabelecer contactos relevantes com as paredes vasculares (d), desde que a sua chegada ao ponto de convergência não coincida com a dos eritrocitos encaminhados pelo outro ramo. Pelo contrário, se a chegada de leucocitos e eritrocitos provenientes de ramos diferentes ocorrer simultaneamente no ponto de convergência (e), os eritrocitos tendem a comprimir o leucocito contra os endotélios vascular, enquanto prosseguem o seu percurso pelo tronco comum (f) (adaptado de Chien, referência 41 e H. Schmid-Schonbein e cols., referências 64 e 72).

Por conseguinte, as alterações na oxigenação tecidual subsequentes a eventuais anomalias da adaptação eritrocitária ao fluxo, podem reflectir, em grande parte, desequilíbrios na distribuição do fluxo eritro-citário em dada rede capilar.

A redistribuição do fluxo sanguíneo na microcirculação não envolve exclusivamente os capilares (33,46,47). Em circunstâncias que conduzem à elevação da resistência hidráulica a juzante, assiste-se à formação (ou abertura) de derivações vasculares entre o sector arterial e um vaso do sector venoso com resistência inferior. Esses vasos de derivação artério-venosa podem não ser anatomicamente definidos nem serem sempre os mesmos; qualquer vaso pode adaptar-se a essa função, por resposta espontânea ou modulação (hormonal, metabólica ou neural) do tronco vascular. Uma condição é, contudo, indispensável: esses vasos de derivação, qualquer que seja o seu diâmetro, devem conter músculo liso; obviamente, os capilares estão excluídos daquele tipo de função (25).

As consequências hemodinâmicas e/ou metabólicas da insuficiência circulatória local possibilitam, por derivação arteriovenosa, ultrapassar determinado vaso ocluído; favorecem igualmente a formação progressiva de agregados eritrocitários intracapilares, devido à diminuição gradual das forças de cisalhamento nos vasos paralelos. Todos os microvasos, mas sobretudo as vénulas, são sectores predispostos aquelas variações reológicas.

Nesta base, a heterogeneidade da perfusão observada na microcirculação em determinadas situações patológicas (33,47) é justificada pela dependência da viscosidade das forças de cisalhamento (que diminuem durante a hipoperfusão), em associação com a vasodilatação e redução dessas forças nos vasos paralelos (em que o fluxo estagna), a par de uma perfusão normal ou aumentada nos vasos adjacentes (24).

Fluxo e viscosidade sanguínea em circunstâncias patológicas

A perfusão tecidual é afectada pela viscosidade sanguínea. Na circulação normal existem mecanismos que tendem a minimizar os valores da viscosidade do sangue; esses níveis permanecem inalteráveis no indivíduo normal, não se observando diferenças significativas entre os 18 e 88 anos de idade (73). Pelo contrário, determinadas condições patológicas acompanham-se de alterações da viscosidade sanguínea, com reflexos prejudiciais no fluxo (25,29).

Poder-se-ia admitir que a viscosidade sanguínea depende, em condições fisiológicas, de um sistema regulador que assegura valores constantes dia-a-dia, adequados às necessidades de perfusão sanguínea periférica e exigências metabólicas. Alterações incidentes nesse mecanismo justificariam anomalias da viscosidade e do fluxo sanguíneo, nalguns casos com possíveis efeitos patogénicos (73). Todavia, as consequências da hipoperfusão fisiológica são completamente diferentes das ocasionadas por limitações patológicas da circulação.

As consequências da hipoperfusão dependem da viscosidade aparente do sangue nos vasos afectados. Quando diminuem as forças de cisalhamento nas vénulas é comum observar-se hemoconcentração, estase e agregação eritrocitária. O retardamento do fluxo por hipoperfusão conduz à hipóxia tecidual, donde emergem a lactato e outros metabolitos com acção vasodilatadora; em consequência, sobrevem um aumento compensador do fluxo microvascular que se mantém até à exaustão da reserva vasomotora (40,53).

