

## CONCEITOS SOBRE HEMORREOLOGIA E MICROCIRCULAÇÃO HUMANAS

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

### TEMA 6 – MICROCIRCULAÇÃO SANGUÍNEA E SISTEMA LINFÁTICO

#### GENERALIDADES

O sistema vascular sanguíneo e o sistema linfático desempenham acções complementares relevantes a nível dos tecidos, respectivamente na perfusão pelo sangue e na homeostasia dos líquidos e suspensões corporais. Ainda que evidenciem grandes diferenças estruturais e funcionais entre si, também partilham algumas particularidades anatómicas. O sistema vascular constitui, como foi dito anteriormente, um circuito fechado de elevado gradiente de pressão, no qual o sangue circula entre os todos os órgãos e sectores corporais, donde regressa ao ponto de partida, o coração. Por seu lado, o linfático é um sistema aberto unidireccional de baixa pressão, através do qual a linfa é drenada do espaço intersticial da generalidade dos tecidos (excepto no cérebro e retina) e devolvida à circulação sanguínea. Para esse objectivo, a linfa (depois de atravessar os colectores linfáticos iniciais, tubos colectores sucessivamente mais largos e,

por fim, o ducto linfático direito e o ducto torácico) mistura-se com sangue, respectivamente, ao nível da subclávia direita e da esquerda.

Adicionalmente, o sistema linfático é essencial para a absorção lipídica intestinal e para a protecção imunológica do organismo. Em condições patológicas, as mesmas vias que são utilizadas para resposta imunológica (designadamente, o transporte de linfócitos de memória T, macrófagos e células dendríticas para os gânglios linfáticos) são-no, também para a metastização de células tumorais malignas.

O sistema canalicular linfático funciona em estreita associação com os tecidos linfóides, responsáveis sobretudo pela protecção imunitária, que existem dispersos por muitos dos órgãos corporais, em particular nos gânglios, amígdalas, placas de Peyer, baço e timo, entre outras estruturas menores. Estes tecidos, também atravessados pela linfa, são constituídos por tecido conjuntivo, linfócitos e outros leucócitos.

As funções de absorção lipídica e de resposta imunológica do sistema linfático saem do âmbito do presente trabalho, não sendo por isso aqui analisadas.

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

## TROCAS DE ÁGUA E SOLUTOS NA MICROCIRCULAÇÃO

A par da permuta de gases, nutrientes e produtos metabólicos, referida anteriormente, também ocorrem constantes trocas de água<sup>2</sup> e solutos orgânicos a nível dos microvasos. Porém, dos cerca de 20 litros de sangue que chegam por dia à extremidade arterial dos capilares e são filtrados ao logo do seu trajecto, uma parte substancial deste filtrado plasmático permanece (transitoriamente) retida no espaço intersticial<sup>3</sup>; uma fracção converte-se em *linfa*, enquanto outra, maioritária, é reabsorvida pela circulação a nível da extremidade venosa daqueles microvasos (Fig.1). Deste modo, o volume (aproximadamente 12 litros, em cada indivíduo saudável e com 70 kg de peso corporal) de líquido intersticial que existe em dado momento, reflecte o equilíbrio dinâmico entre a fracção filtrada do plasma e a removida, como linfa, pelos canais linfáticos.

É através do líquido intersticial que os nutrientes são encaminhados, depois de filtrados da corrente sanguínea capilar, para os tecidos adjacentes. A eliminação de produtos metabólicos ou de desperdícios teciduais segue o caminho inverso, ou seja, do líquido intersticial para a extremidade venosa dos capilares. Por conseguinte, o líquido intersticial é, na generalidade (embora variável com o tipo de tecido e sector corporal), composto por água, monossacáridos, ácidos gordos, aminoácidos, coenzimas, hormonas, neurotransmissores, além dos desperdícios celulares a serem eliminados do organismo.

