

## CONCEITOS SOBRE HEMORREOLOGIA E MICROCIRCULAÇÃO HUMANAS

J. Martins e Silva<sup>1</sup>

### TEMA 5 – MICROCIRCULAÇÃO: DISTRIBUIÇÃO E REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO, ESTADOS DE OXIGENAÇÃO TECIDUAL

**Distribuição do fluxo sanguíneo periférico** – A circulação total (condicionada pela actividade geral corporal) é regulada de modo a assegurar um débito sanguíneo permanente e adequado que satisfaça as necessidades prioritárias e globais do organismo. Este controlo pode ser expresso pela equação geral da Hemodinâmica ( $F = \Delta P/R$ ), em que  $F$  representa o débito sanguíneo de perfusão,  $P$  a variação da pressão motora (condicionada pela contractilidade e frequência cardíaca) e  $R$  indica a resistência vascular à circulação do sangue; acresce que  $R$  depende do comprimento e diâmetro do vaso considerado e das propriedades físicas do sangue (em particular, a viscosidade). Refira-se que  $P$  e  $R$  são influenciados pelo mesmo tipo de efectores: sistema nervoso autónomo e substâncias humorais (hormonas, autacóides e outros efectores de origem metabólica).

O fornecimento e a distribuição de oxigénio aos tecidos são funções in-

rentes à circulação periférica, através da resistência vascular e da densidade da rede capilar. Embora, como princípio, se admitia que a quantidade de sangue distribuído pela circulação sistémica dependa das solicitações dos tecidos e órgãos corporais, na realidade não existe proporcionalidade nem homogeneidade na redistribuição sanguínea.

Para muitos órgãos e tecidos, a arquitectura e a hemodinâmica da rede microvascular (tridimensional) são características muito especializadas e próprias, de modo a corresponderem às necessidades locais. Explica-se assim, p.ex., a escassa irrigação da massa muscular relativamente ao peso corporal (cerca de 40%), em contraste com o rim e o cérebro, em que o volume de sangue que lhes é fornecido (22 % e 15% do débito cardíaco em repouso, para órgãos que representam somente 0,4 e 2% do peso corporal) supera bastante o exigido pelo respectivo metabolismo aeróbio.

Uma outra característica funcional dos microvasos é a grande heterogeneidade na velocidade do fluxo eritrocitário e do hematócrito (concentração de elementos celulares em dado volume de sangue) entre seg-

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

mentos vasculares com dimensões equivalentes. Estas diferenças, reflectem-se na qualidade das trocas transparietais sangue – tecidos. Enquanto a variação da velocidade de fluxo, que contribui para resistências hidrodinâmicas locais igualmente distintas, é atribuível a vários factores como a geometria e disposição topográfica dos microvasos, a heterogeneidade do hematócrito será uma consequência da desigualdade de distribuição da fase plasmática e dos corpúsculos celulares a nível das bifurcações vasculares.

Por outro lado, a velocidade de fluxo nas arteríolas varia com o ciclo cardíaco, ainda que a sua pulsatilidade diminua gradualmente até aos vasos mais distais. Nas arteríolas com diâmetro inferior a 60  $\mu\text{m}$ , a velocidade de fluxo é um pouco heterogênea, embora decorra com um perfil parabólico do gradiente de velocidade nos vasos mais largos do que 30  $\mu\text{m}$ . Este gradiente permite ainda destacar a deslocação central da suspensão eritrocitária, envolvida por camada concêntrica de plasma, por sua vez em contacto directo com a superfície interna vascular. Nesta camada mais periférica circulam também as plaquetas e leucócitos que, devido à sua baixa concentração, não afectam o fluxo sanguíneo. O virtual amortecimento da onda pulsátil coincide com o momento em que o diâmetro dos eritrócitos (6-8  $\mu\text{m}$ ) quase iguala o das arteríolas distais.

De acordo com o modelo de Krogh para a difusão de oxigénio do capilar central para o tecido envolvente, a densidade da rede capilar é tanto maior quanto mais elevado for o consumo tecidual de oxigénio. A queda de pressão através da rede capilar va-

ria entre 5 e 20 mmHg em capilares distintos e sob condições fisiológicas, consoante for seu número, diâmetro e comprimento.