Simultaneamente com a redução da velocidade do fluxo, regista-se um aumento da viscosidade sanguínea que, a manter-se, agrava a estase local. Assim, em condições de deficiência circulatória (crónica ou prolongada) diminui ou anula-se a participação dinâmica das arteríolas, tornando-se prevalente a influência dos factores hemorreológicos (25,29). Em situações agudas, o fluxo é rapidamente restaurado por auto-regulação metabólica.

O hematócrito, bem como a tendência para a agregação eritrocitária afectam a relação de cisalhamento, abaixo da qual ocorre a agregação; quando aumentam, agrava-se a viscosidade sanguínea e, conseqüentemente, a perfusão local. A hemoconcentração limita substancialmente o fluxo eritrocitário nos capilares mesentéricos de ratos hipotensos (59). Por sua vez a agregação eritrocitária fisiológica, acentuada em condições patológicas, favorece o retardamento do fluxo e/ou estagnação (33,46).

A diminuição das forças de cisalhamento pode ocorrer nos pontos de bifurcação ou de pós-estenose arteriais; essas forças podem ser quase nulas nas válvulas dos troncos venosos, sobretudo em decúbito (33,39,46). Qualquer desses sectores, em que a diminuição do fluxo se associa ao aumento da viscosidade sanguínea, torna-se altamente favorável ao desenvolvimento de trombos.

São inúmeras as causas da restrição local ou generalizada do fluxo sanguíneo (46), por exemplo: baixa de pressão sanguínea, alterações arteriais

(espasmo, estenose arteriosclerótica, trombose), alterações venosas (obstruções por insuficiência cardíaca, compressão local, trombose), hemoconcentração (policitemia, leucemia), síndrome de hiperviscosidade (paraproteinemia), hiperagregação plaquetária, etc. Todavia, qualquer que seja essa causa, a limitação da relação de cisalhamento tende a iniciar um círculo vicioso conducente à obstrução reológica (73).

Com efeito, a diminuição da velocidade de perfusão acentua a agregação eritrocitária e viscosidade sanguínea, com reflexos negativos no fluxo (33,46). A hipóxia daí resultante, e subsequente acidemia, reduzem a deformabilidade dos eritrocitos; estes deixam de migrar no eixo longitudinal dos vasos e concentram-se, o que o eleva o hematócrito local para níveis próximos ou superiores aos do hematócrito sistêmico. A resistência pós-capilar, que aumenta naquelas condições, favorece a permeabilidade transcáilar; na sequência, eleva-se o hematócrito local, o que acentua a tendência para agregação eritrocitária e eleva a tensão limiar do cisalhamento. *In vivo* é possível observar a obstrução de fluxo resultante da hiperagregação eritrocitária, particularmente nos vasos colaterais de baixa perfusão (25,29).

Assim, mesmo que as alterações reológicas não sejam o factor iniciador, tendem a manter ou a agravar a estase sanguínea, eventualmente associada à redução da velocidade de fluxo.

Há que considerar ainda a hipótese de que a hipo-perfusão decorra com alterações pré-estabelecidas de um ou mais factores hemorreológicos. Neste caso, admite-se que a rigidez eritrocitária é um parâmetro crucial para a viscosidade sanguínea (73). Pela sua grande fluidez, os eritrocitos normais afectam muito pouco a viscosidade sanguínea em condições fisiológicas (4,11). No entanto, basta que um dos factores intrínsecos que determinam a deformabilidade (fluidez do conteúdo, relação área de superfície/volume, viscoelasticidade da membrana) esteja alterado para que a fluidez globular diminua significativamente, provocando a elevação da viscosidade sanguínea (10). A contribuição da fluidez eritrocitária para a viscosidade do sangue perde relevância quando coexiste um aumento de viscosidade plasmática (73).

A deformabilidade eritrocitária pode ainda ser condicionada pela tensão de cisalhamento externa, variações do pH ou da osmolaridade sanguínea.