### PRINCIPAIS FACTORES DETERMINANTES DA PERMUTA TRANSMEMBRANAR

As trocas de solutos através da parede capilar dependem de várias premissas, em que se destacam:

- Dimensão das partículas moleculares em cada lado da interface;

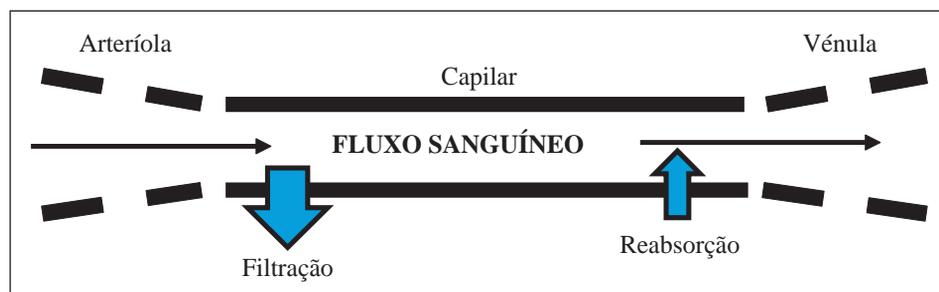


Figura 1. Filtração e reabsorção líquida transcápilar.

<sup>2</sup> A bipolaridade relativa entre o átomo de oxigénio e os dois átomos de hidrogénio de cada molécula de água favorece a sua associação com três outras moléculas, através da formação de ligações hidrogeniónicas. Deste modo, a água comporta-se como solvente de iões e moléculas polares (solutos), de que resulta a formação de soluções hidrofílicas. Pelo contrário, as moléculas orgânicas, sem polaridade e, portanto, sem capacidade de interagirem através de ligações hidrogeniónicas, são hidrofóbicas ou lipofílicas. As moléculas com parte polar e parte não-polar designam-se por anfipáticas. É o que sucede com os lípidos polares, que interagem com as soluções aquosas organizando-se sob a forma de bifolhetos lipídicos membranares, micelas ou quilomicra. As membranas e quilomicra incluem na sua composição algumas proteínas. A estrutura espacial assumida por estas proteínas reflecte a orientação das cadeias laterais hidrofílicas e hidrofóbicas dos respectivos aminoácidos, pelo qual os grupos hidrofílicos são dispostos em contacto com os grupos polares lipídicos, enquanto os hidrofóbicos se localizam nas proximidades de grupos não polares.

<sup>3</sup> O espaço intersticial (ou espaço extravascular) representa o intervalo entre as células de cada tecido e de tecidos adjacentes.

- Número (concentração) de partículas por unidade de volume da solução;
- Carga eléctrica e outras propriedades das partículas constituintes dos solutos;
- Valor e tipo de pressão exercida sobre a parede capilar de cada lado da interface.

Relativamente à dimensão, verifica-se que as permutas líquidas (água e solutos) entre o plasma e o líquido intersticial, muito activas, ocorrem em áreas limitadas da parede capilar, onde se localizam “poros” e espaços intercelulares (do endotélio capilar); dependem ainda dos gradientes de vários tipos de pressão que se exercem de cada lado da superfície capilar semipermeável<sup>4</sup>. A maior parte das trocas entre ambos os sectores ocorre por *difusão simples*<sup>5</sup> através daqueles espaços, desde que a dimensão das partículas dos solutos envolvidos tenha diâmetro inferior à dos poros e espaços inter-membranares. Justifica-se assim que os electrólitos e compostos de baixo peso molecular (p. ex., ureia e glicose) difundam sem grande dificuldade, em conjunto com a água, de um para outro sector transmembranar. Por seu lado, as proteínas plasmáticas, de maiores dimensões, permanecem quase em absoluto

no conteúdo microvascular, enquanto as partículas com carga eléctrica requerem mecanismos específicos de transporte. Por conseguinte, e devido às suas características restritivas que lhe são próprias, a parede capilar não é permeável aos glóbulos sanguíneos nem a macromoléculas proteicas, ao contrário dos restantes componentes plasmáticos, que podem facilmente fluir para o espaço intersticial pericapilar. Em contrapartida, as moléculas lípido-solúveis podem difundir em toda a extensão capilar.

Em termos práticos, a composição do filtrado proveniente do sangue capilar é idêntica à do plasma mas sem macromoléculas proteicas.

O fluxo transcapilar na permuta entre o conteúdo capilar e o líquido intersticial é determinado pela combinação de quatro forças (*forças de Starling*), subdivididas em dois grupos, o da pressão hidrostática e da pressão oncótica, que actuam no interior dos capilares e no espaço intersticial (Fig. 2).