Os capilares, desprovidos de músculo liso, não se contraem nem dilatam. Todavia, a superfície capilar disponível para as trocas sangue/tecidos (estimada em cerca de 70  $\text{m}^2$  na circulação periférica) poderá variar, independentemente da regulação do fluxo sanguíneo global. Uma das hipóteses adiantadas para explicação relaciona aquela adaptação com a contracção ou relaxamento dos esfíncteres capilares ou de arteríolas terminais. Este mecanismo explicaria a intermitência de perfusão através da rede capilar, pela qual os capilares, num dado momento não estariam perfundidos, a par de outros que dão passagem ao sangue. Em caso de maior exigência tecidual em oxigénio (no músculo esquelético pode elevar-se até 100 vezes as do nível de repouso), aumentaria drasticamente o recrutamento dos capilares não perfundidos devido ao relaxamento dos esfíncteres capilares e vasodilatação arteriolar, com subsequente incremento na perfusão sanguínea do território a jusante. Uma outra hipótese contesta a relevância do total de capilares não perfundidos no estado basal em dado instante (menos de 20%), propondo em alternativa que, a par dos que dão passagem plena ao fluxo haveria uma fracção substancial com menor perfusão de eritrócitos e hematócrito. Em situações de maiores exigências metabólicas, o aumento da área superficial para as trocas de oxigénio resultaria dar-se-ia à custa do aumento do fluxo de eritrócitos e do hematócrito. Outra hipótese para uma maior oxigenação

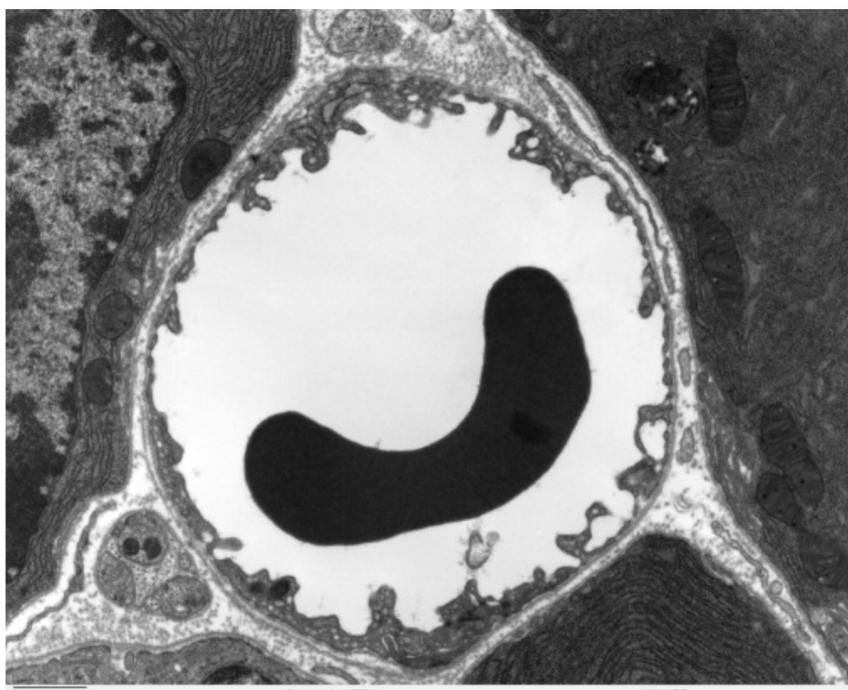
adviria, com base no modelo de Krogh, do encurtamento de distâncias entre os capilares perfundidos (com redução implícita da distância de difusão capilares-mitocôndrias). Porém, o baixo valor habitual da  $PO_2$  tecidual e a virtual ausência de gradiente local de  $O_2$  minimiza a importância deste último factor. A haver recrutamento capilar ocorreria preferencialmente no sentido longitudinal dos já perfundidos, correspondendo como que a um aumento de extensão da superfície de trocas transcilares sangue-tecido.