A fluidez eritrocitária diminui fortemente com a acidificação do meio de suspensão, seja de eritrocitos normais ou, particularmente, de glóbulos anormais.

Em suspensões de hemácias rigidificadas (por hiper ou hipo-osmolaridade ou fixação com glutaraldeído) a viscosidade dos eritrocitos atinge o máximo, embora por mecanismos diferentes: em hiper-osmolaridade, a fluidez anula-se por perda do conteúdo hidríco (que se torna mais viscoso); em hipo-osmolaridade, desaparece o excesso de área superficial (relativo ao volume), por edema eritrocitário; por fim, a fixação de glutaraldeído à membrana eritrocitária altera-lhe as propriedades viscoelásticas (10,67).

Aparentemente, mecanismos semelhantes justificam a perda de flexibilidade eritrocitária em muitas situações patológicas humanas (46). Embora a redução da deformabilidade eritrocitária não seja tão drástica como *in vitro* (10), não restam dúvidas de que a manutenção da fluidez dos eritrocitos normais é uma condição indispensável para a sobrevivência das hemácias e para a fluidez fisiológica do sangue.

A medida que a tensão de cisalhamento diminui, aumenta a viscosidade sanguínea; abaixo de $0,1 \text{ N/m}^2$, a fluidez do sangue é abolida por completo, aparentemente devido à formação de agregados eritrocitários estáveis. Os rolhões eritrocitários interferem completamente com o fluxo plasmático e estabelecem contactos com as paredes do vaso, o que, ao impedir o deslizamento das camadas líquidas entre si, interrompe a perfusão (5,33).

As implicações daqueles fenómenos na hemorreologia *in vivo* são particularmente importantes em situações de baixo fluxo ou estase sanguínea. Todavia, basta que o hematócrito seja reduzido para 35% para manter as suspensões eritrocitárias fluidas, mesmo que coexistam glóbulos rígidos, haja agregados eritrocitários e/ou as forças de cisalhamento locais estejam abaixo do normal (10).

É de notar que a rigidez eritrocitária não altera significativamente a fluidez aparente da suspensão, a menos que o hematócrito seja quase de 60% (4,51). Por seu lado, a agregação eritrocitária, mesmo exagerada, pode não induzir efeitos relevantes na viscosidade sanguínea global, excepto quando o hematócrito é superior a 40-45% e a tensão de cisalhamento se torna inferior a $0,1 \text{ Pa}$ (4,10).

Inicialmente, considerava-se que o escoamento do sangue das arteríolas para a rede capilar poderia ser obstruído por rolhões eritrocitários sedeados nas arteríolas. Entretanto, e ao contrário do que sucede com os agregados plaquetários, a adesividade potencial entre os eritrocitos não resiste a forças de cisalhamento que excedam $0,1-1 \text{ Pa}$ (no sangue humano normal) ou

quanto muito, de 2,0 Pa (em diversas condições patológicas graves) (29). Assim, mesmo que os agregados eritrocitários obstruam as arteríolas (o que parece pouco provável), o gradiente de pressão artéria-venosa resultante originaria tensões de cisalhamento da ordem dos 10-100 Pa, obviamente suficientes para desagregarem os rolhões globulares e normalizar a perfusão local.

É um facto reconhecido que a agregação eritrocitária *in vivo* e *in vitro*, depende do equilíbrio entre as forças de cisalhamento e a tendência agregante inter-eritrocitária (19,74); a redução da pressão do fluxo acompanha-se de agregação intravascular, assim como o aumento da tendência agregante pode gerar uma agregação intravascular em muitos vasos, mesmo sob perfusão normal: nestas condições, basta uma ligeira queda da pressão de perfusão para aumentar o número de vasos ocluídos por rolhões globulares, que limitam drasticamente o fluxo ou o estagnam, até a pressão ser normalizada.