A pressão hidrostática intravascular é gerada pela força sistólica cardíaca que comprime a corrente sanguínea contra a parede vascular; na microcirculação, atinge valores muito inferiores aos da sistémica (cerca de 35 mmHg na extremidade arteriolar e cerca de 15 mmHg na venosa), en-

<sup>4</sup> A membrana capilar é impermeável às proteínas de elevado peso molecular, enquanto a água e solutos de baixo peso molecular a atravessam sem dificuldade. No entanto, em alguns tecidos corporais, há alguma filtração proteica para o espaço intersticial.

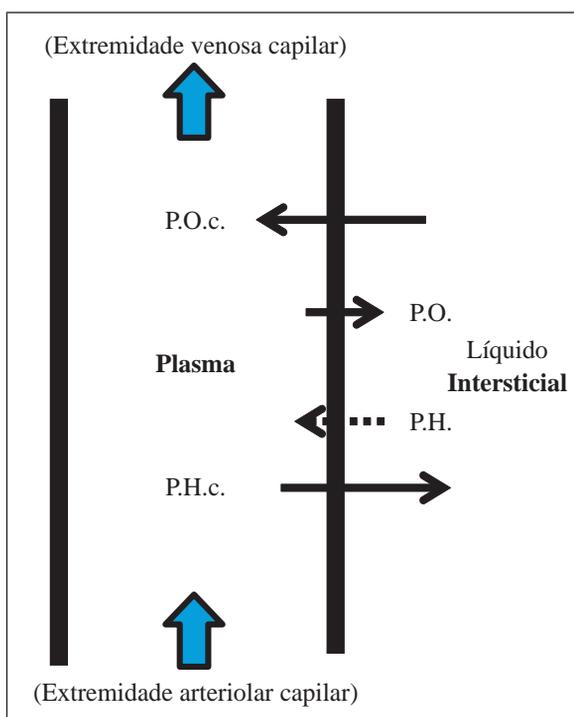
<sup>5</sup> A *difusão* consiste no movimento de moléculas em solução dos sectores em que existem em maior concentração para os de menor concentração, de modo a igualar os valores dos dois lados da interface semipermeável. A *osmose*, como fenómeno particular da difusão, restringe-se à direcção das moléculas de água do sector em que existem em maior concentração para a menor, ou seja, em que abundam solutos não difusíveis, tendendo deste modo a equilibrar a concentração das moléculas de água em ambos os lados da interface. Em consequência, o compartimento que contém, moléculas não difusíveis aumenta de volume ao receber maior quantidade de água, ao mesmo tempo que a concentração do meio diminui, enquanto o compartimento donde a água provém tende para um menor volume e a ficar mais concentrado. A par do aumento de volume, resultante da entrada de água no compartimento com substâncias não difusíveis, há um progressivo acréscimo da pressão incidente no mesmo lado da membrana semipermeável até, na situação limite, impedir entrada de mais moléculas de água. Este ponto de equilíbrio que interrompe a osmose indica o valor da pressão osmótica da solução que contém substâncias não difusíveis. A *pressão osmótica*, que é proporcional ao número de partículas em solução, é expressa em *osmol*. Esta unidade indica o número total de partículas que existe na molécula-grama do soluto não-ionizável. Em solutos muito diluídos é preferível a expressão em *miliosmol* (1/1000 *osmol*); quando é referenciada a 1 litro de água, indica a *osmolaridade* da solução (*mOsm/L*), mas, quando se expressa em relação a 1 quilograma de água, traduz a respectiva *osmolalidade* *mOsm/Kg*.

quanto a pressão hidrostática intersticial é negativa (cerca de 0, 2mmHg).

A pressão oncótica (ou pressão osmótica coloidal) reflecte as propriedades próprias das soluções coloidais adquiridas pelas proteínas; ao comportarem-se como aniões, as proteínas atraem a si catiões (*efeito Donnan*), designadamente o Na<sup>+</sup>, que fixam por ligações electrostáticas, aumentando deste modo o número de substâncias osmoticamente activas no compartimento em que se encontram.

Para que a electroneutralidade se mantenha, a passagem de catiões arrasta número equivalente de aniões do espaço intersticial, até ser atingido o ponto de equilíbrio entre ambos os espaços (*equilíbrio Donnan*). Nesta situação, o reequilíbrio traduz-se na perda de iões (aniões e catiões) do líquido intersticial para o plasma, pelo que a soma do de iões difusíveis e a concentração iónica total (incluindo as substâncias não difusíveis, em particular, as proteínas) são mais elevadas no plasma do que no espaço intersticial. Explica-se assim que a osmolaridade plasmática (285-295 mOsm/L) seja um pouco superior à do espaço intersticial (e também do intracelular), com influência directa nos valores da pressão osmótica coloidal (superior ao daqueles espaços) e, portanto, no fluxo osmótico (para o espaço intravascular).