O diâmetro capilar é habitualmente inferior ao dos eritrócitos não deformados. Em circunstâncias normais, os eritrócitos têm a capacidade de se deformar, adaptando-se ao lúmen capilar e a outras passagens do trajecto circulatório (p.ex, no baço),

sob a forma de paraquedas ou outras conformações assimétricas e alongadas (Fig. 1). As plaquetas, com forma discóide e diâmetro inferior (cerca de  $2\ \mu\text{m}$ ) não têm qualquer restrição, ao passo que os leucócitos, mais volumosos (cerca de  $8\ \mu\text{m}$ ) e com tendência a aderirem ao endotélio (sobretudo venular), podem bloquear o trânsito intracapilar.

Do conjunto de elementos celulares referidos há a destacar a importância fisiológica do fluxo eritrocitário, como indicador da distribuição de oxigénio nos tecidos irrigados. Este fluxo (quantificado pelo produto da velocidade do trânsito eritrocitário pelo *hematócrito intracapilar*, ou *dinâmico*) decorre com a passagem de eritrócitos deformados entre as paredes do capilar, um de cada vez e em fila, separados entre si por plasma e com eventual intercalação dos outros elementos celulares sanguíneos. Desta particularidade e da existência de uma camada de revestimento endotelial, resulta que, nos capilares, o hematócrito seja dependente do fluxo e substancialmente inferior ao sistémico (40-45%).

Entre as células endoteliais e o sangue existe um revestimento, a *camada superficial do endotélio*. Esta camada, com espessura negligenciável (entre  $0,2$  a  $1\ \mu\text{m}$ ) em relação ao diâmetro do vaso, é constituída pelo glicocálice e macromoléculas proteicas associadas, cuja síntese e degradação são fisiologicamente reguladas. Verifica-se que a velocidade de circulação intracapilar dos eritrócitos (que se deformam e adaptam ao espaço intracapilar) interfere em relação inversa com a espessura da referida camada. Pelo contrário, os leucócitos, maiores e mais rígidos,



Cortesia: Louisa Howard (autora), Wikimedia Commons.

**Figura 1.** Imagem de corte transversal de um capilar em tecido pancreático de mamífero, obtida por microscopia electrónica. Na parede do capilar observa-se uma fina camada de células endoteliais unidas entre si por junções discretas e também fenestrações. No interior do capilar destaca-se a configuração de um eritrócito, com configuração semi-lunar, resultante da deformação.

sobretudo quando activados, não só retardam o fluxo como que arrastam o revestimento superficial do endotélio na sua passagem pelos capilares, retardando a sua recuperação em alguns segundos. Situações inflamatória, de isquemia-reperfusão ou hiperglicemia reduzem substancialmente aquela superfície, afectando substancialmente o hematócrito e a hemodinâmica nos capilares.

Em condições normais, grande parte de resistência hidrodinâmica ao fluxo globular intracapilar é modulada por uma fina camada de plasma interposta entre os glóbulos e a parede vascular, com o contributo da camada de revestimento endotelial. Esta resistência ao fluxo sanguíneo equivale à *viscosidade aparente* intracapilar.

Nas vénulas, a formação de agregados eritrocitários aumenta a resistência ao fluxo, contribuindo para um fluxo mais lento ou estagnação transitória, que tendem a aumentar a viscosidade aparente local. Para esta resistência também contribuem os componentes da camada superficial do endotélio em vénulas com diâmetro superior 50  $\mu\text{m}$ , junto com a adesão de moléculas activadas pelas interações leucócitos-parede endotelial. A adesão e migração trans-endotelial de leucócitos é um fenómeno prevalecente na circulação venular. O fluxo sanguíneo nas vénulas, à semelhança do que se passa nas arteríolas, como que decorre com duas fases, com hematócrito e viscosidade diferentes.