Quando se observa microscopicamente o fluxo sanguíneo na microcirculação normal sobressaiem dois fenómenos, muito semelhantes aos verificados *in vitro*: os eritrocitos variam constantemente de forma (adaptando-se aos obstáculos, bifurcações e diâmetro dos microvasos) e aderem ou desagregam-se entre si em fracções de segundos. Esta labilidade dos agregados eritrocitários, dependente das forças de cisalhamento locais, é particularmente nítida nas vénulas mas também frequentemente nas arteríolas.

Em condições patológicas, subsiste o risco de que a agregação eritrocitária vascular seja favorecida pela coexistência de forças de cisalhamento sublimiares, devido à área de secção de todas as vénulas ser substancialmente superior à dos restantes tipos de vasos. O retardamento sanguíneo e a hiperagregação eritrocitária podem, no entanto, não ser extensivos aos outros vasos, em que os agregados eritrocitários são facilmente dispersos por forças de cisalhamento que excedam aquele limiar crítico (25,73).

Situações de hipoperfusão por vasoconstricção induzem a exsudação transcapilar e conseqüente hemoconcentração local (51,75). Nestas condições (e pelos mecanismos atrás mencionados) o sangue que, ao chegar lentamente às vénulas, aparenta reologia normal, acaba por se transformar numa substância muito concentrada, constituída por rolhões eritrocitários densos que resistem fortemente ao fluxo; o plasma, ao escoar-se através do reticulado eritrocitário para o interior da zona obstruída, acentua ainda mais a hemoconcentração (10,25). Os agregados eritrocitários na microcirculação normal

ou em estudos *in vitro*, sob idênticas forças de cisalhamento, não se comportam como microembolos funcionais (como os leucocitos ou agregados plaquetários) e portanto não obstruem as arteríolas (76). Mesmo os agregados eritrocitários mais densos dificilmente resistem a tensões de cisalhamento superiores a 2,0 Pa. Nas vénulas, onde a agregação eritrocitária se torna mais fácil, os rolhões acabam por se desagregar com o aumento do gradiente arterio-venoso, gerado pela oclusão a jusante. Exceptuam-se neste caso as derivações arterio-venosas que ultrapassam o vaso afectado e que, pelas razões já referidas, evidenciam extrema redução do fluxo e consequente hiperviscosidade sanguínea (10,23,25).

Pelo exposto, verifica-se que o estudo da fluidez sanguínea não pode ser excluído da análise hemodinâmica da circulação pesem embora as limitações técnicas ou conceptuais ainda registadas. Revelando-se a microcirculação como o sector mais sensível aos efeitos dos diferentes factores hemorreológicos, será a este nível que urge implementar toda a pesquisa futura.

Sumário

São definidas as principais variáveis reológicas do sangue: tensão de cisalhamento, relação de cisalhamento e, da relação entre ambas, é obtido o valor da viscosidade sanguínea. Esta variável é influenciada pela composição e propriedades dos constituintes sanguíneos (hematócrito, viscosidade plasmática, agregação eritrocitária, deformabilidade eritrocitária) e condições em que se processa a sua determinação (tensão de cisalhamento, diâmetro tubular e temperatura).

A deformabilidade eritrocitária depende de factores intrínsecos aos glóbulos (viscosidade interna, geometria eritrocitária e propriedades viscoelásticas da membrana) e de factores extrínsecos (tensão de cisalhamento incidente na superfície globular). Na sequência, são enumeradas as principais razões que justificam a baixa interferência hidrodinâmica dos eritrocitos normais no fluxo (rotação da membrana, orientação estável e conformação dependente das forças de cisalhamento).

O valor da viscometria é apreciado a par das condições reais de fluxo periférico e são definidas algumas variáveis biofísicas da circulação (débito, pressão, gradiente de pressão, energia resultante, factores geométri-

cos, resistência vascular e lei de Poiseuille) e tipos de fluxo (laminar e turbulento).