Enquanto a pressão oncótica intravascular (cerca de 28 mmHg em toda a extensão capilar, determinada, sobretudo, pela albumina) atrai o fluxo líquido para o plasma, a pressão oncótica intersticial (entre 0,1 e 3 mmHg, respectivamente, a nível das extremidades arteriolar e venular) orienta a osmose no sentido inverso. Nestas condições, o sentido da varia-



P.O. – pressão osmótica; P.H. – pressão hidrostática; c – capilar; i – intersticial.

**Figura 2.** Orientação das quatro forças de Starling que determinam as trocas líquidas transcapsulares entre o plasma e o líquido intersticial.

ção do fluxo osmótico a nível das extremidades arterial e venosa de cada capilar recai na dependência final da pressão hidrostática intravascular.

## MODELOS DE FLUXO TRANSCAPILAR

A participação das pressões hidrostática e oncótica nas trocas líquidas através da membrana capilar foi elucidada pela *equação de Starling*:

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

em que,

$J$  expressa o fluxo real entre os compartimentos;

$K$  é o coeficiente de filtração;

$P_c$  é a pressão hidrostática capilar;

$P_i$  é a pressão hidrostática intersticial;

$\pi_c$  é a pressão oncótica plasmática;

$\pi_i$  é a pressão oncótica intersticial;

$\sigma$  é o coeficiente de reflexão/factor de correcção das proteínas plasmáticas que se escapam através da membrana

De acordo com a equação, de que resultou o modelo clássico de fluxo transcapilar,  $J$  indica que a filtração real é proporcional à força impulsora real. Quando o valor de  $J$  é positivo, o fluxo líquido sai do capilar (filtração) e, quando negativo, entra no capilar (absorção). Devido aos valores relativos indicados para a pressão hidrostática e oncótica, a força propulsora da filtração do capilar para o espaço intersticial é de +9mmHg, declinando ao longo do capilar até ser igual a -8mmHg na extremidade venular, portanto teoricamente favorável à reabsorção líquida a este nível. Adicionalmente, a difusão transmembranar<sup>6</sup> da água e solutos (*difusão simples*) é também proporcional à diferença de concentração em que estas substâncias existem de cada lado da parede capilar. Por conseguinte, desde que os gradientes de concentração e pressão no sector capilar sejam superiores aos do interstício, como sucede geralmente ao nível da extremidade arterial dos capilares, a água e os solutos de baixo peso molecular<sup>7</sup> tendem a sair des-

tes vasos, misturando-se com o líquido intersticial. A situação modifica-se à medida que o sangue flui para a extremidade venosa dos capilares, altura em que, devido a uma maior concentração e pressão do lado intersticial, grande parte do conteúdo líquido do espaço intersticial poderá difundir para o espaço intracapilar.

Porém, a percentagem de solução filtrada, assim com a que é reabsorvida, variam de tecido para tecido, devido, em parte às diferenças anatómicas e à da permeabilidade do sistema capilar às moléculas proteicas e outras grandes dimensões. Enquanto os capilares "contínuos" (p.ex., no músculo e cérebro) exibem baixo valor de coeficiente de filtração, nos capilares fenestrados (p.ex., em glândulas endócrinas e exócrinas, intestino e rim) sucede o inverso. O coeficiente de filtração no músculo e, também, no cérebro, com capilares do tipo contínuo, é muito reduzido, verificando-se o oposto no fígado, com membranas sinusóides de poros largos e facilmente permeáveis às proteínas plasmáticas. Nos tecidos em que a difusão transcapilar é diminuta (com capilares contínuos), o transporte recorre a moléculas transportadoras específicas, próprias dos sistemas de *difusão facilitada*<sup>8</sup>. Este tipo de sistemas evolui com cinética do tipo Michaelis-Menten, que prevê, entre outras variáveis, a saturação do transportador e a reversibilidade da combinação da

<sup>6</sup> Determinada pela equação de Fick para a difusão ( $J = D.A.\Delta C$ ), em que  $D$  é o coeficiente de difusão,  $A$  é a superfície semipermeável e  $\Delta C$  a diferença de concentrações entre os sectores separados pela membrana. Em condições fisiológicas e para uma dada área de membrana, o gradiente de concentração é o principal determinante do fluxo transmembranar, ainda que este seja afectado por diversos factores, designadamente, a solubilidade no bifolheto lipídico ou gradiente electroquímico e eléctrico, e dimensões das moléculas difusoras.