**Estado de oxigenação tecidual**  
– Poderá admitir-se a existência de virtual paralelismo entre as necessidades e consumo de oxigénio pelos

tecidos, por um lado, e a quantidade de ATP formado, pelo outro. A nível dos tecidos com metabolismo aeróbio, o oxigénio dissocia-se das moléculas de hemoglobina eritrocitária no sangue de perfusão capilar, sendo (preferencialmente) utilizado pela respiração mitocondrial. Numa perspectiva geral, a respiração celular (e, portanto, a produção de ATP) diminui quando o valor da pressão arterial de oxigénio ( $P_a\text{O}_2$ ) é inferior a valores-limite do normal (*hipoxemia*), de que resultam níveis subnormais de oxigenação tecidual (*hipoxia*). Com referido anteriormente, esta situação desencadeia uma resposta vasodilatadora local, com aumento suplementar de fluxo sanguíneo, da densidade capilar ou hematócrito e, também, maior diferença arteriovenosa de  $\text{O}_2$ , maior fornecimento de  $\text{O}_2$  requerido pelas células, aumento da  $\text{PO}_2$  intracelular e maior consumo de  $\text{O}_2$ . Destaca-se a importância da diferença arteriovenosa de  $\text{O}_2$  como factor essencial para a manutenção da oxigenação tecidual, excepto se houver uma diminuição concomitante da pressão sistémica. Neste caso, o fluxo sanguíneo restaurado pela vasodilatação arteriolar é insuficiente para uma completa normalização da oxigenação tecidual.

A não haver mecanismos operacionais de compensação, o tecido em hipoxia recorre ao metabolismo anaeróbio para obtenção de alguma energia química. Este processo constitui, porém, uma alternativa de emergência, pelo que, em pouco tempo, sobrevém o esgotamento das reservas energéticas celulares e a redução ou limitação de toda a actividade do tecido em hipoxia. A situação é particularmente grave em alguns tecidos (p.ex., miocárdico e cerebral) que, pri-

vados de oxigénio, permanecem activos e sem lesões irreversíveis somente durante alguns minutos seguintes. Nos casos extremos de privação total de oxigénio total tecidual (*anoxia*), sobrevém a morte celular e subsequente *isquemia* local.

**Regulação da perfusão microvascular** – A par do processo de controlo geral, existem outros mecanismos específicos de curto e longo efeito que, a nível da microcirculação local, lhes confere um certo grau de autonomia e auto-regulação. Poderá dizer-se que a distribuição e o volume de perfusão sanguínea microvascular resultam da interacção funcional entre arteríolas, capilares e vénulas, em resposta às exigências metabólicas dos tecidos irrigados.

Entre os mecanismos de curta regulação são reconhecidos dois principais tipos, com aparente acção integrada: *miogénico* e *metabólico*.

O controlo miogénico, de actualização rápida e breve (segundos ou minutos), baseia-se na alteração do estado de contractilidade do músculo liso vascular, em particular das arteríolas e pequenas artérias, por acção de estímulos diversos: neurogénicos, hormonais, metabólicos autacóides e mecânicos. A indução neurogénica deriva da secreção de norepinefrina das varicosidades do nervo para as células musculares lisas do simpático nas arteríolas e esfíncteres pré-capilares. Neste processo, quando o músculo liso vascular está fisiologicamente activo, as arteríolas e as pequenas artérias têm a capacidade de responderem a variações na pressão transmural, isto é, contraem-se quando pressão intravascular aumenta e contraem-se na situação inversa.

Entre os factores moleculares intervenientes tem sido salientada a importância potencial do aumento da concentração de cálcio no citosol nas células de músculo liso vascular, de que resulta a activação da cinase das cadeias leves de miosina. Os canais de  $K^+$  dependentes de ATP existentes no músculo liso vascular, bem como alguns componentes da membrana basal e da matriz extracelular, entre outros, parecem intervir também (segundo estudos recentes, ainda que por mecanismos a clarificar) no tónus vascular.

O mecanismo metabólico, que responde aos níveis de  $P_aO_2$  e dos agentes humorais e produtos das estruturas irrigadas, tem início mais tardio mas acção prolongada. Aparentemente, a intervenção dos mecanismos de controlo miogénico e ou metabólico relacionar-se-ia com as características do tecido ou órgão sob observação.