Seguidamente são estabelecidas algumas conclusões sobre a macro- e microcirculação. Neste sector é dado realce aos efeitos Fahraeus e Fahraeus-Lindqvist, e respectivo envolvimento na viscosidade aparente do sangue, em conjunto com outros factores hemorreológicos gerais, em condições fisiológicas e patológicas.

Conclui-se que o sangue funciona como uma dispersão concentrada de fluidez ímpar, sob as condições de perfusão normalmente existentes na microcirculação. Quando diminuem as forças de cisalhamento, o sangue assume propriedades comparáveis às de uma suspensão simples ou reticulada, de baixa fluidez. O aumento da viscosidade dependerá da pressão de fluxo e da composição do sangue, designadamente da concentração dos seus constituintes, deformabilidade eritrocitária e tendência para a agregação das hemácias. Os agregados eritrocitários, pouco resistentes às forças de cisalhamento comuns na microcirculação, não justificam, só por si, situações de obstrução vascular, sobretudo arteriolar. Todavia, podem interferir com o fluxo sanguíneo nas derivações arterio-venosas.

No seu conjunto os factores reológicos não iniciam mas podem manter ou agravar as consequências de uma hipoperfusão, sobretudo crónica. Nos indivíduos normais, o controlo hemodinâmico em condições de perfusão fisiológica são independentes da variação da viscosidade sanguínea. Pelo contrário, essas variações hemorreológicas podem limitar a perfusão em situações crónicas de baixo fluxo. Igualmente, anomalias intrínsecas em qualquer dos factores determinantes da viscosidade sanguínea têm a capacidade de afectar, na ausência de mecanismos hemodinâmicos compensadores, a perfusão dos tecidos periféricos e, conseqüentemente, o seu estado metabólico.

BIBLIOGRAFIA

1. BURTON A.C. *Physiologie et Biophysique de la Circulation*, Masson et Cie. (ed) Paris 1975; pp 42-53.
2. STUART J., KENNY M.W. Blood rheology, J C in. *Pathol.* 1980; 33: 417.
3. DORMANDY J.A. Measurement of whole-blood viscosity, in *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*, G.D.O Lowe, J.C Barbenel, C.D. Forbes, (eds.), Springer-Verlag, Berim-Heidelberg, New York 1981; pp 67-78.

4. CHIEN S. Biophysical behavior of red cell in suspension, in *The Red Blood Cell*, D. Mac N. Surgenor (ed). Academic Press, New York 1975; pp 1031-1133.
5. MERRELL E.W. Rheology of blood, *Physiol. Rev.* 1969; 49: 863.
6. HARKNESS J. Measurement of plasma viscosity, in *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*, G.D.O. Lowe, J.C. Barbenel, C.D. Forbes (eds.). Spriger-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York 1981; pp 79-87.
7. CHIEN S. Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity, *Science* 1970; 268: 977.
8. CHIEN S. Blood rheology in hypertension and cardiovascular disease, in *Topics in Hypertension*, J. H. Laragh (ed.). York Med. Books, New York 1980; pp 159-165.
9. GOLDSMITH H.L. Deformation of human red cells in tube flow, *Biorheology* 1971; 7: 235.
10. SCHMID-SCHONBEIN H., TESTEL P., KIESE-WETTER H., WETTER T.H. Towards a unified theory in hemorheology, in *Hemorheology and Disease*, J.F. Stoltz, P. Drouin, (eds.) 1st European Conference and Clinical Hemorheology, Nancy Oct. 1979; 17-19.
11. CHIEN, S. Determinants of blood viscosity and red cell deformability, *Scand J. Clin. Lab. Invest* 1981; (suppl. 156): 7.
12. WELLS R.E., JR., MERRILL E.W. Influence of flow properties of blood, upon viscosity, *J. Clin. Invest.* 1962; 41: 1591.
13. BEGG T.B., HEARNS J.B. Components in blood viscosity. The relative contribution of haematocrit, plasma fibrinogen and other proteins, *Clin. Sc.* 1966; 31: 87.
14. WHITTACKER S.R.F., WINTON F.R. The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog, and its variation with corpuscular concentration, *J. Physiol.* 1933; 78: 331.
15. SCHMID-SCHONBEIN H., RIEGER H. Isovolaemic haemodilution, in *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*, G. D. O. Lowe, J. C. Barbenel, C. S. Forbes (eds.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York 1981; pp. 221: 226.
16. SCHMID-SCHONBEIN H., WELLS R.T. Fluid drop like transition of erythrocytes under shear, *Science*, 1969; 165: 288.
17. CHIEN S., USAMI S., DELLENBACK R.J., GREGERSEN M.I. Blood viscosity: influence of erythrocyte deformation, *Science* 1967; 157: 827.
18. DINTENFASS L., FORBES C.D. About increase of aggregation of red cells with an increase of temperature in normal and abnormal blood (i.e. cancer). Effect of ABO blood groups and proteins, *Biorheology* 1973; 10: 383.
19. SCHMID-SCHONBEIN H., GALLASCH G., VOLGER E., KLOSE H.J. Microrheology and protein chemistry of pathological red cell aggregation (blood sludge) studies in vitro, *Biorheology* 1973; 10: 213.
20. MERRILL E.W., CHENG C.S., PELLETIER G.A. Yield stress of normal human blood as a function of endogenous fibrinogen, *J. Appl. Physiol.* 1969; 26: 1.
21. CHIEN S. Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability, *Blood Cells* 1977; 3: 71.