<sup>7</sup> Admitindo que o soluto é um composto iónico, p.ex., o cloreto de sódio (NaCl), considerado como uma molécula dissociável em dois iões,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , verifica-se que 100 mmol/L da solução de NaCl correspondem à osmolaridade de 200mOsm/L; em contrapartida uma solução contendo 100mmol/L de molécula não ionizável tem 100 mOsm/L de osmolaridade, de que resulta um menor contributo para a pressão osmótica do que a de um composto ionizável.

<sup>8</sup> Ao contrário da difusão simples, explicada pela equação de Fick, a difusão facilitada obedece à cinética de Michaelis-Menten, que pressupõe uma combinação reversível entre moléculas transportadas e respectivos transportadores.

molécula transportada (p.ex. glicose) com o respectivo transportador, em contraste com a *difusão simples*, que dispensa transportadores. Nos capilares “descontínuos” (p.ex., na medula óssea, fígado e baço) há livre passagem de células, proteínas e quilomícra (além de moléculas mais pequenas) entre tecidos e plasma.

As interpretações fisiológicas anteriores admitiam que, durante no estado de equilíbrio, havia sempre recaptção líquida ao nível da extremidade venular dos capilares. Todavia, em determinados casos a pressão sanguínea venular continua a ser positiva, o que favorece a filtração para o espaço intersticial ao longo de todo o segmento capilar e não só no mais próximo da extremidade venular, a par com baixo valor de reabsorção. Estas discrepâncias, inexplicadas pelo modelo tradicional, justificaram uma nova interpretação.

A nova hipótese sugere que as trocas de solutos através do endotélio capilar sejam reguladas pelo glicocálice. Esta estrutura, de natureza glicoproteica, reveste a superfície luminal do endotélio em toda a extensão do aparelho circulatório, enquanto, na face oposta, permanece em contacto com o sangue. Está estabelecido que o glicocálice, pelo posicionamento relativo e enzimas que contém, exerce funções importantes, designadamente, ao assegurar a homeostasia do sangue e da parede vascular. Esta última função regularia a permeabilidade, além de proteger a parede contra aos efeitos adversos do fluxo sanguíneo (em particular na microcirculação). Deste modo, o glicocálice, ao afectar a filtrabilidade de líquidos orgânicos do sangue para o espaço intersticial e a reabsorção em

sentido contrário, além de inibir a coagulação e adesão leucocitária, actuaria como uma barreira contra a permeabilidade transmembranar

O novo modelo defende que, a par do obstáculo criado pelo glicocálice, a filtração dos solutos do sangue para o espaço intersticial seria restringida a intervalos estreitos intercelulares (fendas paracelulares), por onde o fluxo, desprovido de proteínas, tem de passar a grande velocidade no sentido do espaço intersticial. Esta particularidade não impede que alguma albumina e outras proteínas do plasma fluam lentamente para o espaço intersticial (transportadas em vacúolos) através de poros existente na parede de muitos capilares. Devido a esta particularidade, a concentração das proteínas intersticiais pode chegar até 50 a 60% dos valores plasmáticos (como sucede no músculo e na pele), explicando-se a sua detecção na linfa periférica.

A grande velocidade em que decorre a filtração afastaria as proteínas intersticiais da parede membranar, de modo a que o valor local da pressão oncótica aproximar-se-ia do zero, ainda que com potenciais flutuações significativas e rápidas, dependentes da pressão hidrostática sanguínea, em toda a extensão do capilar. Sendo a pressão hidrostática mais elevada nas proximidades da extremidade arteriolar dos capilares do que perto da extremidade venular, o gradiente oncótico transmembranar variaria no mesmo sentido, favorecendo a filtração, ainda que a valores mais atenuados e de modo menos definido do que no modelo clássico. Ou seja, em condições normais, a reabsorção do interstício para o plasma seria muito inferior do que o estabelecido ante-

riormente, originando valores muito mais elevados da produção de linfa. Ainda que este comportamento varie de tecido para tecido, a filtração e a reabsorção transcápsular interrelacionam-se como que num sistema fechado que contribui para a estabilidade relativa do conjunto.