Como já foi referido, o controlo da perfusão capilar começou por ser localizado por Krogh (segundo as observações que realizou sobre a microcirculação em músculo estriado de várias espécies), nos próprios capilares, cuja variação activa de diâmetro e perfusão em função das exigências teciduais em oxigénio dependeria de células contracteis pericapilares.

Num outro modelo, proposto algumas décadas mais tarde, o controlo da perfusão capilar residiria na respectiva origem, modulado por constrições semelhantes às produzidas por esfíncteres. Ao ser constatado que a perfusão capilar era regulada em grupo e não em capilares isolados, admitiu-se que o seu controlo estaria na vasomotilidade arteriolar. No início do exercício muscular e enquanto fosse pouco intenso, o controlo deslocar-se-ia da arteríola terminal para capilares individualizados,

originando uma maior perfusão nestes, dispersa e determinada por factores estruturais e propriedades reológicas do sangue. O aumento da intensidade do exercício seria acompanhado por maior fluxo sanguíneo ao músculo à custa da hiperemia das arteríolas adjacentes às que controlariam a perfusão capilar (sem variação relevante). Esta nova modificação resultaria de um controlo “ascendente”, no sentido dos capilares para as arteríolas terminais.

Do conjunto das observações realizadas a propósito da resposta associada de capilares e arteríolas terminais à contracção muscular, surgiu o conceito de que a perfusão capilar seria determinada pela organização anatómica da microcirculação e pelos efeitos funcionais induzidos pelas exigências metabólicas. A importância de que parece revestir-se a disposição anatómica e funcionalidade dos capilares junto com o controlo da sua perfusão pelas arteríolas terminais, deu origem ao conceito de *unidade microvascular* como elemento fundamental do controlo da microcirculação do músculo-esquelético. Cada unidade microvascular seria constituída por uma arteríola terminal e 12 a 20 capilares, distribuídos em direcções opostas ao longo das fibras musculares, que se cruzam (em contracorrente) com os originários em arteríolas diferentes.

O conceito de controlo da perfusão capilar passou a incluir também as arteríolas-mãe das terminais. Deste modo haveria uma sequência de intervenções hierarquizadas: as arteríolas terminais controlariam a existência, ou não, de perfusão capilar, enquanto a distribuição do fluxo sanguíneo nas arteríolas terminais dependeria das arteríolas-mãe. Numa posição mais recuada para a regulação da quantida-

de de oxigénio distribuído a jusante (quando as exigências em oxigénio e a extracção pelos tecidos aumentam, reflectindo-se na redução da pressão de oxigénio venular,  $P_{vO_2}$ ), situar-se-ia o controlo da resistência vascular periférica nas arteríolas proximais e artérias mais largas, por “vasodilatação ascendente”. Este tipo de resposta suscitou, de imediato, a questão quanto ao mecanismo subjacente, de modo a explicar de que modo os vasos arteriais a montante recebiam a informação para se dilatarem, na sequência da hiperemia iniciada a nível das arteríolas e capilares a jusante.

Numa primeira perspectiva, seria admissível que a vasodilatação resultasse, no decurso da contracção muscular, de metabolitos com acção vasodilatadora que, difundindo do músculo-esquelético, desencadeassem não o relaxamento do músculo liso vascular dos microvasos locais mas incluíssem também, arteríolas (das proximais às distais) e pequenas artérias que as precedem. Foi então posta em evidência a capacidade do endotélio modular a contractilidade do músculo liso de microvasos locais por via de um estímulo mecânico (cisalhamento) provocada pela perfusão intravascular. O estímulo vasodilatador propagar-se-ia em sentido ascendente através das junções das células endoteliais. Porém, esta resposta não explicaria todas as situações, sendo completada pela condução de sinais eléctricos através do músculo liso vascular, ao longo da parede vascular.