22. KLOSE H.J., VOLGER E., BRECHTELSTAUER H., HEINICH L., SCHMID-SCHONBEIN H. Microrheology and light transmission of blood. I. The photometric quantification of red cell aggregation and red cell orientation, *Pflugers Archiv* 1972; 333: 126.
23. SCHMID-SCHONBEIN H. Interaction of vasomotion and blood rheology in haemodynamics, in *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*, G. D. O. Lowe, J. C. Barbenel, C. D. Forbes (eds.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York 1981; pp. 49-66.
24. KIESEWETTER H., SCHMID-SCHONBEIN H., RADTKE H., STOLWERK O. In vitro demonstration of collateral blood viscidations: flow measurements in a model of vascular networks-, *Microvasc. Res.* 1979; 17: S-72.
25. SCHMID-SCHONBEIN H. Blood rheology and physiology of microcirculation, in *Disorders of Blood Flow, New Therapeutic Aspects*, R. V. Manrique, R. R. Muller (eds.) Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton 1981; pp. 1-22.
26. FISCHER T.M., STOHR-LIESEN M., SCHMID-SCHONBEIN H. Red cell as a fluid droplet; tank-tread like motion of human erythrocyte membrane in shear flow, *Science* 1978; 202: 894.
27. GAEHTGENS P., SCHMID-SCHONBEIN H., SEHMIDT F., WILL O., STOHR-UESEN M. Comparative microrheology of nucleated avian (NRBC) and non-nucleated human (HRBD) erythrocytes during viscosimetric and small tube flow. Second World Congress for Microcirculation, La Jolla 1979; (abstracts, part 11).
28. GAEHTGENS P. Flow of blood through narrow capillaries: rheological mechanisms determining capillary hematocrit and apparent viscosity, *Biorheology* 1980; 17: 183.
29. SCHMID-SCHONBEIN H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity and the distribution of blood flow in the microcirculation, *Int. Rev. Physiol.* 1976; 9: 1.
30. FAHRAEUS R., LINDQVIST T. The viscosity of blood in narrow capillary tube, *Am. J. Physiol.* 1931; 96: 562.
31. ALBRECHT K.H., GAEHTGENS P., PRIES A., HENSER M. The Fahraeus effect in narrow capillaries (id 3.3 to 11.0 μm), *Microvasc. Res.* 1979; 18:35.
32. GAEHTGENS P. Flow properties of the blood: erythrocytes, in *Microcirculation of the Heart*, H. Tillmans, W. Kubler, H. Zebe (eds.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982; pp. 26-32.
33. COKELET G.R. Rheology and hemodynamics, *Ann. Rev. Physiol.* 1980; 42: 311.
34. LIN K.L., LOPEZ L., HELLURNS J.O. Blood flow in capillaries, *Microvasc. Res.* 1973; 5: 7.
35. DINTENFASS L. The clinical impact of the newer reseach in blood rheology: an overview, *Angiology* 1981; 32: 217.
36. PLATT H.A., CHUBA J.V., KAPLAN H.S. Inital studies of the temperature viscosity relationship of human plasma and serum, *Biorheology* 1978; 15: 29.
37. RAND P.W., LACOMBE E., HUNT H.E., AUSTIN W.H. Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions, *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 117.