Em determinados sectores mais especializados (p.ex., nos nefrónios) a difusão e reabsorção capilares permanecem em equilíbrio, fundamental para o tipo de funções exercidas. Isoladamente, porém, os glomérulos evidenciam filtração sustentada, enquanto nos túbulos renais convulsionados há constante reabsorção, assegurada pela existência de líquido intersticial independente da filtração capilar. Pelo contrário, em alguns tecidos, como o músculo e a pele, que possuem acentuada vasomotilidade arteriolar, há variações constantes nesse equilíbrio, com predomínio relativo ora da filtração ora da reabsorção, devido a sucessivas modificações da vasomotilidade arteriolar.

### ALTERAÇÃO DA OSMOLARIDADE RELATIVA

A osmolaridade dos compartimentos intra- e extracelular pode ser alterada por perdas de água e ou electrólitos, ou, em sentido contrário, pelo acréscimo de quantidades relevantes de água ou soluções electrolíticas. Porém, o reequilíbrio osmótico (por número equivalente de partículas com propriedades osmóticas) tende a verificar-se com alguma brevidade, à

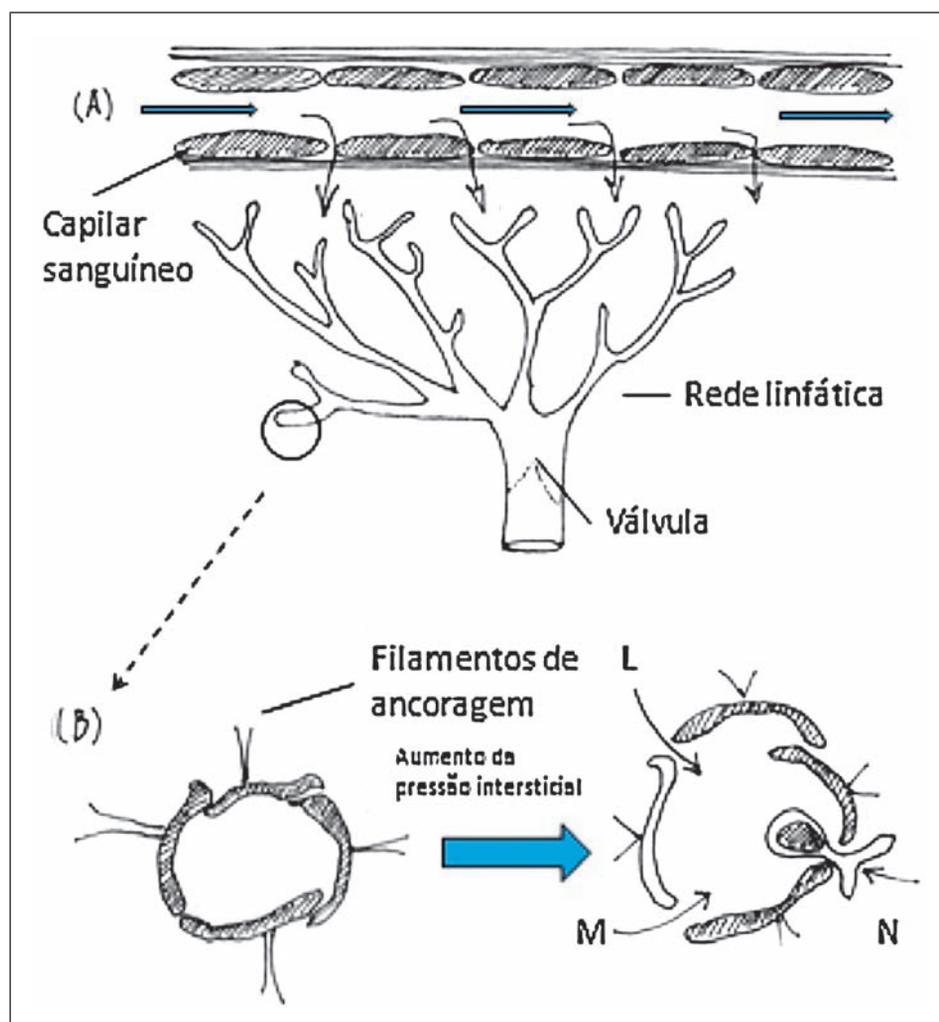
custa de troca transmembranar entre compartimentos adjacentes. Igualmente, se a pressão funcional capilar aumentar e não houver alterações nos restantes componentes, acentua-se a filtração do líquido plasmático para o espaço intersticial; a menos que seja drenado pelo sistema linfático, haverá retenção líquida intersticial e subsequente formação de edema. Pelo contrário, se a pressão funcional diminuir, a reabsorção líquida prevalecerá sobre a filtração, conduzindo ao aumento do volume plasmático à custa da reabsorção intersticial.