Por conseguinte, a distribuição adequada de oxigénio em resposta às necessidades teciduais requer que a resposta microvascular às condições em que decorre a oxigenação local seja rigorosamente integrada por di-

versas vias e sinais transdutores, uns com origem na comunicação intercelular ao longo do músculo liso vascular, actuando como um sincício (p.ex., activação eléctrica), enquanto outros emanam do endotélio (p. ex., o monóxido de azoto, NO), induzidos pela tensão de cisalhamento do sangue nos microvasos perfundidos (*tensão de cisalhamento de parede*). Explica-se assim que um estímulo vasodilatador com início nos capilares (produzido, p.ex., por um aumento da tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo local) seja transmitido (se necessário) às arteríolas e artérias de resistência a montante. É de notar que a vasodilatação induzida pelo NO ocorre localmente, sem condução ascendente. Em resposta, a vasodilatação aumenta a perfusão sanguínea a jusante até que o equilíbrio seja alcançado, com minimização do atrito de fluxo e da resistência vascular. Através deste mecanismo de regulação integrada seria possível a cada território microvascular adaptar-se aos seus próprios condicionamentos, sem necessidade de desviar o fluxo de sangue de territórios celulares adjacentes.

Adicionalmente, têm sido identificados outros mecanismos locais que intervêm na oxigenação tecidual. Um desses mecanismos baseia-se na difusão pré-capilar de oxigénio que parece ser encaminhado das arteríolas até capilares adjacentes, nos quais reoxigena os respectivos eritrócitos. As trocas de oxigénio ocorrem também entre arteríolas e vénulas e entre capilares com diferentes níveis de  $PO_2$ , talvez como compensação à habitual heterogeneidade que caracteriza a perfusão sanguínea capilar de cada tecido. Esta heterogeneidade, em parte resultante de grande variabilidade do hematócrito

e do fluxo eritrocitário intracapilar, associada à brusca diminuição pré-capilar da saturação sanguínea em oxigénio e da difusão de oxigénio entre microvasos adjacentes, justifica que o fluxo sanguíneo não seja, por si só, um indicador fiável da quantidade de oxigénio fornecido ao tecido irrigado. Por outro lado, a proximidade e emparelhamento anatómico entre arteríolas pré-capilares e vénulas pós-capilares poderia gerar um outro ponto regulador da microcirculação, através informações quanto ao estado de oxigenação tecidual existente nos sectores iniciais e finais na dependência daqueles microvasos. Por conseguinte, o aumento de concentração no sangue venular de determinado metabolito (p.ex., adenosina) drenado de um tecido com carência de oxigénio constituiria um sinal que, ao difundir para as arteríolas adjacentes, provocaria uma resposta vasodilatadora local e subsequente aumento da perfusão sanguínea oxigenante. A par da sensibilização por metabolitos com origem tecidual, as vénulas (através do endotélio) podem reagir ao aumento da tensão de cisalhamento local e agonistas através da produção de autacóides que, difundido para as arteríolas próximas, lhes induzem vasodilatação.

Acresce ainda que as vénulas, ao contrário das arteríolas (directamente insensíveis ao oxigénio), parecem responder a variações na  $P_vO_2$ , deste modo assumindo uma posição directa nos mecanismos de controlo da microcirculação. Neste mecanismo poder-se-ia a participação dos eritrócitos em condições de hipoxia, como sensor das necessidades locais em oxigénio e fonte directa ou indirecta de estímulos vasodilatadores. Uma das primeiras observações nesse sentido foi constatar

que os eritrócitos, sob condições equivalentes às de hipoxia, libertavam ATP para o plasma, que se verificou ter acção vasodilatadora relevante das arteríolas, além de aumentar a perfusão sanguínea local. Observou-se o mesmo efeito vasodilatador local quando se injectava ATP na circulação arteriolar ou nas vénulas pós-capilares, sucedendo neste último caso que a vasodilatação era induzida retroactivamente nas arteríolas. A vasodilatação foi atribuída à fixação do ATP em receptores purinogénicos do endotélio venular, com subsequente activação de substâncias vasodilatadoras produzidas no endotélio, em que se destacavam o monóxido de azoto (NO), prostaglandinas (PG) e o factor hiperpolarizante do endotélio (EDHP). Em arteríolas cerebrais isoladas, a vasodilatação induzida pela redução do conteúdo de oxigénio do meio ocorria somente quando havia aqueles microvasos eram perfundidos com eritrócitos, na sequência do qual o ATP eritrocitário efluía para o meio. Destes estudos constatou-se que o efluxo de ATP eritrocitário era proporcional à quantidade de desoxihemoglobina presente, além de actuar como regulador do fornecimento de oxigénio ao músculo-esquelético.