38. ESCOURROU P., LOCKHART A. Les reseaches vasculaires, I. Eléments be biophysique appliquée a la circulation, in *Physiologie Humaine*, P. Meyer (ed.) Flammarion Medicine, Sciences, Paris 1977; pp. 590-599.
39. PATEL O.J., VAISHNAO R.N., GOW B.S., KOT P.A. Hemodynamics, *Ann. Rev. Physiol.* 1974; 36: 125.
40. DULING B.R., KLITZMAN B. Local control of microvascular function: role in tissue oxygen, supply, *Ann. Rev. Physiol.* 1980; 42: 373.
41. CHIEN S. Reology in the microcirculation in normal and low flow states, *Adv. Shock Res.* 1982; 8: 71.
42. CHARLESWORTH O. Relationship of blood rheology to blood flow, in *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*, G. D. O. Lowe, J. C. Barbenel, C. D. Forbes (eds.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1981; pp. 91-96.
43. ROACH M.R. Biophysical analyses of blood vessel wall and blood flow, *Ann. Rev. Physiol.* 1977; 39: 51.
44. SCHMID-SCHONBEIN H. Microrheology of erythrocyte, blood viscosity and the distribution of blood flow in the microcirculation, in *Cardiovascular Physiology*, A. C. Guyton, A. W. Cowley, Jr. (eds.) Univ. Park Press, Baltimore 1976; pp. 1-76.
45. BURGER R., HWANG N.H.W. Critical arterial stenosis. A theoretical and experimental solution, *Ann. Surg.* 1974; 180: 39.
46. LOWE G.D.O., FORBES C.D. Blood rheology and thrombosis, *Clin. Hematol.* 1981; 10: 343.
47. WELLS R.E. Rheology of blood in the microvasculature, *New Engl. J. Med.* 1964; 270: 832.
48. BRAASCH O. Red cell deformability and capillary blood flow, *Physiol. Rev.* 1971; 51: 679.
49. WEED R.F. The importance of erythrocyte deformability, *Am. J. Med.* 1970; 49: 147.
50. SCHMID-SCHONBEIN G.W., SUNG K.P., TOZEREN H., SKALAK R., CHIEN S. Passive mechanical properties of human leukocytes, *Biophys. J.* 1981; 36: 243.
51. CHIEN S. Blood rheology and its relation to flow resistance and transcapillary exchange, with special reference to shock, *Adv. Microcirc.* 1969; 2: 89.
52. GROSS J.F., INTAGLIETTA M. Effects of morfology and structural properties on microvascular haemodynamics, *Bibl. Anat.* 1973; 11: 532.
53. ZWEIFACH B.W. Quantitatives studies of microcirculatory structure and function, *J. Circ. Res.* 1974; 34: 843.
54. BAECKSTROM P., FOLKOW B., KENDRICK E., LOFVING B., OBERG B. Effects of vasoconstriction on blood viscosity in vivo, *Act. Physio. Scand.* 1971; 81: 376.
55. GAEHTGENS P., UEKERMANN U. The apparent viscosity of blood in different vascular compartments of the auto-perfused canine foreleg and its variation with haematocrit, *Bibl. Anat.* 1973; 13: 76.
56. MEISELMAN H.J., FRASHER W.G., JR., WAYLAND H. In vivo rheology of dog blood after infusion of low molecular weight dextran or saline, *Microvasc. Res.* 1972; 4: 399.
57. LA CELLE P.L. Pathologic erythrocytes in the capillary microcirculation, *Blood Cells* 1975; 11: 269.