A par do gradiente (plasmático e intersticial) das pressões hidrostática e oncótica e das diferenças de permeabilidade membranar às soluções aquosas, há a considerar que os volumes relativos de plasma e líquido intersticial são também afectados pela tensão tecidual e pela capacidade de drenagem linfática.

### SISTEMA LINFÁTICO

A função mais importante do sistema linfático consiste em drenar o excesso de linfa que tende a acumular-se em virtualmente todos os tecidos periféricos para o lúmen dos capilares linfáticos<sup>9</sup> (ou colectores linfáticos iniciais, semelhantes aos capilares sanguíneos) aí existentes (Fig. 3). Em condições normais, o líquido intersticial é continuamente removido para estes colectores linfáticos, momento em que passa a designar-se por linfa. No total, cerca de sete litros de água e suspensões macromoleculares

<sup>9</sup> Os capilares linfáticos, fechados na extremidade inicial e com 10 a 60 µm de diâmetro, são constituídos por uma camada achatada e não fenestrada de células endoteliais, revestida por uma membrana basal, descontínua ou ausente. Os colectores linfáticos que lhes dão continuidade contêm uma camada de músculo liso na face externa e válvulas unidireccionais internas. Estes vasos colectores classificam-se em dois tipos, os pré-ganglionares ou aferentes e os pós-ganglionares, ou eferentes, que convergem, por sua vez em troncos e, estes, em ductos linfáticos, com estrutura relativamente semelhante mas de diâmetro superior.



**Figura 3.** (A) Filtração de um capilar sanguíneo para o espaço intersticial; o líquido em excesso (L), macromoléculas (M) e neutrófilos (N) são subsequentemente removidos por uma rede adjacente de capilares linfáticos. (B) Capilar linfático, em corte transversal, em que é evidente o lúmen irregular, delimitado por células endoteliais que tendem a sobrepor-se entre si nos pontos de contacto e estão conectadas por filamentos elásticos com a matriz extracelular envolvente; ao contrário dos capilares sanguíneos, os linfáticos não possuem membrana basal; quando a pressão intersticial aumenta, aqueles filamentos tendem a repuxar as células endoteliais, causando a abertura de espaços intercelulares, de modo a dar passagem ao excesso de solução não reabsorvida e de células a eliminar do espaço intersticial pelo sistema linfático. As válvulas existentes ao longo da vasculatura linfática (excepto nos capilares) impede, em condições normais, o retorno da linfa.

transformam-se em linfa, removida diariamente pelo sistema linfático.

A composição da linfa é semelhante à do plasma sanguíneo e à do líquido intersticial. Na generalidade e em condições normais, a linfa é formada a partir do líquido intersticial, a que acrescem alguns linfócitos. Devido a esta composição, a linfa apresenta um aspecto transparente. Po-

rém, a linfa que provém do intestino delgado após a formação do quilo, devido à grande concentração de triglicéridos aí absorvidos, evidencia um aspecto leitoso característico. A linfa proveniente dos gânglios linfáticos é mais rica em linfócitos e proteínas do que a derivada do líquido intersticial.

Através do sistema linfático, a linfa é impulsionada ao longo dos vasos

linfáticos por diversas forças, tais como: contracções do músculo liso próprio e dos músculos esqueléticos em actividade no seu trajecto, pulsação arterial e vasomotricidade arteriolar, além de forças sistémicas, tais como a pressão arterial, respiração, exercício físico e massagem. A presença das válvulas unidireccionais nos vasos linfáticos impede o retorno da linfa, deste modo direccionada para a circulação sanguínea, através de derivações vasculares da veia cava inferior (subclávias direita e esquerda). Através deste circuito, as proteínas e o excesso de líquido intersticial removido da microcirculação são devolvidos à composição sanguínea.