Numa outra abordagem complementar, os eritrócitos interviriam na distribuição de oxigénio corporal através do NO que transportam desde os pulmões, e do qual derivaria um potente vasodilatador periférico, o S-nitrosotiol, que seria libertado sempre que a saturação de hemoglobina em oxigénio fosse insuficiente para a oxigenação tecidual. Esta hipótese, embora atractiva, não tem reunido consenso quanto à produção e ou intervenção do S-nitrosotiol. Em alternativa, admitiu-se que a desoxihemoglobina, ao ac-

tuar com enzima redutora na conversão de nitritos em NO, confirmaria a participação dos eritrócitos na regulação do fornecimento de oxigénio, como mediador da vasodilatação periférica das arteríolas, sob condições de hipoxia. Neste processo o NO, ao ser libertado dos eritrócitos em regiões com  $PO_2$  reduzida (preferencialmente a nível das vénulas) conduziria à vasodilatação arteriolar adjacente e aumento da perfusão sanguínea local.

Entre os mecanismos de regulação prolongada (dias, semanas ou mais) da microcirculação destacam-se a adaptação estrutural da parede ou da topologia vascular, por remodelação de vasos pré-existentes ou por angiogénese, na sequência de diversos estímulos, tais como metabólicos, pressão intravascular, tensão de cisalhamento da parede e outros sinais transferidos entre os segmentos vasculares.

## BIBLIOGRAFIA (T1-T5)

### T1 e T2. Hemorreologia (significado) e sangue

- Barras JP. Blood rheology – general review. *Bibl Haematol.* 1969; 33:277-97.
- Copley AL, Seaman GVF. The meaning of the terms rheology, biorheology and hemorrheology. *Clin Hemorheol* 1982; 1:117-9.
- Copley AL. The rheology of blood. A survey. *J. Colloid Sci* 1952;7:323-33.
- Hoffbrand AV, Moss PAH. "Essential Haematology". 6<sup>th</sup> Ed. Chichester: John Willeys & Sons Ltd, 2011, pp.1-14.
- Johann Schaller, Simon Gerber, Urs Kämpfer, Sofia Lejon, Christian Trachsel. "Human Blood Plasma Proteins: Structure and Function". Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2008, pp. 5-20.
- Sherwood L. "Human Physiology – from cells to systems". 5th ed. Belmont, Calif: Brooks/Cole, 2004.
- Stoltz JF. Clinical Hemorrheology: past, present and perspectives. *Clin Hemorheol* 1996; 16:87-104.

### T3. Sistema cardiovascular

- Chevalier P (ed). "Benchmark Papers in Human Physiology: The Heart, and Circulation". Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson and Ross, 1976.