58. LIPOWSKY H.H., KOVALCHECK S., ZWEIFACH B.W. The distribution of blood rheological parameters in the microvasculature of cat mesentery, *Circ. Res.* 1978; 43: 738.
59. DRIESSEN G.K., HEIDTMANN H., SCHMID-SCHONBEIN H. Effect of hematocrit on red cell velocity in the capillaries of rat mesentery during haemodilution and hemoconcentration, *Pflugers Arch.* 1979; 380: 1
60. KLITZMAN B., DULING B.R. Causes of low microvascular haematocrit in hamster cremaster capillaries, *Microvasc. Res.* 1979; 17: 5.
61. JOHNSON P.C., BLASCHKE J., BURTON K.S., DIAL J.A. Influence of flow variations on capillary haematocrit in mesentery, *Am. J. Physiol.*, 22: 105.
62. HEIDTMANN H., DRIESSEN G., HAEST C.W.M., KAMP D., SCHMID-SCHONBEIN H. The influence of rheological factors on the recovery of microcirculation following arterial hypotension, *Microvasc. Res.* 1979; 18: 449.
63. EHRLY A.M., SCHROEDER W., DANNHOF S. The effect of pentoxifyllin on the oxygen pressure of ischaemic muscle tissue on patients with chronic arterial occlusion, *IRCS Med. Sci.* 1977; 5: 411.
64. SCHMID-SCHONBEIN G.W., USAMI S., SKALAK R., CHIEN S. Cell distribution in capillary networks, *Microvas. Res.* 1980; 19: 18.
65. DEVENDRAN T., SCHMID-SCHONBEIN H. Axial concentration in narrow tube flow for various RBC suspensions as function of wall shear stress, *Pflugers Archiv* 1975; 355: R-19.
66. OBERG B. Effect of cardiovascular reflexes on net capillary transfer, *Acta Physiol. Scand.* 1964; 62: 1.
67. LEBLOND P.L. L'importance rhéologique de la déformabilité érythrocytaire, *Union. Med. Canad.* 1976; 105: 171.
68. LIPOWSKY H.H., USAMI S., CHIEN S. In vivo measurements of apparent viscosity and microvessel hematocrit in the mesentery of the cat., *Microvasc. Res.* 1980; 1: 297.
69. BAGGE U., BRANEMARK P.I., KARLSSON R., SKALAK R. Three-dimensional observation of red blood cell deformation in capillaries, *Blood Cells* 1980; 6: 231.
70. LIPOWSKY H.H., USAMI S., CHIEN S. Enhanced microvascular red cell flux in response to systemic hemodilution, *Microvasc. Res.* 1979; 17: S-74.
71. SCHMID-SCHONBEIN G.W., SHIH Y., CHIEN S., USAMI S. Morphometry of white blood cells, *Microvasc. Res.* 1979; 17: S-43.
72. SCHMID-SCHONBEIN G.W., USAMI S., SKALAK R., CHIEN S. The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and post-capillary vessels, *Microvasc. Res.* 1980; 19: 45.
73. DINTENFASS L. Autoregulation of blood viscosity in health and disease, *Vasc. Surg.* 1980; 14: 227.
74. DITZEL J. Relationship of blood protein composition to intravascular erythrocyte aggregation (sludged blood), *Act. Med. Scand.* 1959; 164: 1.
75. HUTCHINS P.M., GOLGSTONE J., WELLS R.E. Effects of haemorrhagic shock on the microvasculature of skeletal muscle, *Microvasc. Res.* 1973; 5: 131.
76. LIPOWSKI H.H., ZWEIFACH B.W. Network analysis of microcirculation, *Blood Cells* 1975; 11: 269.