A formação da linfa tem sido explicada por dois mecanismos principais, o da pressão hidrostática e o da pressão oncótica. O primeiro dos mecanismos baseia-se em diferenças transitórias de pressão hidrostática entre o espaço intersticial o lúmen do canalículo linfático inicial (que remove a linfa para o sistema linfático); o facto de a pressão intersticial ser habitualmente negativa ou quase zero, enquanto a dos canais linfáticos é positiva, representa um relevante obstáculo à sua aceitação; esta hipótese é, em parte, contrariada pela demonstração de resultados compatíveis com fluxos transitórios de linfa e gradientes de pressão favoráveis nos respectivos canais.

O mecanismo proposto seria, ainda, dependente de duas premissas: uma consistiria em ciclos de contracção-relaxamento das paredes canaliculares e dos músculos esqueléticos atravessados, sendo a outra a da actuação de válvulas unidireccionais ao longo das vias linfáticas iniciais ou colectoras. Por conseguinte,

a linfa poderia entrar nos colectores iniciais durante a fase de expansão/relaxamento, sendo o seu retrocesso impedido na fase de contracção/compressão pelas válvulas existentes no trajecto. O segundo mecanismo, igualmente inconclusivo, baseia-se na capacidade de os linfáticos aumentarem a concentração proteica no lúmen dos colectores iniciais durante a contracção/compressão, provocando a atracção da fase líquida intersticial para o interior dos vasos linfáticos no período de relaxamento/descompressão, com a subsequente formação da linfa.

#### **ANOMALIAS DO EQUILÍBRIO FILTRAÇÃO/REABSORÇÃO TRANSCAPILAR**

Deficiências congénitas ou adquiridas que obstruam a remoção e ou o transporte da linfa pelo sistema linfático, ocasionam a sua acumulação nos tecidos, com a subsequente formação de edemas linfáticos periféricos, ou *linfedemas*.

Entre as situações mais comuns destacam-se as consequências induzidas por ortostatismo, imobilidade, hipoproteinemia, infecção, traumatismo, cirurgia, transplantação, medicação ou doença venosa. Em qualquer dos casos há uma explicação relativamente comum. Por exemplo, no ortostatismo, sobressa o efeito produzido pela gravidade na circulação venosa e linfática, de que resulta um aumento da pressão capilar nos sectores corporais em maior declive, designadamente, nos pés e pernas. O aumento da pressão hidrostática faz com que a albumina se escape pelos poros dos capilares para o interstício,

o que acarreta dois efeitos: redução da pressão oncótica intracapilar com subsequente aumento da filtração e retardamento da remoção local da linfa, ambos conduzindo ao aumento pressão hidrostática intersticial e formação transitória de edema nos setores a jusante. Numa outra situação frequente, a de hipoproteinemia (p. ex., por síndrome nefrótico ou desnutrição proteica acentuada), o desarranjo incide primariamente numa acentuada diminuição da pressão oncótica plasmática. Em consequência, aumenta a filtração líquida dos capilares para o espaço intersticial, com a formação de edema local.

## BIBLIOGRAFIA

- Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78.
- Dixon JB. Lymphatic lipid transport: sewer or subway? *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:480-7.
- Dongaonkar RM, Laine GA, Stewart RH, Quick CM. Balance point characterization of interstitial fluid volume regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297:R6-16.
- Hong YK, Shin JW, Detmar M. Development of the lymphatic vascular system: a mystery unravels. *Dev Dyn.* 2004;231:462-73.
- Jones D, Min W. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2:141-52.
- Landis EM. Recent studies on capillary permeability. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1948;60: 161-7.
- Margaris KN, Black RA. Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *J R Soc Interface.* 2012;9:601-12.
- Martins e Silva J. Água e compartimentos corporais. *O Médico* 1981; 98:265-74,343-50, 385-95,448-56, 512-21.
- Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol.* 1948; 152:471-91.
- Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50: 3-20
- Taylor AE, Granger DN. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: "Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Microcirculation", Volume IV. Bethesda: Amer Physiol Soc, 1984, pp. 467-520.
- Wang Y, Oliver G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease. *Genes Dev.* 2010 Oct 1; 24:2115-26.
- Waterhouse J, Sawdon M, Kirkman E. Capillary dynamics and the interstitial fluid-lymphatic system. *Anaesth Int Care Med.* 2009;11:69-74.
- Waterhouse J, Farmery A. Osmolarity and partitioning of fluids. *Anaesth Int Care Med.* 2012; 13: 573-5.
- Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007; 9:121-67.
- Zawieja D. Lymphatic biology and the microcirculation: past, present and future. *Microcirculation.* 2005;12: 141-50.