- Granger, Harris J. Cardiovascular physiology in the twentieth century: great strides and missed opportunities. *Am. J. Physiol.* 275 (*Heart Circ. Physiol.* 44): H1925–H1936, 1998.
- Guyton A C, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972;34:13–46.
- McDonald DA. Hemodynamics. *Annu Rev Physiol* 1968;30:525-56.
- Murray JF. Systemic circulation. *Annu Rev Physiol* 1964;26:389-420.
- Roy CS, Brown JG. The blood pressure and its variations in the arterioles, capillaries and veins. *J. Physiol. (Lond.)* 1880;2:323–359.
- Zamir M. Shear forces and blood vessel radii in the cardiovascular system. *J Gen Physiol* 1977; 69: 449-61.
- Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A, Benjamin N, Bryan NS, Butler A, Cabrales P, Fago A, Feilisch M, Ford PC, Freeman BA, Frenneaux M, Friedman J, Kelm M, Kevil CG, Kim-Shapiro DB, Kozlov AV, Lancaster JR Jr, Lefer DJ, McColl K, McCurry K, Patel RP, Petersson J, Rassaf T, Reutov VP, Richter-Addo GB, Schechter A, Shiva S, Tsuchiya K, van Faassen EE, Webb AJ, Zuckerman BS, Zweier JL, Weitzberg E. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* 2009;5:865-9.
- Harkness J. The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. *Biorheology.* 1971;8:171-93.
- Mellander S, Johansson B. Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev.* 1968;20:117-96.
- Needham L, Cusack NJ, Pearson JD, Gordon JL. Characteristics of the P2 purinoceptor that mediates prostacyclin production by pig aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1987;134:199-209.
- Patel RP, Hogg N, Kim-Shapiro DB. The potential of the red blood cell in nitrite-dependent regulation of blood flow. *Cardiovasc Res* 2011; 89:507-15.
- Poole DC, Copp SW, Hirai DM, Musch TI. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O(2) flux during contractions. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;202:293-310.
- Rubino A, Ralevic V, Burnstock G. Contribution of P1-(A2b subtype) and P2-purinoceptors to the control of vascular tone in the rat isolated mesenteric arterial bed. *Br J Pharmacol.* 1995;115:648-52.
- Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation.* 2005;12:33-45.
- Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K, Piantadosi CA. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science.* 1997;276:2034-7.
- Stein JC, Ellis CG, Ellsworth ML. Relationship between capillary and systemic venous PO2 during nonhypoxic and hypoxic ventilation. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 2):H537-42.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev.* 2003;83:933-63.
- Tyml K, Ellis CG, Safranyos RG, Fraser S, Groom AC. Temporal and spatial distributions of red cell velocity in capillaries of resting skeletal muscle, including estimates of red cell transit times. *Microvasc Res.* 1981;22:14-31.
- Wells R E Jr. Rheology of blood in the microvasculature. *N Engl J Med.* 1964;270:889-93.
- Wiedeman MP, Tuma RF, Mayrovitz HN. Defining the precapillary sphincter. *Microvasc Res.* 1976;12:71-5.
- Wihlborg AK, Malmjö M, Eijolfsson A, Gustafsson R, Jacobson K, Erlinge D. Extracellular nucleotides induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Br J Pharmacol.* 2003;138:1451-8.
- Zingg W, Shepley DJ. Biorheology and blood flow. *Can J Surg.* 1970;13177-82.

### **T4 e T5. Microcirculação – estrutura, funções, distribuição e regulação do fluxo sanguíneo, estados de oxigenação tecidual**

- Bagher P, Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation. *Acta Physiol (Oxf).* 2011; 202:271-84.
- Bergfeld GR, Forrester T. Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia. *Cardiovasc Res.* 1992;26:40-7.
- Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, Waclawiw MA, Zalos G, Xu X, Huang KT, Shields H, Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Cannon RO 3rd, Gladwin MT. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med.* 2003;9:1498-505.
- Dietrich HH, Tyml K. Capillary as a communicating medium in the microvasculature. *Microvasc Res.* 1992;43:87-99.
- Duling BR, Hogan RD, Langille BL, Lelkes P, Segal SS, Vatner SF, Weigelt H, Young MA. Vasomotor control: functional hyperemia and beyond. *Fed Proc.* 1987;46:251-63.
- Duling BR, Berne RM. Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ Res.* 1970;27:669-78.
- Ellis CG, Wrigley SM, Groom AC. Heterogeneity of red blood cell perfusion in capillary networks supplied by a single arteriole in resting skeletal muscle. *Circ Res.* 1994;75:357-68.
- Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology.* 2009;24:107-16.
- Fung YC. Blood flow in the capillary bed. *J Biomech.* 1969; 2:353-72.
- Gladwin MT, Schechter AN. NO contest: nitrite versus S-nitroso-hemoglobin. *Circ Res.* 2004;94:851-5.